

УДК 616-006-085.849.19:614.2

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ПРЕИМУЩЕСТВА НОВОЙ МЕТОДИКИ И ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ

*С.В. Гамаюнов<sup>1,3,4</sup>, Н.М. Шахова<sup>2,4</sup>, А.Н. Денисенко<sup>1</sup>, К.С. Корчагина<sup>1</sup>, Е.В. Гребенкина<sup>3</sup>, Р.Р. Скребцова<sup>3</sup>, В.А. Каров<sup>3</sup>, В.М. Терехов<sup>3</sup>, И.Г. Терентьев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия (603950, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1), <sup>2</sup> Институт прикладной физики Российской академии наук (603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46), <sup>3</sup> Нижегородский областной онкологический диспансер (603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190), <sup>4</sup> Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (603950, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, 23)

**Ключевые слова:** лазерное излучение, лечение опухолей, флюоресцентная диагностика, организация здравоохранения.

### PHOTODYNAMIC THERAPY: THE BENEFITS OF THE NEW TECHNIQUE AND SERVICE ORGANIZATION DETAILS

S.V. Gamayunov<sup>1,3,4</sup>, N.M. Shakhova<sup>2,4</sup>, A.N. Denisenko<sup>1</sup>, K.S. Korchagina<sup>1</sup>, E.V. Grebenkina<sup>3</sup>, R.R. Skrebtsova<sup>3</sup>, V.A. Karov<sup>3</sup>, V.M. Terekhov<sup>3</sup>, I.G. Terentyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy (10/1 Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603950 Russian Federation),

<sup>2</sup> Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (46 Ulyanova St. Nizhny Novgorod 603950 Russian Federation),

<sup>3</sup> Nizhny Novgorod Regional Oncology Center (190 Rodionova St. Nizhny Novgorod 603126 Russian Federation), <sup>4</sup> N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University (23 Gagarina Ave. Nizhny Novgorod 603950 Russian Federation)

**Summary.** Photodynamic therapy is a promising method for the treatment of tumors with a broad potential of clinical and research applications. The possibility to combine the diagnostic and therapeutic options is of particular note that can significantly improve treatment efficiency. However, it is important to consider carefully the issues of service organization for the photodynamic therapy. Specialists' inadequate education, incomplete service ensuring with medical and diagnostic equipment and non-compliance of treatment protocols can lead to a significant deterioration in the results and discredit the method.

**Keywords:** laser radiation treatment of tumors, fluorescent diagnostics, public health organization.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 3, p. 101–104.

Фотодинамическая терапия – современный, клинически обоснованный, минимальноинвазивный терапевтический метод, базирующийся на принципе селективного цитотоксического повреждения опухолей [2, 4, 10, 7, 14]. Для реализации фотодинамической реакции необходимо взаимодействие фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм и избирательно накопившегося в опухолевой ткани, со светом строго определенной длины волны в окружении кислорода [6].

Клинические исследования показали излечивающую возможность фотодинамической терапии на ранних стадиях онкологических заболеваний [2, 8, 10, 14, 15]. Также фотодинамическое воздействие может увеличить выживаемость и улучшить качество жизни при неоперабельных опухолях [5, 6, 12].

Гамаюнов Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. кабинетом фотодинамической терапии НООД; e-mail: gamajnov@mail.ru

К преимуществам фотодинамической терапии относятся:

- минимальная токсичность для окружающих здоровых тканей, в связи с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли,
- незначительные системные эффекты,
- отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности,
- возможность амбулаторного проведения процедуры (при использовании современных препаратов с коротким периодом полувыведения и низким риском световой фототоксичности),
- низкий уровень болевых ощущений (в большинстве случаев не требуется обезболивания),
- легкость при формировании фигурных полей,
- возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия,
- отсутствие лимитирующих кумулятивных доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры,
- удобство применения при множественном характере поражения,
- хорошие косметические результаты (вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов),
- возможность реализации органосохраняющих методов лечения.

Указанные преимущества делают описываемый метод ценной терапевтической опцией. Потенциально фотодинамическая терапия может стать одним из основных способов лечения злокачественных опухолей [4, 5, 7].

К недостаткам метода относится [1, 6, 7, 10, 14]:

- ограниченная глубина проникновения лазерного света (4–8 мм в зависимости от длины волны),
- зависимость эффективности процедуры от кровоснабжения и степени оксигенации опухоли,
- отсутствие морфологического контроля,
- высокая стоимость фотосенсибилизаторов,
- эмпирический характер подбора режимов воздействия.

### Показания для фотодинамической терапии

Общие показания и противопоказания к фотодинамической терапии формируются на основе преимуществ и недостатков метода. Для воздействия по «радикальной программе» подходят опухоли, способные накапливать фотосенсибилизаторы, локализованные в зонах, доступных для облучения лазерным светом, с небольшим инфильтративным и/или экзофитным компонентом, не превышающим глубины проникновения в биоткань лазерного света. Опухоли, не соответствующие данным критериям, могут рассматриваться как показания для паллиативной фотодинамической терапии с целью улучшения качества жизни или для сочетания фотодинамического воздействия с другими методами лечения.

Наибольшее распространение фотодинамическая терапия получила при немеланомных опухолях кожи, внутрикожных метастазах меланомы и рака молочной железы, предопухолевых заболеваниях и минимально-инвазивных формах рака шейки матки, опухолях слизистой оболочки полости рта и языка, опухолях центральной нервной системы, ранних формах рака пищевода, желудка, трахеи и бронхов, при невозможности использования стандартных методик, и при распространенных обтурирующих формах рака трубчатых органов с целью реканализации и улучшения качества жизни [4, 9, 10, 14].

В соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Роль и место фотодинамической терапии в лечении злокачественных образований различных локализаций» от 1997 г. [15] определены следующие показания для фотодинамической терапии при раке кожи:

- базальноклеточный, плоскоклеточный и метатипический рак  $T_{1-3}N_0M_0$ ,
- рецидивные и остаточные опухоли, резистентные к традиционным методам лечения,
- множественные очаги,
- обширные поражения,
- «неудобные» локализации,
- отказ больных от традиционных методов.

В соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки» от 2004 г., данный метод рекомендован для лечения предопухолевых заболеваний шейки матки.

По данным национального руководства по онкологии [4], для базальноклеточного рака кожи фотодинамическая терапия является методом выбора, для плоскоклеточного рака кожи, предрака и минимально инвазивного рака шейки матки – возможной опцией. Дополнительным обоснованием при патологии шейки матки может служить противовирусная активность фотодинамического воздействия [15].

По данным разных авторов, непосредственная эффективность фотодинамической терапии немеланомных опухолей кожи в зависимости от их морфологической формы, размеров поражения и качества используемых фотосенсибилизаторов составляет 73–95% [1, 2, 4, 6, 7, 10, 14]. Противоопухолевый эффект фотодинамической терапии при микроинвазивном раке шейки матки и цервикальной интраэпителиальной неоплазии III ст. достигает 84–92,5%, противовирусный эффект – 94% [15].

### Противопоказания для фотодинамической терапии

Абсолютные противопоказания: сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия, непереносимость препарата; относительные противопоказания: аллергические заболевания, отдаленные и регионарные метастазы.

При анализе статуса больного в отношении показаний и противопоказаний лучшим критерием является индивидуальный подход с комплексной оценкой опухолевого процесса, возможностей и риска традиционных методов лечения, тяжести сопутствующих заболеваний и возможных осложнений [5].

### Перспективы развития клинической фотодинамической терапии

Законодательно фотодинамическая терапия в Российской Федерации утверждена приказом Минздравсоцразвития России № 1664н от 27.12.2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (А22.01.007 Фотодинамическая терапия при заболеваниях кожи, подкожно-жировой клетчатки, придатков кожи; А22.01.008 Флюоресцентное спектроскопическое исследование при заболеваниях кожи, подкожно-жировой клетчатки, придатков кожи; А22.20.004 Фотодинамическая терапия при новообразованиях женских половых органов и т.д.).

Молекулярные исследования, открытие новых фотосенсибилизаторов, прогресс в разработке новых источников света и работы по дозиметрии увеличили клиническую эффективность фотодинамической терапии [12]. По мнению различных авторов, дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых фотосенсибилизаторов, обладающих способностью к более избирательному накоплению в опухоли и большей способностью к индукции синглетного кислорода, возбуждению на большей длине волны (для увеличения глубины проникновения) и меньшей стоимостью. Важное значение придается разработке и внедрению методов раннего контроля эффективности процедуры и выявлению предикторов ответа на фотодинамическую терапию с целью индивидуализации параметров воздействия.

Избирательное накопление фотосенсибилизатора в опухолевой ткани предопределяет селективное повреждение новообразования с минимальным воздействием на окружающие ткани. С другой стороны,

избирательное накопление позволяет реализовать принципы тероностики: уникальное сочетание в одной процедуре лечебных и диагностических опций [8].

При фотодинамической терапии, как и при других методах лечения, оценка результатов проводится через некоторое время, когда опухоль может прогрессировать в связи с плохим ответом на воздействие. Современная проблема, над которой работают многие лаборатории, – развитие real-time, или ранних подходов к мониторингу эффективности фотодинамической реакции для начала борьбы с плохим ответом в кратчайшие сроки [8]. Наиболее перспективным представляется изучение и внедрение в практику различных вариантов неинвазивного оптического имиджинга. Комбинация имиджинга и фотодинамической терапии может оптимизировать как научные, так и терапевтические эффекты метода [8]. Имиджинг в научных исследованиях важен для изучения основных механизмов фотодинамической терапии, понимания взаимодействия света и тканей, моделирования заболеваний, а так же как маркер ответа на фотодинамическое воздействие и маркер успешности применения новых лечебных подходов. Имиджинг в клинической практике используется для диагностики границ опухолевого поражения, мониторинга эффективности терапии, навигации при выполнении хирургических вмешательств.

Отдельный интерес представляют работы по использованию биоимиджинга для задач дозиметрии при фотодинамической терапии [8]. Логичным представляется использование мультимодального подхода и различных платформ получения изображений, основанных на разных возможностях. Акцент на сочетании различных аспектов имиджинга и лечебных стратегий привел к значительному увеличению использования систем визуализации при фотодинамической терапии. Наиболее интересными представляются флуоресцентный анализ, оптическая когерентная томография и лазерная доплеровская флоурометрия [8, 9, 13].

Флуоресцентный анализ позволяет оценить степень накопления препарата в опухоли, уточнить границы опухолевого поражения и на основании выгорания препарата проводить ранний мониторинг эффективности терапии. С точки зрения методологии остается актуальной разработка алгоритмов индивидуального подбора параметров светового воздействия. Одним из перспективных направлений представляется подбор плотности мощности и плотности дозы лазерного облучения на основании данных флуоресцентной диагностики (степень накопления и выгорания фотосенсибилизатора) [3, 8, 11].

Следует отметить отсутствие на рынке оборудования для флуоресцентной диагностики, отвечающего всем требованиям эффективного клинического использования. Для успешной разработки алгоритмов

расчета параметров светового воздействия на основании данных флуоресценции и широкого использования в практике система должна сочетать следующие характеристики:

- точность и воспроизводимость результатов,
- возможность оценки параметров флуоресценции в режиме реального времени, в том числе возможность оценки фотобликинга (выгорания препарата) непосредственно в процессе фотодинамического воздействия,
- возможность учета гетерогенности опухоли и окружающей здоровой ткани,
- легкость в интерпретации получаемых изображения и данных (воспроизведение реального изображения исследуемого объекта с наложением на него флуоресцентного изображения и наличие интуитивно понятных программ обработки изображений с возможностью получения конкретных цифровых параметров).

#### Проблемы и задачи организации службы фотодинамической терапии

Исходя из вышесказанного, фотодинамическая терапия является эффективным методом лечения опухолевых заболеваний с большим набором преимуществ, широким спектром клинических аспектов использования, уникальной возможностью сочетания терапевтических и диагностических опций и перспективами развития. Все это определяет широкое внедрение данной методики, как в онкологических диспансерах и больницах, так и в частных клиниках. В Нижегородском областном онкологическом диспансере кабинет фотодинамической терапии функционирует с 2011 г. Опыт лечения 750 пациентов и опыт общения с коллегами из других регионов позволяют сформулировать некоторые аспекты организации работы службы фотодинамической терапии, несоблюдение которых, на наш взгляд, может привести к значительному снижению эффективности лечения и дискредитации перспективной методики:

1. Персонал, ответственный за организацию службы и допущенный к выполнению лечебных и диагностических процедур должен пройти специальную подготовку в сертифицированных центрах. Сложное лечебно-диагностическое оборудование и необходимость понимания физических и биологических основ фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики требуют расширения знаний специалиста в смежных областях.

2. Палата пребывания пациентов и кабинет фотодинамической терапии должны быть оборудованы с учетом особенности методики (использование лазерного оборудования, необходимость соблюдения светового режима пациентами, важность создания светового режима для работы диагностического оборудования).

3. Служба фотодинамической терапии, помимо необходимого лечебного оборудования, в обязательном

порядке должна быть обеспечена диагностическим оборудованием, позволяющим оценить накопление препарата в опухоли, границы опухолевого поражения, степень выгорания препарата, и оборудованием для контроля параметров лазерного воздействия (измерители мощности).

4. При выполнении фотодинамической терапии необходимо соблюдать клинические рекомендации и обсуждать пациента на междисциплинарной комиссии с привлечением хирургов, радиологов и химиотерапевтов.

5. Необходимо стандартизировать дозы используемых фотосенсибилизаторов и параметры светового воздействия (плотность мощности и плотность дозы световой энергии). Существующие на сегодняшний день широкие допустимые диапазоны затрудняют выбор параметров в каждом конкретном случае и не позволяют объективно сравнивать результаты разных центров.

6. Необходим переход от эмпирического подбора параметров воздействия к разработке принципов дозиметрии на основании конкретных диагностических методик, например, флюоресцентной диагностики.

7. Необходима разработка и проведение мультицентровых рандомизированных исследований по фотодинамической терапии.

Таким образом, фотодинамическая терапия представляется перспективным методом лечения онкологических заболеваний с широким потенциалом клинического и научного использования. Особо следует отметить возможность сочетания терапевтических и диагностических опций метода, что может существенно повысить эффективность лечения. Однако необходимо тщательно подходить к вопросам организации службы фотодинамической терапии. Недостаточное образование специалистов, неполное обеспечение службы лечебным и диагностическим оборудованием и несоблюдение протоколов лечения могут привести к существенному ухудшению результатов и дискредитации метода.

*Работа выполнена при частичной поддержке гранта Правительства России (договор № 14.B25.31.0015) и гранта РФФИ № 14-02-00753/14.*

#### Литература

- Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы // Практическая онкология. 2012. Т. 13, № 2. С. 92–106.
- Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 4. С. 204–210.
- Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Каров А.В. [и др.] Прогностическое значение параметров флюоресценции при фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. 2014. Т. 13, № 1. С. 101.
- Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
- Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Роль и место фотодинамической терапии в лечении злокачественных образований различных локализаций: пособие для врачей. МЮ: ГНЦ лазерной медицины, 1997. 17 с.
- Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С. [и др.] Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Изд-во науч. лит-ры Н.Ф. Бочкаревой, 2009. 205 с.
- Agostinis P, Berg K, Cengel K.A. [et al.] Photodynamic therapy of cancer: an update // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61, No. 4. P. 250–281.
- Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I. [et al.] Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization // Chem. Rev. 2010. Vol. 110, No. 5. P. 2795–2838.
- Enejder A.M.K., af Klinteberg C., Wang I. [et al.] Blood perfusion studies on basal cell carcinomas in conjunction with photodynamic therapy and cryotherapy employing laser-doppler perfusion imaging // Acta Dermato-Venereologica. 2000, Vol. 80, No. 1. P. 19–23.
- Foley P., Freeman M., Menter A. [et al.] Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies // International Journal of Dermatology. 2009. Vol. 48 (11). P. 1236–1245.
- Gamayunov S.V., Karov V.A., Kalugina R.R. [et al.] Monitoring of clinical PDT with fluorescence imaging // Topical Problems of Biophotonics: In proceedings of the IV International Symposium. Russia, Nizhny Novgorod, 2013. P. 297–298.
- Palumbo G. Photodynamic therapy and cancer: a brief sight-seeing tour // Expert Opin. Drug Deliv. 2007. Vol. 4, No. 2. P. 131–148.
- Standish B.A., Yang V.X., Munce N.R. [et al.] Doppler optical coherence tomography monitoring of microvascular tissue response during photodynamic therapy in an animal model of Barrett's esophagus // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 66, No. 2. P. 326–333.
- Surrenti T., de Angelis L., Di Cesare A. [et al.] Efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: an open-label trial // European Journal of Dermatology. 2007. Vol. 17 (5). P. 412–415.
- Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A. [et al.] Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervix with photosensitizers of chlorine raw // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2008. Vol. 5, Suppl.1. P. 45–46.

*Поступила в редакцию 05.06.2014.*

#### Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы

С.В. Гамаюнов<sup>1,3,4</sup>, Н.М. Шахова<sup>2,4</sup>, А.Н. Денисенко<sup>1</sup>, К.С. Корчагина<sup>1</sup>, Е.В. Гребенкина<sup>3</sup>, Р.Р. Скребцова<sup>3</sup>, В.А. Каров<sup>3</sup>, В.М. Терехов<sup>3</sup>, И.Г. Терентьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия (603950, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1), <sup>2</sup> Институт прикладной физики Российской академии наук (603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46), <sup>3</sup> Нижегородский областной онкологический диспансер (603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190), <sup>4</sup> Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (603950, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, 23)

**Резюме.** Фотодинамическая терапия – перспективный метод лечения опухолевых заболеваний с широким потенциалом клинического и научного использования. Особо следует отметить возможность сочетания терапевтических и диагностических опций, что может существенно повысить эффективность лечения. Однако необходимо тщательно подходить к вопросам организации службы фотодинамической терапии. Недостаточное образование специалистов, неполное обеспечение службы лечебным и диагностическим оборудованием и несоблюдение протоколов лечения могут привести к существенному ухудшению результатов и дискредитации метода.

**Ключевые слова:** лазерное излучение, лечение опухолей, флюоресцентная диагностика, организация здравоохранения.