

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

### Ю.В. Иванова

*д-р мед. наук, главный научный сотрудник  
отделение хирургических инфекций  
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии  
им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»  
въезд Балакирева, 1, г. Харьков, 61018, Украина  
тел.: +38 (057) 349-41-94  
e-mail; dr.ivanova23@gmail.com  
ORCID 0000-0001-8773-6827*

### С.В. Вьюн

*аспирант  
кафедра хирургии №1  
Харьковский национальный медицинский  
университет  
пр. Науки, 4, г. Харьков, 61166, Украина  
тел. +38 (096) 617-00-89;  
e-mail: serhii.viun@gmail.com  
ORCID 0000-0002-7318-0087*

Проведен анализ результатов лечения 10 пациентов с раком желудка с высоким хирургическим риском, у которых в комплексе лечения применяли фотодинамическую терапию фотосенсибилизатором Фотолон и дальнейшим облучением с помощью полупроводникового лазера с длиной волны  $\lambda = 0,67$  мкм перекрестными полями облучения, вводимого через биопсийный канал эндоскопа. Эндоскопическая ФДТ может быть использована на этапе комбинированного лечения в сочетании с медикаментозной терапией и хирургическими вмешательствами и является эффективным средством профилактики развития несостоятельности пищеводно-тонкокишечных анастомозов в раннем послеоперационном периоде. Эндоскопическая ФДТ также может использоваться в послеоперационном периоде в качестве профилактики ранних послеоперационных осложнений в случаях обнаружения опухолевых клеток в краях резекции.

**Ключевые слова:** рак желудка, фотодинамическая терапия, лечение.

## ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ РАКУ ШЛУНКУ

### Ю.В. Иванова<sup>1</sup>, С.В. В'юн<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>ДУ «Інститут загальної і невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна;  
<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

Проведено аналіз результатів лікування 10 пацієнтів на рак шлунку з високим хірургічним ризиком, у яких в комплексі лікування використано фотодинамічну терапію фотосенсибілізатором Фотолон та наступне опромінення за допомогою лазера із довжиною хвилі  $\lambda = 0,67$  мкм перехресними полями опромінення, який вводили крізь біопсійний канал ендоскопа. Ендоскопічна ФДТ може бути використана на етапі комбінованого лікування в сполученні з медикаментозною терапією та хірургічним втручанням і є ефективним засобом профілактики розвитку неспроможностей стравохідно-тонкокишкових анастомозів в ранньому післяопераційному періоді. Ендоскопічна ФДТ також може бути використана в післяопераційному періоді в якості профілактики ранніх післяопераційних ускладнень за умови наявності атипичних клітин в краях резекції.

**Ключові слова:** рак шлунку, фотодинамічна терапія, лікування.

## PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF STOMACH CANCER

### Yu.V. Ivanova<sup>1</sup>, S.V. Viun<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>SI "Zaycev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine;  
<sup>2</sup>Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine*

The analysis of the results of treatment of 10 patients with gastric cancer with high surgical risk, who in the treatment complex used photodynamic therapy with photosensitizer Photolon and further irradiation with a semiconductor laser with a wavelength of  $\lambda = 0.67 \mu\text{m}$  cross-irradiation fields introduced through the biopsy channel of the endoscope. Endoscopic PDT can be used at the stage of combined treatment in combination with drug therapy and surgical interventions and is an effective means of preventing the development of esophageal-small intestinal anastomosis failures in the early postoperative period. Endoscopic PDT can also be used in the postoperative period as a prophylaxis of early postoperative complications in cases of detection of tumor cells in the margins of resection.

**Key words:** stomach cancer, photodynamic therapy, treatment.

## Введение

Снижение риска высокотравматичных операций по поводу рака желудка (РЖ) и расширение показаний к ним у пациентов с высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде представляет одну из самых актуальных проблем онкохирургии. Среди больных старшей возрастной группы радикальное хирургическое лечение РЖ получают не более 12,1 % пациентов. [1] В специализированных онкологических учреждениях радикальные вмешательства (R0) проводятся у 72,7 % больных РЖ, из них лица старше 70 лет составляют только 1/3. [2]

Ошибки диагностики и прогнозирования степени операционного риска приводят к неоправданному отказу от хирургического вмешательства у больных с резектабельной опухолью. [3] До настоящего времени актуальной остается проблема выбора оптимальной хирургической тактики у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих РЖ. Ряд авторов отмечают, что у данной группы больных объем оперативного вмешательства и лимфодиссекции являются определяющим фактором риска осложненного течения раннего послеоперационного периода. [1,4,5,6] В то же время, современные успехи анестезиологии и реаниматологии, совершенствование хирургической техники и внедрение новых технологий лечения РЖ способствует успешному выполнению высокотравматичных хирургических вмешательств и обеспечивает хорошие непосредственные результаты оперативного лечения больных РЖ групп высокого хирургического риска. [1,7,8]

Перспективным методом в комплексном лечении пациентов является фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на способности биологических объектов (раковые клетки, воспалительные ткани, микробы) накапливать красители — фотосенсибилизаторы. [9]

ФДТ не вызывает повреждения здоровых тканей и каркасных коллагеновых структур, является уникальным щадящим методом эндоскопического лечения, характеризуется отсутствием тяжелых местных, системных осложнений, возможностью повторения лечебной процедуры и применения у пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение. [10,11]

Известно, что раковая клетка обладает одним чрезвычайно интересным свойством — она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). В связи с этим возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения. При этом общая энергия света должна быть невысокой, чтобы не происходило

поражения находящихся рядом здоровых клеток. Эта идея была реализована при клинических исследованиях в 1978 г. профессором Т. Догерти (США). Он сообщил об успешной ФДТ первых 25 пациентов со злокачественными новообразованиями разного гистогенеза и локализации. [12]

К настоящему времени за рубежом в различных медицинских центрах по всему миру получены данные об эффективности ФДТ при лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы, шейки матки, полости рта, простаты, бронхов, кожи и других локализаций. [13–19]

С 1992 года в России начались разработки по применению ФДТ при лечении широкого спектра заболеваний. [20] На сегодняшний день сформулированы основные тенденции развития ФДТ в различных областях медицины. Исследователи предлагают и демонстрируют новые технические решения, экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий об эффективности и безопасности применения ФДТ при лечении опухолей различных локализаций. [21]

В настоящее время ФДТ все шире применяется при лечении предопухолевых заболеваний, поверхностно расположенных злокачественных новообразований, множественных опухолях, первичных и метастатических поражениях у инкурабельных больных, у пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями.

Эффективность данного метода лечения обусловлена широким спектром механизмов действия. Установлено, что включение того или иного механизма в реализацию эффекта ФДТ определяется локализацией фотоактивного препарата — фотосенсибилизатора (ФС) в патологической ткани (сосуд, патологическая клетка, окружающая ткань), уровнем его накопления в той или иной структуре, а также фотохимической активностью ФС, то есть способностью генерировать свободно-радикальные процессы в условиях данного микроокружения. ФДТ отличается малой инвазивностью, высокой избирательностью поражения новообразования, низкой темновой токсичностью вводимых ФС, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений, возможностью проведения ранней диагностики и органосохраняющей терапии, а также одновременное совмещение диагностики и терапии. [22,23]

Объектами ряда исследований стали определение клеточных, тканевых мишеней и механизмы действия ФДТ. [24,25] Установлено, что тканевыми и клеточными мишенями ФС являются стенка сосудов, плазматическая мембрана патологических клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза. [26,27]

Изучено влияние ФДТ при использовании разных режимов световой энергии. [28] Разрабатываются методы интерстициального облучения

новообразований. [29]. Эти экспериментальных исследований послужили обоснованием для проведения клинических работ. [30,31]

Некоторые исследователи чаще используют внутривенный путь введения ФС в организм. [32] В тоже время показана высокая результативность ФДТ с использованием локального введения ФС. [33–35]

Специалистами показана высокая эффективность ФДТ злокачественных опухолей кожи, которая зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы ФС, параметров облучения. [36–37]

В литературе приведены результаты ФДТ 96 пациентов с первичным и рецидивным базальноклеточным раком кожи ЛОР-органов. ФДТ проводили с использованием ФС фотодитазин в дозе 0,6–1,4 мг/кг. Параметры облучения подбирали учетом формы и распространенности опухолевого процесса: плотность мощности лазерного излучения — 0,1–1,3 Вт/см<sup>2</sup>, плотность энергии — 100–400 Дж/см<sup>2</sup>. Исследования показали высокую эффективность лечения первичного и рецидивного базально-клеточного рака кожи носа, ушной раковины, наружного слухового прохода. Полная регрессия отмечена в 87,5–94,7% случаев. Высокая эффективность и хорошие косметические результаты позволили авторам сделать вывод о перспективности применения ФДТ в лечении базально-клеточного рака кожи ЛОР-органов. По косметическим результатам ФДТ значительно превосходит другие виды лечения. [40]

Отмечена высокая результативность ФДТ при лечении базально-клеточной карциномы и ее рецидивов саркомы Капоши, и в лечении неонкологических заболеваний кожи. [41–42]

Имеется сообщение о результатах диагностики и лечения 32 больных раком нижней губы методом ФДТ с использованием ФС фотосенс. У 15 пациентов диагностировали I стадию заболевания, у 12 — II стадию и у 5 — III стадию. ФС фотосенс вводили в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг — 12 пациентам в виде однократной внутривенной инфузии. В процессе лечения проводили флюоресцентную диагностику (ФД). Плотность мощности терапевтического лазерного излучения составляла 150–300 мВт/см<sup>2</sup>, световая доза одного сеанса — 200–300 Дж/см<sup>2</sup>. Первый сеанс ФДТ проводили через 24 часа после введения ФС, интервал между последующими процедурами составлял 24 часа. Число процедур варьировало от 3 до 5. У 10 пациентов был отмечен болевой синдром, который купировали с помощью ненаркотических анальгетиков. Признаки темновой фототоксичности наблюдались у 9 больных. У 22 (68,7%) пациентов через 2 месяца после проведения ФДТ отметили полную регрессию опухолевого очага, у 8 (25%) больных эффект от лечения оценили как

частичный, у 2 (6,3%) больных зафиксировали стабилизацию опухолевого процесса. [43]

В многочисленных работах показана высокая эффективность ФДТ при лечении опухолей женских половых органов. Оптимистичные результаты достигнуты при лечении рака вульвы. [44,45] Описан также опыт лечения предрака и раннего рака шейки матки методом ФДТ у 12 пациенток с диагнозом CIN II–III и cancer in situ. ФС хлороинового ряда. Фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела пациентки. Через 1,5–2 часа выполняли сеанс облучения с использованием полипозиционной методики лазерного воздействия: плотность мощности лазерного излучения одной позиции составила 400–500 мВт/см<sup>2</sup>, плотность энергии — 150 Дж/см<sup>2</sup>. Через 1 месяц после лечения пациенткам проводили конизацию шейки матки с выскабливанием цервикального канала и оценивали результат ФДТ. По результатам морфологического исследования послеоперационного материала у 4 пациенток отмечена полная регрессия, у 7 пациенток — мелкие очаги CIN I, у 1 пациентки — очаги CIN II. У 8 из 10 ВПЧ-положительных пациенток после проведения лечения была отмечена полная эрадикация ВПЧ. При проведении процедуры облучения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Выраженный терапевтический эффект, высокая противовирусная активность и хорошая переносимость позволили авторам рассматривать ФДТ в качестве альтернативного органосохраняющего лечения раннего рака и предрака шейки матки. [46]

Эндоскопическое оборудование позволило проводить ФДТ РЖ. [47] Имеется сообщение о клиническом случае применения многокурсовой ФДТ для лечения большой РЖ стадии T1N0M0. Морфологически у больной диагностировали перстневидно-клеточный рак. Пациентке на протяжении 8 лет выполняли эндоскопическое органосохраняющее лечение: ФДТ с препаратом фотогем (17 курсов), электрокоагуляция опухоли (3 сеанса). В результате проведенного лечения была достигнута лишь частичная регрессия опухоли желудка. Максимальный срок наблюдения без эндоскопических и морфологических признаков опухолевого роста составил 8 мес. При контрольном обследовании через 8 лет от начала эндоскопического лечения у больной данным КТ и УЗИ органов брюшной и грудной полостей, не было выявлено признаков регионарного и отдаленного метастазирования, несмотря на неполное удаление опухоли желудка, морфологическую форму опухоли. [48]

Известна методика сочетанного лечения экзозитных опухолей. На 1-м этапе проводится эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция, на 2-м этапе — ФДТ. [49] Имеется сообщение, что у пациента со стенозирующим раком правого главного бронха при помощи данной методики была

достигнута реканализация, что позволило перейти к следующему этапу лечения. У двух пациентов с двух-сторонним поражением бронхиального дерева, с опухолью размером T1 и T in situ с одной стороны выполнена ФДТ, что позволило перейти к оперативному лечению опухоли другого легкого.

Известна методика интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) во время проведения различных операций при опухолях легких и плевры [50]. Описаны методики проведения интраоперационного фотодинамического плевродеза во время видеоторакоскопии при первичном и метастатическом поражении плевры у больных I—III стадией немелкоклеточного рака легкого, мезотелиоме плевры, метастатическом раке молочной железы.

Ряд авторов сообщают о значительном прогрессе в лечении онкоурологических заболеваний с помощью ФДТ: предстательной железы и почки [51], полового члена [52], мочевого пузыря [53].

Результаты ФДТ в онкопульмонологии также многообещающие. [54] В своей работе В. В. Соколов, Е. В. Филоненко опубликовали результаты лечения раннего центрального рака легкого методом ФДТ. В исследование включили 37 больных (52 опухолевых очага). Из 52 очагов опухолевого поражения преинвазивный рак (carcinoma in situ) зарегистрировали в 6 случаях, плоскоклеточный рак с инвазией в пределах слизистой и подслизистой слоев стенки бронха — в 46 случаях. 51 опухолевый очаг — первичный, 1 — остаточный после лучевой терапии. У 17 из 37 больных ранее было проведено хирургическое или комбинированное лечение по поводу рака другой локализации. Для ФДТ использовали ФС фотогем, фотосенс и радахлорин. Эффект от проведенного лечения оценивали через 3 месяца на основании данных эндоскопического и морфологического исследований, компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования (УЗИ), эндосонографии. Полную регрессию получили в 88,5% наблюдений, частичную регрессию — в 11,5%. Эффективность ФДТ зависела от размера новообразования. При лечении опухолей размером в наибольшем диаметре до 1 см полная регрессия достигнута в 100% наблюдений, от 1,5 см до 2,0 см — в 28,6%, при размере опухолей больше 2 см полной регрессии достигнуть не удалось. Рецидив опухоли в срок от 1 года до 5 лет диагностировали у двух пациентов. Им успешно проведены повторные курсы ФДТ. Побочные явления включали в себя развитие воспалительных изменений слизистой оболочки в зоне ФДТ с развитием временного (сроком до 6–7 дней) локализованного фибринозного эндобронхита с обтурацией просвета сегментарного бронха фибриновыми пленками (7 пациентов), рубцовый стеноз сегментарного бронха (2 пациента). У всех больных зарегистрировали повышенную чувствительность к

солнечному излучению, у двух пациентов — ожоги кожи открытых частей тела легкой степени. Метод показал высокую эффективность и может применяться при наличии преинвазивного центрального рака легкого, а также у больных с первично-множественным поражением бронхов и высоким риском осложнений хирургического вмешательства. [55] Следует отметить важную роль санационной бронхоскопии после проведения ФДТ по поводу рака бронхов. [56]

Разработана методика ИОФДТ брюшной полости. Основанием для планирования и проведения ИОФДТ служат: инвазия опухолью всех слоев стенки желудка, врастание в сальник, врастание в соседние органы и анатомические структуры, свободные раковые клетки в экссудате, полученном при пункции, признаки локального опухолевого поражения брюшины и/или визуализация перитонеальных диссеминатов, метастазы в яичниках. [57] Первым этапом осуществляли введение фото-сенсibilизатора. Вторым этапом выполняли удаление опухоли вместе с органом или частью органа, лимфаденэктомию, реконструкцию. Третьим этапом проводили сеанс ФДТ на брюшину. При этом было достигнуто равномерное облучение всех отделов париетальной брюшины. Данный метод успешно применяется в МНИОИ им. П. А. Герцена, в ряде клиник США. [58]. Методом интраоперационной ФДТ было пролечено 8 пациентов. У всех больных до начала ФДТ отмечалось активное накопление жидкости в брюшной полости. После лечения отмечалось стойкое прекращение накопления жидкости и улучшение общего самочувствия.

В литературе сформулированы и опубликованы показания и противопоказания к проведению ФДТ. [53]

*Показаниями к проведению ФДТ являются:* профилактика рака; противовирусная ФДТ, ФДТ предраковых заболеваний; профилактика рецидивов рака (адьювантная ФДТ); лечение начальных форм первичного рака; лечение начального рака при первично-множественном поражении; лечение местнораспространенного рака (2–3 ст.) у больных с тяжелой сопутствующей патологией и выраженными возрастными изменениями, когда традиционные методы лечения противопоказаны; рецидивные и остаточные опухоли, резистентные к традиционным методам лечения; при запущенных опухолях с распадом ФДТ применяется с целью гемостаза и уменьшения объема опухолевой ткани в плане комбинированного лечения с лучевой и химиотерапией; предоперационная ФДТ для уменьшения размеров опухоли; ФДТ с целью реканализации; ФДТ для лечения послеоперационных осложнений (бронхиальные фистулы, эмпиема плевры); интраоперационное лечение метастатических поражений плевры, диссеминаций по брюшине).

*Противопоказания к проведению ФДТ:* фотодинамическая терапия не показана у больных, страдающих наследственной или приобретенной порфирией, при повышенной кожной фоточувствительности, при тяжелых поражениях печени и почек. Существуют также особенности локализации и роста опухолей внутренних органов, при которых эндоскопическая фотодинамическая терапия связана с высоким риском осложнений и должна применяться с большой осторожностью или от нее следует отказаться.

Некоторые авторы указывают на специфические осложнения, которые развиваются при проведении ФДТ. Основным недостатком фотосенсибилизаторов является их длительная задержка в коже. Даже при минимальной концентрации фотосенсибилизаторов в коже они обуславливают повышенную чувствительность кожи к свету и фототоксичность. Результатом клинического проявления этой фототоксичности при несоблюдении светового режима может быть ожог I степени кожи лица и открытых участков тела с последующей пигментацией. [20]

Кроме того, при воздействии на множественные и обширные опухолевые очаги, особенно изъязвленные, и бурной фотохимической реакции с обширными некробиотическими процессами возможна гипертермическая реакция и интоксикация вследствие всасывания продуктов распада. [23]

Отек в ближайшие сутки после сеанса ФДТ, как проявление фотохимической реакции в тканях вследствие внутритканевого рассеивания света, в той или иной степени отмечается почти у всех больных. Особенно он бывает выраженным при ФДТ кожи лица. Этот отек не требует специального лечения и проходит самостоятельно через 3–4 дня после сеанса облучения.

При ФДТ рака пищевода возможно развитие эзофагита, а при передозировке облучения — формирование циркулярной рубцовой стриктуры в отдаленном периоде. При ФДТ бронхогенного рака легкого может развиваться гнойный эндобронхит, требующий противовоспалительной терапии. При ФДТ экзофитного обтурирующего центрального рака бронха через 2–3 суток после ФДТ выполняется санационная бронхоскопия для удаления детрита. [29] При ФДТ поверхностно-стелющегося рака мочевого пузыря с облучением всей внутренней поверхности его возможно развитие фиброза стенки мочевого пузыря с ограничением его объема. [53] В целом частота осложнений не превышает 5%. Для профилактики фототоксических осложнений используются солнцезащитные кремы с первого дня введения фотосенсибилизатора. Прием антиоксидантов (витамины А, С) через 1,5–2 недели после ФДТ в течение 7–10 дней. [38]

Таким образом, метод ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокаче-

ственных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) высокой избирательностью поражения, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флуоресцентной диагностики и лечебного воздействия. Кроме того, для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно одного курса ФДТ. Представленные в обзоре данные об использовании ФДТ в лечении различных опухолевых заболеваний подтверждают большую перспективность применения данной лазерной технологии.

Единственным зарегистрированным в Украине ФС является Фотолон (Photolon, Fotolon). Препарат разработан в фармацевтической компании «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) и запатентован в 2003 г. Фотолон изначально получали из крапивы, он содержал производные хлорофиллов *a* и *b*. Поскольку в литературе не имеется сведений о химическом составе фотолон, можно предположить, что он содержит смесь, подобную хлорину *e* из люцерны, описанному E. Snyder et E. Allen [59]. Фотолон применяется в достаточно высоких терапевтических дозах (3–5 мг/кг). В настоящее время фотолон получают из цианобактерий рода *Spirulina*, что сокращает число возможных примесей (без производных ряда хлорофилла *b*), повышает чистоту препарата до 90% и уменьшает терапевтическую дозу до 2,5–3 мг/кг. Петров П.Т. и соавт. (РПУ «Белмедпрепараты») стабилизировали фотолон водорастворимым полимером поливинилпирролидоном с целью повышения водорастворимости лиофильно-высушенной формы препарата и предотвращения процесса агрегации, что повышает квантовый выход, и увеличивает противоопухолевую активность препарата. Таким образом, препарат представляет собой фармацевтическую композицию на основе натриевой соли хлорина *e<sub>6</sub>* и ПВП в соотношении компонентов (масс. %): хлорин *e<sub>6</sub>* — 40–90, ПВП-10 — 60. [10] Оценке эффективности доставки фотолон в опухоль и эффективности ФДТ с помощью данного препарата посвящено множество исследований [11] Исследования группы Н.А. Isakau показали, что в растворе ПВП взаимодействует с хлорином *e<sub>6</sub>* и образует молекулярные комплексы «хлорин *e<sub>6</sub>* - ПВП». [60] Они доказали, что взаимодействие хлорина *e<sub>6</sub>* с ПВП препятствует агрегации хлорина *e<sub>6</sub>* в водной среде, гидролизу соли хлорина *e<sub>6</sub>*, а также улучшает растворимость более гидрофобных сложных эфиров хлорина *e<sub>6</sub>* в водной среде. Одновременно фотофизические эксперименты с растворами хлорина *e<sub>6</sub>* и комплекса «хлорин *e<sub>6</sub>* - ПВП» показали, что связанные с ПВП молекулы хлорина *e<sub>6</sub>* имеют повышенную фотодинамическую активность и флуоресценцию по сравнению с одним

хлорином  $e_6$ . [61] Комплекс «хлорин  $e_6$ -ПВП» повышает его стабильность и растворимость в воде, следовательно, улучшает биодоступность и фотосенсибилизирующий эффект. Кроме того, присоединении хлорина  $e_6$  к полимеру увеличивает время циркуляции препарата в крови за счет повышения его молекулярной массы. Это способствует пассивной доставке лекарственного соединения в опухоль с помощью «EPR»-эффекта [62], который основан на большей проницаемости сосудов опухоли, чем сосудов здоровых тканей, поэтому циркулирующий препарат легче диффундирует в опухолевую ткань [62], что объясняет более высокую селективность накопления фотолон в злокачественных опухолях по сравнению с хлорином  $e_6$ . После в/в введения фотолон максимальное количество препарата в опухоли регистрируются через 3 ч, затем концентрация активного вещества медленно снижается; через 24 ч в крови обнаруживаются следовые количества препарата.

Фотолон был зарегистрирован в Украине в 2004 г. в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий по 25, 50 или 100 мг во флаконе. Препарат применяется для ФДТ злокачественных новообразований, включая рак кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный), рак грудной железы и его внутрикожные метастазы, рак слизистых оболочек (вульвы, пищевода, прямой кишки и др.), а также для диагностики злокачественных новообразований спектрофлуоресцентным методом. Оптимальное время для проведения ФДТ составляет 3–8 ч. после внутривенного введения препарата. Время выведения из организма 48 ч.

**Целью** настоящего исследования было определение показаний для применения эндоскопической ФДТ в лечении пациентов РЖ.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 10 пациентов РЖ в возрасте от 15 до 85 лет (средний возраст —  $53,0 \pm 1,0$  год.), у которых применена методика ФДТ клинике ГУ «ИОНХ им. В.Т.Зайцева НАМНУ», находившихся на лечении в период с 2015 по 2018 гг. Все исследуемые пациенты имели опухоли тела или кардиального отдела желудка Т 3-4 (согласно классификации UICC (7-е издание, 2009). При морфологическом исследовании в 4-х наблюдениях выявлен перстневидноклеточный рак, в 5 наблюдениях — высокодифференцированная аденокарцинома, в 1-м наблюдении — аденокарцинома средней степени дифференцировки. В комплексе обследования, помимо общеклинических, биохимических, коагулологических анализов, применяли эндоскопическое исследование, КТ, УЗИ. Среди них 4 пациентов поступали с явлениями ОЖКК или дисфагией III–IV ст. в тяжелом состоянии, у 2 пациентов индекс риска развития

сердечно-сосудистых осложнений (RCRI) для некардиохирургических плановых операций был высоким и имел 3 фактора. Этим пациентам проводилась плановая предоперационная подготовка, включавшая гемостатическую (по показаниям), инфузионную, кардиотропную терапию, коррекцию расстройств основного обмена с динамическим контролем показателей гомеостаза. После стабилизации состояния эти пациенты были оперированы в плановом порядке, им были выполнены гастрэктомии с лимфодиссекцией. Наряду с вышеперечисленными мероприятиями в комплекс предоперационной подготовки включали ФДТ. Кроме того, в исследование включены 4 пациентов, которым по поводу рака тела желудка Т 3-4 была выполнена гастрэктомия, а при гистологическом исследовании в краях резецированных препаратов были выявлены опухолевые клетки. Этим пациентам ФДТ проводилась в послеоперационном периоде.

**Методика ФДТ.** Инфузия раствора «Фотолон» в дозе 2,5–3,0 мг/кг, в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия проводилась за 3 часа до сеанса эндоскопического облучения. Облучение осуществлялось с помощью полупроводникового лазера с длиной волны  $\lambda_{\text{возб}} = 0,67$  мкм перекрестными полями облучения, вводимого через биопсийный канал эндоскопа. Световая доза и число сеансов облучения определялись в зависимости от степени поражения слизистой оболочки желудка (от 3 до 8 сеансов). Световая доза сеанса составляла до 200 Дж. Плотность мощности лазерного излучения — 25 мВт/см<sup>2</sup>. Лечебные и диагностические эндоскопии проводили с использованием видеоэндоскопов V-70 «OLYMPUS», «FUJINON-4400».

Эффективность лечения оценивали на основании оценки уровня ранних послеоперационных осложнений (несостоятельности эзофагоэюноанастомозов), послеоперационной летальности, а также количеству рецидивов опухолей. Отсутствие осложнений оценивали по отсутствию в ближайшем периоде после ФДТ признаков перфорации полого органа, анафилактических реакций, дисфагии, гипертермии, болевого синдрома.

Диспансеризация пациентов осуществлялась через 3, 6 и 12 месяцев. Окончательно эффективность лечения оценивали по результатам морфологических исследований как минимум через 12 месяцев после ФДТ.

Исследование проводилось с добровольного согласия пациента и было одобрено на заседании комиссии по биоэтике института.

## Результаты

В течение ближайших 24 часов после ФДТ ни у одного из пациентов не было выявлено проявлений фототоксичности. После ФДТ не отмечено клинически значимых проявлений нефро- и гепатотоксичности используемого ФС. При дина-

мическом эндоскопическом наблюдении у всех исследуемых пациентов выявлено уменьшение зон инфильтрации слизистой оболочки желудка (в среднем на 60%).

В раннем послеоперационном периоде в одном наблюдении (10%) была отмечена частичная несостоятельность эзофаго-еюноанастомоза, дебит кишечного отделяемого на превышал 200 мл за сутки; свищ ликвидирован консервативными мероприятиями). Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

При контрольных эндоскопических и морфологических обследованиях рецидив опухоли через 12 месяцев отмечен у одного пациента. Стриктур анастомозов в отдаленном периоде наблюдения не было.

### Обсуждение

Методика эндоскопической ФДТ с применением препарата «Фотолон» является высокоэффективной методикой эндоскопического лечения пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ, позволяющей добиться фотохимического регресса фокусов и торможения роста новообразований в 100% случаев. Это позволяет добиться 100% выживаемости пациентов и 90% безрецидивной выживаемости при сроках наблюдения до 12 месяцев.

Эндоскопическая ФДТ может быть использована на этапе комбинированного лечения в сочетании с медикаментозной терапией и хирургическими вмешательствами и является эффективным средством профилактики развития несостоятельности пищеводно-тонкокишечных анастомозов в раннем послеоперационном периоде.

Эндоскопическая ФДТ может использоваться в послеоперационном периоде в качестве профилактики ранних послеоперационных осложнений в случаях обнаружения опухолевых клеток в краях резекции.

### Выводы

Фотодинамическая лазеротерапия с применением в качестве фотосенсибилизатора препарата «Фотолон» является высокоэффективной методикой предоперационной подготовки у больных с РЖ, а также может быть использована в послеоперационном периоде с целью профилактики развития несостоятельности анастомозов и повышения уровня безрецидивной выживаемости.

### Литература

1. Давыдов, МИ, Тер-Ованесов МД, Маховский ВВ. Состояние проблемы и пути оптимизации тактики хирургического лечения больных раком желудка старшей возрастной группы. Хирургия. 2008;10:73-7.
2. Мерабишвили ВМ. Рак желудка. Эпидемиология и выживаемость больных. Материалы Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием. СПб, 2012, с. 53

3. Хороненко ВЭ. Операционно-анестезиологический риск и пути его снижения у гериатрического контингента онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва; 2009. 46 с.
4. Piso P, Bektas H, Werner U, et al. Comparison between treatment results for gastric cancer in younger and elderly patients. Zentralbl Chir. 2002;127(4):270-4.
5. Vural S, Civil O, Kement M. Risk factors for early postoperative morbidity and mortality in patients underwent radical surgery for gastric carcinoma: a single center experience. Int J Surg. 2013;11(10):1103-9.
6. Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. J Gastric Cancer. 2014;14(3):173-9.
7. Свиридова СП, Стилиди ИС, Итин АБ и др. Современные возможности периоперационного ведения больных раком желудка старше 80 лет. Вестник РОНЦ. 2007;1:55-60.
8. Сиенченко ГИ, Роман ЛД, Карачун АМ и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака желудка. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007;17(1), прилож., Ч.1: 51-4.
9. Странадко ЕФ. Механизмы действия фотодинамической терапии. Российский онкологический журнал. 2000;4:52-6
10. Петров ПТ и др. Экспериментальные исследования Фотолона как средства для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований. Материалы X Российского национального конгресса. Человек и лекарство; 2003 Апр 7-11; Москва. Москва; 2003, с. 20-5.
11. Истомин ЮП и др.. Фармакоэкономический анализ фотодинамической терапии с Фотолоном. Здравоохранение. 2007;6:77-81
12. Dougherty TJ, Kaufman J E, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. Cancer Res. 1978;38: 2628-35.
13. Hugget MT, Jermyn M, Gillams A, Illing R, Mosse S, Novelli M, et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2014;110 (7):1698-704.
14. Hillemanns P, Garcia F, Petry KU, Dvorak V, Sadovsky O, Iversen O.E, et al. A randomized study of hexamino-levulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(4):465.e1-e7.
15. Rigual N, Shafrstein G, Cooper M.T, Baumann H, Bellnier D.A, Sunar U, et al. Photodynamic therapy with 3-(1-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity. Clin Cancer Res. 2013;19(23):6605-13.
16. Ikeda H, Tobita T, Ohba S, Uehara M, Asahina I. Treatment outcome of Photofrin-based photodynamic therapy for T1 and T2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013;10(3):229-35.
17. Eymerit-Morin C, Zidane M, Lebdaï S, Triau S, Azzouzi A.R, Rousselet M.C. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. Virchows Arch. 2013;463 (4):547-52.
18. Cai XJ, Li WM, Zhang LY, Wang XW, Luo RC, Li L.B. Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013;10(4):672-6.

19. Ramirez DP, Kurachi C, Inada NM, Moriyama LT, Salvio AG, Vollet Filho JD, et al. Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11(1):22–6.
20. Каплан МА, Романко ЮС. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы). *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2004;1:43–8.
21. Филоненко ЕВ. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2014;1:3–7.
22. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ. Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодитазиним на саркому М-1. *Лазерная медицина.* 2004;8(3):232.
23. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. *Фотодинамическая терапия.* Москва: МИА, 2009.
24. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Михина ЛН и др. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазиним. *Лазерная медицина.* 2005;9(2):46–54.
25. Каплан М.А, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Фомина НК, др. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1. *Лазерная медицина.* 2005;9(4):41–7.
26. Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma. *Bulletin of Experiment Biol and Med.* 2004;138(6):584–589.
27. Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005;139(4):460–464.
28. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005;139(4):456–61.
29. Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИС и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск.* 2013;22(3):115–23.
30. Каплан МА, Никитина РГ, Малыгина АИ, Романко ЮС, Бозаджиев ЛЛ, Дрожжина ВВ и др. Возможности применения бенгал роз для фотодинамической терапии опухолей. *Вопросы онкологии.* 1999;45(5):557–9.
31. Каплан МА, Пономарев ГВ, Баум РФ, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии саркомы М-1 у крыс. *Российский биотерапевтический журнал.* 2003;2(4):23–30.
32. Цыб АФ, Каплан МА, Молочков ВА, Миронов АФ, Романко ЮС, Капинус ВН. и др. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2000;4:4–12.
33. Ярославцева-Исаева ЕВ, Каплан МА, Романко ЮС, Сокол НИ. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора. *Росс. биотерапевт. журнал.* 2003;2(4):19–22.
34. Таранец ТА, Сухова ТЕ, Романко ЮС. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон». *Альманах клинической медицины.* 2007;15:283–8.
35. Сухова ТЕ, Молочков ВА, Романко ЮС, Матвеева ОВ, Решетников АВ. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе. *Альманах клинической медицины.* 2008;18:14–21.
36. Капинус ВК, Романко ЮС, Каплан МА, Пономарев ГВ, Сокол НИ. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи. *Российский биотерапевтический журнал.* 2005;4(3):69–75.
37. Каплан МА, Капинус ВН, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ. Фотодитазин — эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. *Российский биотерапевтический журнал.* 2004;3(2):50.
38. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Клинические аспекты фотодинамической терапии. *Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой,* 2009.
39. Романко ЮС, Корнев СВ, Попучиев ВВ, Вайсбейн ИЗ, Сухова ТЕ. *Основы фотодинамической терапии.* Калининград: Страж Балтики, 2010.
40. Волгин ВН, Странадко ЕФ, Тришкина ОВ., Кабанова МА, Кагоянц РВ. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;5:4–10.
41. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Молочков ВА, Сухова ТЕ, Третьякова БИ и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004;6:6–10.
42. Казанцева КВ, Молочков АВ, Молочков ВА, Сухова ТЕ, Прокофьев АА., Каприн АД и др. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;1:4–12.
43. Евстифеев СВ, Кулаев МТ, Рыбкина ОА. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2014;3:20–2.
44. Корнев СВ, Вайсбейн ИЗ, Попучиев ВВ, Романко ЮС. Применение флюоресцентной диагностики в определении тактики лечения рака вульвы. *Международная научно-практическая конференция. Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности.* Калининград, 2014.
45. Корнев СВ, Романко ЮС. Возможности фотодинамической терапии при раке вульвы. *Международная научно-практическая конференция. Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности.* Калининград, 2014.
46. Гребёнкина ЕВ, Гамаюнов СВ, Кузнецов СС, Оноприенко ОВ., Илларионова НА, Шахова НМ. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2014;2:12–4.



47. Филоненко ЕВ, Соколов ВВ, Карпова ЕС. Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013;2:3–6.
48. Соколов ВВ, Филоненко ЕВ, Карпова ЕС. Длительное паллиативное лечение больной перстневидно-клеточным раком желудка с использованием эндоскопической фотодинамической терапии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;3:34–36.
49. Соколов ВВ, Филоненко ЕВ, Сухин ДГ. Фотодинамическая терапия. Возможности и перспективы. Материалы III всероссийского симпозиума. Москва, 1999, с. 66–8.
50. Аминодов СА. Обоснование применения интраоперационной фотодинамической терапии немелкоклеточного рака легкого. Вестник Российского университета дружбы народов. 2010;3:176–9.
51. Чернышев ИВ, Алтунин ДВ, Самсонов ЮВ, Каллаев КК. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2–3:92–4.
52. Филоненко ЕВ, Каприн АД, Алексеев БЯ, Урлова АН. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;2:28–30.
53. Чернышев ИВ, Алтунин ДВ, Самсонов ЮВ, Кудрявцев ЮВ. Методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкоурологии. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2008;34:57–8.
54. Соколов ВВ, Телегина ЛВ, Гладышев АА, Пикин ОВ, Трахтенберг АХ, Чиссов ВИ и др. Эндоскопическая внутрибронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при раннем центральном раке легкого. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2012;1:23–4.
55. Соколов ВВ, Филоненко ЕВ. Фотодинамическая терапия больных ранним центральным раком легкого. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013;4:3–6.
56. Галкин ВН, Каплан МА, Рагулин ЮА, Романко ЮС, Петерс ВВ, Эпатова ТВ. Санационная бронхоскопия после фотодинамической терапии в комбинированном лечении рака легкого. VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Актуальные вопросы эндоскопии. Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей. Санкт-Петербург, 2015.
57. Кириллов НВ, Филоненко ЕВ, Вашкамадзе ЛА. Сибирский онкологический журнал. 2012;2:84–9.
58. Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1417 patients. *Aim surg oncol*. 2010;17(7):1777–86.
59. Allen EA. New porphyrinic and chlorophyllic compositions and process therefor. United State Patent US 3,102,891 of Sep 1963.
60. Isakau HA, Parkhats MV, Knyukshto VN, et al. Toward understanding the high PDT efficacy of chlorin e<sub>6</sub>-polyvinylpyrrolidone formulations: Photophysical and molecular aspects of photosensitizer-polymer interaction in vitro. *J Photochem Photobiol. B : Biol*. 2008;92:165–74.
61. Isakau HA, Trukhacheva TV, Petrov PT. Isolation and identification of impurities in chlorin e<sub>6</sub>. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;45:20–9.
62. Puisieux F, Couvreur P, Delattre J, Devissaguet J-Pj. Liposome, new systems and new trends in their application. Editions de Sante, 1995, 797 p.