

## **ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВНЫМИ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ**

**Рыбкина О. А.**

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва», Россия, г. Саранск (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68)*

Рецидивы рака нижней губы достаточно резистентны к повторным курсам лучевой терапии, а частота лучевых осложнений значительна, в связи с чем проблема диагностики и лечения рака нижней губы является актуальной. Возможности современной онкологии расширились с внедрением в клиническую практику фотодинамической терапии, основанную на повреждении опухолевых клеток в результате фотохимической реакции. Фотодинамическая терапия была проведена 32 больным с раком нижней губы с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Фотосенс». Данный препарат вводился в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг – 12. Всем больным до введения Фотосенса и в последующем периоде производилась флюоресцентная диагностика. Через 1 месяц после лечения полный эффект наблюдался у 22 (68,7 %) больных, частичный эффект – у 7 (21,9 %) пациентов и у 3 (13,6 %) больных – стабилизация. Через 2 месяца полный эффект был у 22 (68,7 %) больных, частичный – у 8 (25 %) и у 2 (6,2 %) пациентов – стабилизация. Флюоресцентная диагностика обладает достаточной диагностической ценностью и может быть использована при данной локализации опухолевого процесса. Оптимальным является режим проведения терапии при введении Фотосенса в дозе 0,5 мг/кг.

Ключевые слова: рак нижней губы, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор «Фотосенс».

## **FLUORESCENCE DIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS RECURRENT AND LOCALLY ADVANCED FORMS OF CANCER OF THE LOWER LIP**

**Rybkina O. A.**

*FGBOU VPO «Ogarev's name Mordovian state university», Russia, Saransk (430005, Saransk, st. Bolshevistskaya, 68*

Recurrences of the lower lip is quite resistant to repeated courses of radiation therapy, and the frequency of radiation complications is significant, and therefore the problem of diagnosis and treatment of cancer of the lower lip is relevant. The possibilities of modern oncology expanded with the introduction into clinical practice of photodynamic therapy based on the damage of tumor cells as a result of photochemical reactions. Photodynamic therapy was performed in 32 patients with cancer of the lower lip with the use of domestic photosensitizer second generation "Photosens." The drug was administered at a dose of 0.5 mg / kg body weight and 20 patients in a dose of 0.8 mg / kg – 12. All patients prior to the introduction Photosense and in a subsequent period made fluorescent diagnostics. 1 month after the full effect of the treatment was observed in 22 (68.7%) patients, a partial response – in 7 (21.9 %) patients and in 3 (13.6%) patients – stabilization. After 2 months, the full effect of the treatment was observed in 22 (68.7 %) patients, partial – in 8 (25 %) and in 2 (6.2 %) patients – stabilization. Fluorescence diagnosis has sufficient diagnostic value and may be used for this process of tumor localization. Is optimal mode of therapy when administered Photosense 0.5 mg / kg.

Key words: cancer of the lower lip, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy, photosensitizer «Photosens».

Злокачественная патология нижней губы в настоящее время становится всё более актуальной проблемой клинической и профилактической медицины в связи с реально существующим и прогнозируемым ростом первично регистрируемой заболеваемости [1]. В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости раком нижней губы как у лиц пожилого и старческого возраста, так и у лиц среднего возраста. Заболеваемость раком нижней губы составляет 3 % от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями. В настоящее время имеется тенденция к снижению заболеваемости

[3,4]. В развитых странах мира рак полости рта, включая рак нижней губы, занимает восьмое место среди всех онкологических заболеваний. В России заболеваемость раком нижней губы составляет в среднем 3,7 на 100 000 населения среди мужчин и 0,6 на 100 000 среди женщин. Наибольшая заболеваемость выявлена в Чеченской республике (12,5 на 100 000 мужчин и 8,2 на 100 000 женщин) и Республике Алтай (9,7 и 3,1 на 100 000 соответственно). Третью позицию занимает Республика Мордовия с частотой заболеваемости 9,2 на 100 000. В 2009 году в Республике Мордовия выявлено 58 больных раком нижней губы, в 2010 году – 51 человек, в 2011 году – 35 больных, в 2012 году – 33 человека. Летальность от данного заболевания по сведениям на 2008 год составляет 1,5 % [1].

Несмотря на наружную локализацию опухолей нижней губы, а, следовательно, их доступность для осмотра, удельный вес запущенных форм злокачественных новообразований нижней губы остаётся высоким [4,5].

Следует подчеркнуть, что рецидивы рака нижней губы достаточно резистентны к повторным курсам лучевой терапии, а частота лучевых осложнений значительна, в связи с чем является весьма актуальной проблема диагностики и лечения рака нижней губы [3].

В лечении злокачественных эпителиальных опухолей нижней губы применяются множество различных методов: лучевая терапия, лазерная деструкция, электрокоагуляция, криодеструкция, хирургическое лечение, местное применение противоопухолевых препаратов, а также их сочетание в комплексе [4].

Перспективным методом диагностики рака нижней губы, позволяющим определить локализацию и границы распространения опухолевого процесса, является флюоресцентная диагностика (ФД), а достаточно эффективным методом лечения злокачественных новообразований нижней губы является фотодинамическая терапия (ФДТ) [2,5].

Возможности современной онкологии расширились с внедрением в клиническую практику фотодинамической терапии, основанной на повреждении опухолевых клеток в результате фотохимической реакции [4]. Преимуществом фотодинамической терапии является полная ликвидация опухолевого процесса на пораженном участке нижней губы, щадящее отношение к здоровым клеткам, а также достижение хорошего косметического эффекта, чего нельзя достичь, применяя другие методы лечения злокачественных новообразований наружной локализации. Метод ФДТ отличается от традиционной лучевой и лекарственной терапии рака высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений, возможностью повторения лечебной процедуры [1]. Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД) опухолевого процесса. Для

ликвидации опухолей у большинства больных достаточно 1 – 3 сеансов ФДТ, которые можно проводить в амбулаторных условиях [5].

Метод ФДТ при лечении злокачественных новообразований может проводиться как по радикальной программе, так и с паллиативной целью, имеет избирательный характер, а также органосохраняющий и косметический эффекты, возможность многократного повторения лечебного процесса при отсутствии тяжелых местных и системных осложнений и относительно низкой стоимости [5].

Применение ФДТ является перспективным методом лечения и открывает дополнительные возможности в амбулаторной практике, позволяет значительно сократить сроки лечения и нетрудоспособности. Метод ФДТ является одним из немногих направлений в медицине, где российская наука является конкурентоспособной. В настоящее время данный метод хорошо зарекомендовал себя и доказал свою высокую эффективность [3,4].

Работа была выполнена в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии» кафедры онкологии Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева на базе Мордовского республиканского клинического онкологического диспансера.

В скрининге участвовали 84 пациента с диагнозом рецидив рака нижней губы после лучевой терапии, из них 36 соответствовали критериям включения – невключения, добровольное информированное согласие подписали 32 больных. ФДТ была проведена больным раком нижней губы с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Фотосенс» – композиции натриевой соли сульфированного фталоцианина алюминия. Препарат производится в ФГУП «ГНЦ РФ «НИОПИК» (г. Москва). Для ФД и ФДТ использовался комплекс ДТК – 3М (ЦЕНИ ИОФ имени А. М. Прохорова РАН, г. Москва).

У 15 больных была диагностирована I стадия заболевания, у 12 – II стадия и у 5 – III стадия. Возраст пациентов составил  $67,2 \pm 5,3$  года. У всех пациентов диагноз был верифицирован морфологически. Больные подробно информировались относительно способа введения Фотосенса, профилактических мер по предотвращению побочных реакций, связанных с длительной кожной фототоксичностью препарата (соблюдение светового режима, применение антиоксидантных мазей и растворов), а также действий по регистрации эффективности и переносимости лечения. Согласие больных на проведение ФДТ подтверждалось письменно (информированное согласие).

Перед началом лечения и через 7 – 10 дней после окончания ФДТ больным проводилось комплексное обследование, включающее: консультацию терапевта, клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ. При этом 22

больных были взяты на лечение в связи с рецидивом заболевания, остальные пациенты были первичными. Большинство больных с рецидивом рака нижней губы получали ранее близкофокусную рентгенотерапию.

Фотосенсибилизатор «Фотосенс» вводился больным раком нижней губы с использованием элементов рандомизации: в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг – 12 в виде однократной в/в 30 – минутной инфузии в разведении 1:4 в 0,89 % растворе хлорида натрия. Всем больным до введения Фотосенса и в последующем периоде производилась ФД. Первый сеанс ФДТ проводили через 24 часа после введения препарата, интервал между последующими сеансами – 24 часа. Плотность мощности лазерного излучения составила 150-300 мВт/см<sup>2</sup>, световая доза одного сеанса облучения – 200 – 300 Дж/см<sup>2</sup>. Количество сеансов варьировало от 3 до 5.

В среднем интенсивность флюоресценции в центре опухоли до введения Фотосенса (аутофлюоресценции) составила 14,9 отн. ед., а коэффициент диагностической контрастности (КДК) (отношение коэффициента интенсивности флюоресценции в опухоли к интенсивности флюоресценции в здоровых тканях) – 1,12, в то время как через 24 часа после введения Фотосенса интенсивность флюоресценции в центре опухоли у больных раком нижней губы составила 150,8 отн. ед., КДК – 1,71. С увеличением дозы вводимого препарата (с 0,5 до 0,8 мг/кг) интенсивность флюоресценции возрастала как в опухолевом очаге, так и в здоровой слизистой оболочке, причём в последней в большей степени, поэтому КДК несколько снижался, а вместе с ним и диагностическая ценность метода.

Аллергических реакций на введение Фотосенса у больных не наблюдалось. Коллаптоидных состояний не было. Повышение температуры тела не отмечалось. При изучении ЭКГ в динамике (7 – 10 дней) выраженных изменений отмечено не было. Во время сеансов ФДТ у большинства больных раком нижней губы (22 пациента) был отмечен умеренный болевой синдром. У 10 больных наблюдался выраженный болевой синдром. С целью купирования данного синдрома применялись ненаркотические анальгетики.

Изменений в клиническом и биохимическом анализах крови больных до и после ФДТ не отмечено. У большинства больных в процессе проведения ФДТ наблюдалась отечность слизистой оболочки в зоне облучения. Признаки общей фототоксичности наблюдались у 9 больных раком нижней губы, из которых 5 (41,7 %) больных получали Фотосенс в дозе 0,8 мг/кг и 4 (20 %) пациента – в дозе 0,5 мг/кг.

Результаты лечения больных раком нижней губы оценивали через 1 и 2 месяца после проведения фотодинамической терапии с препаратом «Фотосенс».

Через 1 месяц после проведения ФДТ полный эффект, выражающийся в полной эпителизации опухолевого очага, наблюдался у 22 (68,7 %) больных раком нижней губы.

Частичный эффект, выражающийся в уменьшении площади опухолевого очага более чем на 50 %, был отмечен у 7 (21,9 %) пациентов и у 3 (13,6 %) больных зафиксирована стабилизация.

Через 2 месяца полный эффект был подтверждён у 22 (68,7%) больных, частичный – у 8 (25 %) пациентов, и у 2 (6,2 %) больных отмечена стабилизация.

Таким образом, флюоресцентная диагностика рака нижней губы с применением отечественного препарата Фотосенс обладает достаточной диагностической ценностью и может быть использована при данной локализации опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных раком нижней губы методом ФДТ с препаратом «Фотосенс» (в дозе 0,5 и 0,8 мг/кг) показывает его высокую эффективность. Наиболее оптимальным у больных раком нижней губы является режим проведения терапии при введении Фотосенса в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

### Список литературы

1. Вакуловская Е. Г., Стратонников А. А., Таболиновская Т. Д., Кондратьева Т. Т. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и нижней губы // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 13 – 17.
2. Миронов А. Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А. Ф. Миронов // Соросовский образовательный журнал. – 2010. – №8. – С. 32 – 40.
3. Петровский В. Ю. Фотодинамическая терапия в многокомпонентных программах лечения злокачественных новообразований / В. Ю. Петровский, В. А. Титова, Е. Ф. Странадко // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 7. – № 1. – С. 23.
4. Смирнова З. С. Доклиническое изучение эффективности липосомальной лекарственной формы Фотосенса для фотодинамической терапии / З. С. Смирнова, И. Ю. Кубасова, О. А. Макарова, А. П. Полозкова и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 2. – № 4. – С. 40 – 44.
5. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия рака нижней губы: опыт применения в комбинации с традиционными методами профилактики метастазирования / Е. Ф. Странадко, В. А. Титова, М. В. Рябов, В. Ю. Петровский // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 10. – № 3. – С. 41–47.

### Рецензенты:

Бякин С. П., д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

Власов А. П., д-р мед. наук, профессор, зав.кафедрой факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

