

Н. А. Маркичев, В. И. Елисеенко,
Ю. В. Алексеев, А. А. Армичев

Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда

Государственный научный центр лазерной медицины МЗ РФ

Ключевые слова: фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, рак кожи.

За последнее десятилетие во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи (ЗНК). В США ЗНК вышли на первое место в структуре онкологических заболеваний. По данным ВОЗ за 2003 г., в мире каждые четыре минуты регистрируется новое злокачественное поражение кожи. В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные опухоли кожи прочно занимают 3-е место, а за период с 1996 по 2002 г.г. заболеваемость ЗНК увеличилась у мужчин - на 41%, а у женщин на 38%. В Москве, по данным онкологических учреждений за период 1996 - 1999г.г., зарегистрировано 7796 первичных больных с ЗНК (в основном базальноклеточных карцином) среди них было 2947 мужчин и 4849 женщин. Возраст больных варьировал от 18 до 97 лет. Средний возраст составил $68,54 \pm 0,14$ года [3]. Часто возникновению ЗНК предшествуют различные предопухолевые и другие патологические состояния кожи.

Одним из новейших подходов к лечению злокачественных новообразований, в том числе — базальноклеточного рака кожи, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Этот метод лечения злокачественных новообразований, основанный на лекарственной фотосенсибилизации опухолей и последующем световом воздействии, является новой перспективной медицинской технологией, позволяющей добиваться селективного разрушения опухоли с максимальным сохранением окружающей здоровой ткани. В мировой практике ФДТ при раке кожи проводится, как правило, в случаях неудачи предшествующего традиционного лечения, невозможности выполнения хирургической операции из-за сопутствующей патологии или возможности нанесения существенного косметического повреждения, а также при наличии у больных множественных опухолевых поражений (например, при синдроме Горлина).

Результаты клинических испытаний, проведенных в ГНЦ лазерной медицины в 1992 - 2004 г.г. (Странадко Е. Ф., Гейниц А. В., Астраханкина Т. А., Маркичев Н. А., Рябов М. В.), продемонстрировали высокую эффективность метода ФДТ с применением отечественных фотосенсибилизаторов фотогема, фотосенса, аласенса, фотодитазина, радахлорина, фотолонна у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций, и прежде всего у больных с базальноклеточным раком кожи [1, 2, 4, 5].

Материалы и методы

Исследования основаны на результатах ФДТ с **радахлорином**, проведенной у 172 больных с морфологически верифицированными базальноклеточными карциномами кожи различной локализации, как первичных так и рецидивных. Из 172 больных, 62 составляли мужчины и 110 женщины в возрасте от 27 до 94 лет (средний возраст — $65,7 \pm 21$ года).

В качестве источника лазерного излучения использован серийно выпускаемый отечественный полупроводниковый лазерный аппарат «**МИЛОН - ЛАХТА**» для ФДТ: с длиной волны 662 ± 3 нм работающий в импульсно-периодическом режиме, с выходной мощностью от 0,1 до 2,5 Вт.

Пяти больным радахлорин вводили внутривенно, остальным — аппликационно, используя 0,1% и 1% радахлорин - гель. В 1994 - 2001 г.г. в России была разработана технология извлечения из растительного сырья комплекса биологически активных хлоринов, которые содержат в качестве основного компонента хлорин еб, фотоситотоксическое действие которого на опухоль усиливается, а общие фармакологические показатели улучшаются за счет двух других природных хлоринов, содержащихся в экстракте Хлорины в виде 7%-ного водного раствора представляют собой субстанцию радахлорина, используемую для приготовления различных лекарственных форм, в том числе раствора радахлорина для внутривенного введения и геля для наружного применения. Радахлорин содержит композицию из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы с гидрированным кольцом В, основной из которых (80 — 90%) — хлорин еб.

В дополнение к нему, имеется фотосенсибилизатор, обладающий высокой избирательностью накопления в неопластических образованиях и абсцессах, гнойных ранах и трофических язвах, а также возможен примесный компонент (<5%). Для радахлорина характерна высокая водорастворимость и хорошая стойкость при хранении (в темноте при 4 — 8°C его свойства не меняются в течение полутора лет) [6 — 8].

Радахлорин способен разрушать биологические субстраты после возбуждения светом с длиной волны 654 — 670 нм, чему соответствует эффективная глубина проникновения света в ткани до 7 мм.

Высокая степень фототоксичности радахлорина связана с высоким квантовым выходом интерконверсии, что коррелирует с высоким квантовым выходом синглетного кислорода —

одного из основных токсических агентов, образующихся под действием света при ФДТ. Сохраняющаяся при этом способность препарата флюоресцировать оставляет возможность для люминесцентной диагностики очагов неопластического изменения тканей. Для этого препарат возбуждают в любой из полос — 406,506, 536,608 или 662 нм и регистрируют интенсивную флюоресценцию при 668 нм.

Радахлорин производится из природного сырья — хлорофилла, обладает малой токсичностью, апиrogenностью. Его отличает высокая селективность накопления в опухоли, эффективность воздействия на неопластические ткани, а также скорость выведения из организма (период полувыведения — 12 ч, через сутки выводится 94% препарата). После проведения ФДТ с радахлорином, как при дистанционном, так при внутрисполостном и внутритканевом воздействии, а также их сочетании отмечается хороший косметический и функциональный эффект.

Активное вещество хлоринов из микродорослей рода *ZrghiNpa*, в виде водного раствора: субстанция «Радахлорин» (регистрационный номер Р №001580/01-2002), разрешенная для медицинского применения и промышленного выпуска и используемая для приготовления различных лекарственных форм, например, «Радахлорина раствора для внутривенного введения 0,35%, 10 мл» (ФСП 42-0378-2268-02) и «Радахлорина геля для наружного применения 0,1%, 25 г» (ФСП 42-0378-2269-02). Данные лекарственные формы запатентованы, регистрируются и производятся ООО «РАДА-ФАРМА» (Москва, Россия) совместно с ООО «Фирма ГЛЕС» (Москва, Россия) или Государственным Унитарным предприятием «Межбольничная аптека» Медицинского центра Управления Делами Президента РФ (Москва, Россия) [7, 8].

С точки зрения механизма действия, аналогом препарата в России является тетрапиррольный фотосенсибилизатор 1-го поколения «Фотогем лиофилизированный 0,2 г для инъекций» (ВФС 42-3199-98), представляющий собой смесь натриевых солей олигомерных производных гематопорфетрина IX. Более отдаленным аналогом является препарат «Фотосенс» (ГНЦ РФ «НИОПИК»), представляющий собой синтетический сульфированный фталоцианин алюминия. В настоящее время завершается 2-я фаза клинических испытаний фотосенсибилизатора — радахлорин.

Для предупреждения нарушений больными светового режима, особенно в яркие солнечные дни, ожогов кожи и световых дерматитов, возникающих при внутривенном введении радахлорина, необходим подробный инструктаж пациентов перед сеансами ФДТ о необходимости строгого выполнения светового режима в течение 1—2 дней, с обязательной фиксацией этого в амбулаторной карте больного. На каждого больного, получающего лечение методом ФДТ с радахлорином, заполняется индивидуальная амбулаторная карта с специальным бланком.

Для получения рабочего раствора во флакон с препаратом радахлорин, не нарушая стерильности, вводят 10 мл стерильного физиологического раствора. Флакон встряхивают и выдерживаются 3 мин для окончательного растворения. Препарат вводят внутривенно, струйно медленно или капельно при положении больного лежа или сидя, в затемненном помещении.

Сеанс лазерного воздействия начинали через час после внутривенного и 1,5 — 3 ч после аппликационного нанесения препарата. При аппликационном применении 0,1% и 1% геля радахлорина, его наносили на опухолевую ткань в количестве 0,2 г/см² или 0,5 г/см² в зависимости от размера очага, фиксируя пластырем к коже целлофановой наклейкой.

Лазерное воздействие проводят в светозащитных очках, при необходимости (в зависимости от локализации образования) больным также защищали глаза очками или сеанс проводили при закрытых глазах пациента. Физико-технические условия проведения лазерного воздействия приведены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, к образованиям подводят световую энергию (E) плотностью от 600 Дж/см² до 1100 Дж/см² в зависимости от их размера и формы роста. При рецидивных и кистозных формах применяли максимальные плотности энергии.

Время лазерного воздействия, в зависимости от величины образования, поля облучения, физико-технических условий сеанса, находится в пределах от 5-9 мин. Плотность мощности PS (Вт/см²) рассчитывали путем деления величины мощности на выходе световода на P (Вт) на площадь облучения поля S (см²). При непрерывном режиме работы аппарата дозу облучения определяли по формуле:

$$E = P \times t$$

где:

E (Дж) — доза облучения;

P (Вт) — мощность излучения;

t (с) — время облучения.

Время облучения определяли по формуле:

$$t = \frac{Es}{Ps}$$

где:

Es — заданная плотность энергии, которую необходимо подвести к поверхности опухоли;

Ps — плотность мощности.

Плотность мощности и время облучения рассчитывали по специальной таблице (Е. Ф. Странадко 1996).

Результаты исследования и их обсуждения всем больным ФДТ была проведена амбулаторно. Осложнений от введения препарата и сеансов ФДТ отмечено не было. Во время лазерного об-

Таблица 1

Физико-технические условия лазерного воздействия

Параметры лазерного	минимальная	максимальная	средняя
Выходная мощность (Вт)	1,5	2,5	2,0
Плотность мощности (Вт/см ²)	1,4	16,6	9,0
Плотность энергии (Дж/см ²)	600	1100	850

лучения больные отмечали чувство жжения, боль в зоне воздействия, что требовало, по показаниям, назначения ненаркотических анальгетиков. Клиническая картина развития фотодинамической реакции была аналогичной, что и при применении фотосенсибилизаторов 1-го и 2-го поколений [1].

При выраженной экссудации применяли 5% раствор перманганата калия. Начиная с 2 — 3-х суток больным рекомендовали нанесение по периферии очага лазерного воздействия мазей и желе: солкосерил, актовегин, лоринден С, крем «Спасатель» — стимулирующих эпителизацию. На фоне проводимых лечебных мероприятий эпителизация дефекта наступала в сроки от 12 до 27 дней в зависимости от локализации, размера, возраста, физико-технических условий ФДТ с радахлорином, наличия сопутствующих заболеваний (в том числе и сахарного диабета).

Результаты ФДТ оценивали по общепризнанным критериям: ПР (полная резорбция) — полное исчезновение опухоли на 100%, ЧР (частичная резорбция) — опухоль сократилась больше, чем на 50%. Эффективность проведенного лечения оценивали как «Без Эффекта» — БЭ в случаях, когда опухолевое образование сократилось меньше, чем на 50%, однако, ни в одном случае полного отсутствия эффекта не было отмечено.

Оценку эффективности проведенного лечения проводили через 2 месяца после курса ФДТ. Эффективность ФДТ базальноклеточных карцином кожи с радахлорином представлена в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, терапевтический эффект в сроки от 2 до 21 месяца был отмечен в 172 случаях (100%) базальноклеточных карцином. Полная резорбция опухоли была достигнута у 162 (94,1%) больных, у 10 — (5,9%) — ЧР.

Большинство больных — 8 (4,6%) с ЧР были с рецидивными опухолями после хирургического (электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная фотодеструкция (ЛФД) или лучевой терапии и 2-е (1,5 %) пациентов с кистозными формами базалиомы.

У 4-х пациентов в сроки от 3 до 13 мес был отмечен рецидив, в связи с чем больным были проведены повторные сеансы ФДТ или ЛФД.

У подавляющего большинства пациентов отмечен хороший косметический результат и удовлетворительный функциональный эффект. Контрольные осмотры проводили через 1, 3, 7, 15 сут, ежемесячно, для оценки результатов лечения (клинически и морфологически), а затем — через 3 — 6—12—18 месяцев.

Показанием для проведения ФДТ с радахлорином являются: базальноклеточный рак различных локализаций — Т1-Т4 No, Mo; отказ больных от традиционных методов лечения, опухоли резистентные к стандартным методам лечения; высокий риск осложнений после лучевого, хирургического методов лечения у пожилых и соматически отягощенных больных, а также группы пациентов, лечение которых традиционными методами, невозможно по различным причинам, а также проведение ФДТ с паллиативной целью для улучшения качества жизни больных.

К противопоказаниям для проведения ФДТ с радахлорином при базальноклеточном раке следует отнести случаи повышенной кожной фоточувствительности, идиосинкразии к фотосенсибилизатору, нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, а также беременность.

Основным побочным эффектом ФДТ с радахлорином при лечении базальноклеточных карцином кожи является периорбитальный отек, при локализации образования в области верхнего и нижнего века, наружного и внутреннего угла глаз в течение 3 — 5 ч к другим побочным эффектам — следует отнести боль в зоне облучения более 1-2 сут, зуд в зоне облучения в течение 1-2 сут, а также умеренно выраженную гиперпигментацию на месте опухолевых очагов. Незначительные, умеренно выраженные телеангиоэктазии мы наблюдали у 7 больных.

Назначение обезболивающих, седативных, антиоксидантных, антигистаминных препаратов, а также иммуномодуляторов и применение холода на области отека позволяют уменьшить выраженность и продолжительность проявлений побочных явлений. На область развития отека (чаще всего периорбитальный отек при локализации опухоли в внутреннего и наружного углов глаз, на веках,

Таблица 2

Эффективность ФДТ с радахлорином базальноклеточных карцином кожи различных локализаций

Нозологические формы	Число больных	Результаты лечения			Терапевтический эффект
		ПР	ЧР	БЭ	
Базалиомы кожи различных локализаций	172	162 94,1%	10 5,9%		100%

верхних отделах щек или надбровных областях) — местно мы применяли воздействие холодом (грелка со льдом).

Для предупреждения и смягчения повышенной кожной чувствительности всем пациентам мы назначали бета-каротин, комплексы витаминов А, С, Е, а также применение светозащитных мазей. Наши результаты свидетельствуют о хорошем косметическом и функциональном эффекте ФДТ с радахлорином. Как правило, на месте резорбированной опухоли мы отмечаем формирование нежного белесоватого рубца, а в некоторых случаях рубцы практически отсутствовали.

В отличие от применения ФДТ с радахлорином, внутривенное применение фотосенса при ФДТ данной группы больных сопровождается более высокой фототоксичностью, иммуносупрессией, что требует более тщательного и длительного ограничения светового режима и комплекса профилактических мер, направленных на снижение проявлений кожной фоточувствительности (до 6 — 8 нед) и стимуляции иммунитета. Фотосенс вследствие своей химической природы, имеет ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами первого поколения на основе производных гематопорфирина: относительно простая и дешевая технология производства, химическая стабильность и воспроизводимость состава, высокая фотодинамическая активность в красной области спектра, наличие интенсивного максимума поглощения в более длинноволновой части спектра, т.е. в районе большей проницаемости кожи, в связи с чем он более эффективен при лечении крупных опухолей, но имеет более выраженную (до 1,5 мес) кожную фототоксичность, а так же действует на организм как иммуносупрессор.

При ФДТ с фотогемом, обладающим выраженными свойствами фотосенсибилизатора и иммуномодуляторными особенностями, имеется ряд существенных недостатков: недостаточная терапевтическая эффективность препарата, выраженное фототоксическое действие до 4 — 5 нед.

Терапевтический эффект ФДТ с радахлорином внутривенном и аппликационном способе применения у больных с базальноклеточным раком кожи различных локализаций, в сроки на протяжении от 2 до 9 мес был отмечен в 172 случаях (100%). Полная резорбция опухоли была достигнута у 162 (94,1%) больных, у 10 - (5,1%) - ЧР.

При лечении начальных форм рака кожи ФДТ с радахлорином устраняется необходимость хирургической операции или лучевой терапии, то есть она является альтернативой традиционным методам лечения.

На ранних стадиях опухолевого процесса, а также при небольших рецидивах, ФДТ с радахлорином приводит к радикальному излечению с полной медицинской и социальной реабилитацией.

Среди контингента больных с обширным базальноклеточным раком, ФДТ с радахлорином

может применяться как паллиативный метод, улучшающий качество жизни пациентов [5].

При необходимости, ФДТ с радахлорином можно успешно сочетать с традиционными методами лечения (хирургическим, в том числе с лазерной фотодеструкцией, электрокоагуляцией, криодеструкцией, лучевой терапией).

Заключение

Таким образом, ФДТ с радахлорином значительно расширяет возможности современной клинической онкологии, особенно в тех случаях, когда возможности стандартных, традиционных методов лечения исчерпаны или они не показаны.

ФДТ с радахлорином обладает целым рядом преимуществ перед традиционными методами лечения и ФДТ с применением фотосенсибилизаторов первого и второго поколения: возможностью локального разрушения опухоли без повреждения окружающей ткани за один сеанс; кратковременностью лечения; неинвазивностью и отсутствием гематологической токсичности и серьезных осложнений и побочных явлений; коротким периодом фототоксичности 1 — 2 сут (фотогем — от 4 до 5 нед, фотосенс — от 6 до 8 нед), возможностью проведения повторных сеансов через 7—10 дней для абсолютного большинства больных в амбулаторных условиях при частичной регрессии опухоли, в связи с возникновением рецидивов или новых опухолевых очагов без ущерба для их здоровья.

При аппликационном применении 0,1 и 1% геля радахлорина период фототоксичности вообще отсутствует.

Использование данного препарата обеспечивает максимальное сохранение жизнеспособности окружающих опухоль здоровых тканей, что дает возможность добиться хорошего терапевтического, функционального и косметического результатов.

В сравнении с наиболее распространенными хирургическим и лучевым методами терапии, а также ФДТ с фотогемом и фотосенсом, ФДТ с радахлорином позволяет значительно сократить сроки лечения, уменьшить количество осложнений, восстановить трудоспособность в соответствующих возрастных группах и сократить сроки нетрудоспособности больных.

Литература

1. Странадко Е. Ф., Астраханкина Т. А. Фотодинамическая терапия рака кожи. Москва. 1996; 11.
2. Странадко Е. Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций. Пособие для врачей. Москва 1999; 22.
3. Ахмедов Б. И. Скрининг рака кожи. В журнале «Современная Онкология». 2000; 4:4: 199.
4. Странадко Е. Ф., Залевский И.Д., Рябов М. В. Лазерные установки для ФДТ с производными хлорина Е6. Мат. Межд. Конф. «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века». СПб 21-22 июня. 2001; 437-439.
5. Странадко Е. Ф., Мешков В.М., Рябов М.В. Опыт клинического применения производного хлорина Е6 для паллиативной фотодинамической терапии. Мат. Межд. Конф. «Лазерные и информационные

- технологии в медицине XXI века». Спб 21-22 июня. 2001; 441-443
6. Решетников А.В., Залевский И.Д. и соав. Фотосенсибилизатор и способ его получения. Патент РФ № 2183956. От 30 марта 2001 г.
 7. Решетников А.В., Залевский И.Д. Фотодинамическая терапия рака с использованием фотосенсибилизатора «Радахлорин» и лазерных диодных модулей ML 500-SP (662 нм) и SUNNY (PDT - 662). Москва. 2002; 15
 8. Решетников А.В., Залевский И.Д., Армицев А.В. Основные результаты доклинического излучения нового фотосенсибилизатора – «Радахлорин». Материалы Науч-практ. конф. Рос. ученых «Актуальные аспекты лазерной медицины» 3 – 5 октября, Москва-Калуга. 2002; 355 – 357.