УДК 611.91.93:616-006.6:615.831

ФОТОУЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ВЫБОРА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

¹Гюлов Х.Я., ²Яйцев С.В., ¹Селивёрстов О.В., ¹Сычев В.И.

¹Челябинский окружной клинический онкологический диспансер «ЧОКОД», Челябинск, e-mail: aagulov@mail.ru;

²Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

Проведен анализ возможности применения фотоультразвуковой терапии в комплексном лечении больных раком орофарингеальной зоны при неэффективности традиционных методов лечения. Использовались фотосенсибилизаторы (ФС) – радахлорин, фотодитазин и фотолон. В качестве источника лазерного излучения применяли аппараты «Кристалл» и «Латус» – с длиной волны 662 нм и выходной мощностью до 3.0 Вт, низкочастотный ультразвуковой аппарат УЗОЛ-01 «Ч» (Кавитар) (НПО Медприбор). Доза лазерного облучения за один сеанс составляла 50-100 Дж/см² при плотности мощности 100-300 Вт/см², частота ультразвуковых колебаний – 26.5 кГц, амплитуда колебаний – 40⁻⁷/-20 мкм. Оценка эффективности осуществлялась непосредственно после окончания сеанса ФДТ, через 1 сутки, на 5-7 день и далее ежемесячно. При частичной резорбции и прогрессировании процесса проводилась пролонгированная (многокурсовая) ФДТ. Исследования показали, что фотоультразвуковая терапия при лечении ЗНО орофарингеальной зоны является эффективным компонентом рационального лечения, существенно улучшающим качество, а в ряде случаев и продолжительность жизни больных, особенно при неэффективности традиционных методов лечения данной категории больных.

Ключевые слова: опухоли орофарингеальной зоны, фотоультразвуковая терапия, фотосенсибилизаторы

FOTOULTRAZVUKOVAYA THERAPY AS A TREATMENT OF CHOICE FOR INEFFECTIVE TRADITIONAL METHODS OF CANCER TREATMENT OF OROPHARYNGEAL ZONE

¹Gyulov H.YA., ²Yaytsev S.V., ¹Seliverstov O.V., ¹Sychev V.I.

¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Centre, Chelyabinsk, e-mail: aagulov@mail.ru; ²Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk

The analysis of the possibility of applying fotoultrazvukovoy therapy in treatment of patients with oropharyngeal area after failure of conventional treatment methods. A photosensitizer (PS) – Radachlorin, Photoditazine and Photolon. As the laser source used vehicles «Crystal» and «Latus» – with a wavelength of 662 nm and output power up to 3.0 W, the low frequency ultrasound device UZOL-01 «Ch» (Kavitar) (NPO medical instruments). Laser irradiation dose in one session was 50-100 J/cm² power density of 100-300 W/cm², frequency ultrasonic vibrations – 26.5 kHz, amplitude – 40+/-20 microns. Evaluating the effectiveness of implemented immediately after PDT, after 1 day, 5-7 days, and monthly thereafter. In partial resorption and progression is conducted prolonged (mnogokursovaya) PDT. Studies have shown that fotoultrazvukovaya therapy in the treatment of oropharyngeal area External testing is an effective component of a rational treatment, significantly improves the quality and, in some cases, and life expectancy of patients, particularly the ineffectiveness of traditional methods of treatment of such patients.

Keywords: tumors of oropharyngeal area fotoultrazvukovaya therapy, photosensitizers

Злокачественные новообразования (ЗНО) остаются одной из острейших медико-социальных проблем современности [1]. Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн. больных злокачественными новообразованиями и 7,6 млн. умерших от них [2]. В России, как и во всем мире, онкологическая заболеваемость неуклонно растет, в 2009 г. было выявлено 504 975 новых больных злокачественными новообразованиями. По сравнению с 2004 г. прирост абсолютного числа заболевших составил у мужчин и женщин 7,1 и 8,6% соответственно [2]. Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО населения Челябинской области в 2009 году составили у мужчин 308,2 (18 место по России), у женщин – 223,0 (17 место) [2].

Опухолевая патология органов головы и шеи (ГиШ) составляет около 20% от всех 3НО. В структуре онкозаболеваемости в России совокупная доля 3НО рассматриваемых нами локализаций составляет 6,54% и занимает 6 место. В Челябинской области этот показатель несколько ниже и составляет 4,95%, занимая 7 место в структуре онкозаболеваемости.

Несмотря на доступность орофаренгиальной зоны визуальному осмотру, пальпации и инструментальному осмотру, доля запущенных случаев ЗНО этих локализаций остается высокой. Основная масса больных (около 50%) обращаются за специализированной помощью с ІІІ и IV стадией опухолевого процесса, что и обусловливает высокие показатели смертности. В структуре

смертности от ЗНО опухоли орофарингеальной зоны занимают 3-4 место, составляя 6-7% у мужчин в возрасте 40-60 лет [7].

В настоящее время оказание специальной помощи больным, не подлежащим радикальному лечению из-за распространенности опухолевого процесса, или при неэффективности проводимой традиционной терапии, представляет серьезную медицинскую, социальную и гуманитарную проблему [1]. Это обусловлено тем, что данная группа больных исчерпала лечебные возможности трех основных традиционных методов лечения и оказалась обречена на симптоматическое лечение по месту жительства, которое сводится исключительно к противоболевой терапии. В связи с тем, что указанная группа больных составляет две трети от всех впервые выявленных онкологических больных, вопросы оказания оптимальной медицинской помощи данному контингенту стоят достаточно остро.

В решении этой задачи в современной онкологии одну из ведущих позиций заняла лазерная терапия и хирургия - одна из наиболее наукоемких, перспективных и, как показал клинический опыт, эффективных отраслей медицинской науки [4, 5, 6]. В настоящее время достаточно хорошо изучены и широко применяются в клинической практике такие направления применения лазеров, как низкоинтенсивное стимулирующее лазерное излучение, высокоэнергетическое повреждающее излучение, лазериндуцированная гипертермия, энергии низкочастотного ультразвука, излучения фотоматричной системы к области опухолевой раны, а так же быстро развивающееся направление - фотодинамическая терапия опухолей (ФДТ). Интерес к ней обусловлен тем, что разрушение опухоли достигается при облучении ее низкоинтенсивным лазерным излучением, исключающим опасность неконтролируемого термического повреждения стенки органа [1].

Сегодня фотодинамическая терапия — новый и один из наиболее многообещающих методов в области поражений головы и шеи. Перспективность применения фотодиагностики (ФД) и фотодинамической терапии в общей онкологии уже не вызывает сомнений. О важности и перспективности применения фотодинамической терапии в лечении онкологических заболеваний свидетельствует хотя бы тот факт, что стали проводиться конференции, посвященные достижениям и перспективам применения ФД и ФДТ в лечении опухолей человека.

Так, в октябре 2013 года Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ (МНИОИ) и Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук (ИОФ РАН запланировали проведение II Всероссийской конференции «Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики».

Сама идея фотодинамической терапии появилась еще в 1903 году, когда Jesionek и Тарреіnner описали эту методику как способ лечения человеческих опухолей с использованием эозина в роли фотосенсибилизатора. К сожалению, в то время предложенный ими метод не получил дальнейшего распространения. Во второй половине XX века интерес к фотодинамической терапии вернулся, стали появляться множественные работы об использовании фотодинамической терапии в различных областях медицины и описания все большего и большего количества фотосенсибилизаторов [1, 3-8].

ФДТ сегодня – это миниинвазивный метод лечения поверхностных локализованных эпителиальных опухолей, в том числе головы и шеи. Суть метода заключается в избирательном накоплении фотосенсибилизатора в опухолевых тканях после внутривенного или местного введения с последующим облучением опухоли лазерным или нелазерным источником света с длиной волны, соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора. В присутствии кислорода, растворенного в тканях, происходит фотохимическая реакция с генерацией синглетного кислорода, который повреждает мембраны и органеллы опухолевых клеток и вызывает их гибель. В последующем происходит селективный некроз и отторжение опухолевой массы и замена здоровой тканью. ФДТ не только открывает новые возможности в лечении рака различных стадий и локализаций, но и расширяет возможности традиционных методов лечения - хирургической операции, химиои лучевой терапии, гормонотерапии - при сочетанном использовании.

В настоящее время применяются фотосенсибилизаторы II поколения, то есть хлоринового ряда Еб. Это препарат Фотолон, разработанный АО «Белмедприборы» совместно НПО «Биотехновация» (г. Моска). ФС Фотолон проявляет избирательное накопление в злокачественных клетках. Кроме этого используются Радахлорин (производитель ООО «Рада-фарма» г. Москва),

Фотодитазин, разработанный в научно-производственной фирме «Вета-Грант» профессором Г.В. Пономаревым, и представляет собой N-метилглюкаминевую соль хлорина Еб. Для производных хлоринового ряда Еб характерно связывание с альбумином и проникновение в клетку через эндоцитоз с последующей аккумуляцией в лизосомах. Препарат Фотодитазин высокофототоксичен, а сохраняющаяся при этом способность флюоресцировать оставляет возможность для люминесцентной диагностики очагов изменения тканей.

Фотосенсибилизаторы II поколения обладают мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра (длина поглощения волны — 662 нм), поэтому применяются лазерные аппараты «Латус» и «Лахта-милон» выходной мощностью до 3,0 Вт, красного диапазона 662 нм. То есть, после того, как фотосенсибилизатор накопился в опухоли, проводится собственно процедура ФДТ, при которой происходит облучение опухоли с помощью лазера.

К преимуществам ФДТ относится селективность воздействия (ФС избирательно накапливается преимущественно в опухолевой ткани), стимуляция неспецифического иммунного ответа, возможность многократного применения метода без отрицательного влияния на здоровые органы и ткани, отсутствие резистентности опухоли при многократном воздействии. Кроме того, этот метод прост и удобен для освоения, не требует дорогостоящего оборудования. Особенно актуальна ФДТ при заболеваниях кожи головы и шеи. Применение метода дает хороший косметический эффект, предоставляет возможность выполнять лечение в анатомически сложных зонах. И самое главное: онкологические результаты после проведения ФДТ не уступают таковым после выполнения хирургического лечения или ЛТ.

Цель исследования. Оценка возможности применения фотоультразвуковой терапии в комплексном лечении больных раком орофарингеальной зоны при неэффективности традиционных методов лечения.

Материалы и методы исследования

За период с 2004 по 2012 гг. в отделении «Фотодинамической терапии» Челябинского окружного онкологического диспансера фотодинамическая терапия проведена нами 256 пациентам со злокачественными новообразованиями орофаренгиальной зоны в возрасте от 42 до 76 лет. Из них мужчин — 225, женщин — 31. При этом применялись фотосенсибилизаторы (Φ C) — радахлорин, фотодитазин и фотолон. В ка-

честве источника лазерного излучения использовались аппараты «Латус» и «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм и выходной мощностью до 3,0 Вт. Доза лазерного облучения за один сеанс составляла 50-100 Дж/см², при плотности мощности 100-300 Вт/см². Оценка эффективности осуществлялась непосредственно после окончания сеанса ФДТ, через 1 сутки, 5-7 дней и далее ежемесячно.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что сосудистые нарушения в процессе ФДТ играют важную роль в гибели опухоли. Как известно, эндотелий сосудов и макрофаги весьма чувствительны к фотосенсибилизаторам. Облучение этих фотосенсибилизированных клеток ведет к выработке медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфокины и тромбоксаны, которые играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях стромы опухоли. Наблюдающиеся во время фотодинамической терапии сосудистый стаз и тромбоз, кровоизлияния и последующая гипоксия приводят к гибели опухолевых клеток [8]. Кроме того, при применении энергии низкочастотного ультразвука на поверхность опухолевой раны доставляются растворы фотосенсибилизатора и антибиотика с последующим наложением ультразвуковых колебаний. Под воздействием этих колебаний в растворе возникает целый ряд явлений: кавитация, акустические потоки, звуковое давление и др., инициирующие сложный комплекс физико-химических и биологических процессов в ране. В результате достигается очистка поверхности раны от некротических опухолевых отложений, бактерицидный эффект и как следствие стимулируются физиологические процессы заживления раны [3].

В нашем исследовании полной резорбции опухоли удалось добиться в 54% случаев. В 25% случаев отмечалась частичная резорбция опухоли, и у 21% пролеченных больных наблюдалось прогрессирование процесса. При частичной резорбции и прогрессировании процесса проводилась пролонгирования (многокурсовая) ФДТ. Повторные сеансы ФДТ больным прошли с хорошим эффектом. Группа пациентов без эффекта после сеансов ФДТ была прооперирована. При наблюдении больных в течение пяти лет рецидивы выявлены не были.

Таким образом, применение низкоинтенсивного излучения красного спектра на опухолевую рану и в/в оказывает стимулирующее воздействие на иммунитет, обладает стабилизирующим влиянием на

вегетативный гомеостаз, что в свою очередь способствует уничтожению опухоли, устранению перифокального воспаления и сокращает сроки заживления инфицированных опухолевых ран. Несомненными преимуществами технологии являются: более качественная бактериологическая обработка гнойных опухолевых ран комбинированным методом, усиление ультразвуковой импрегнации фотосенсибилизатора, ускорение очищения поверхности раны от некротических тканей. Кроме того, метод ФДТ позволяет провести адекватное лечение и получить хороший онкологический результат даже при однократном сеансе.

Выводы

Фотоультразвуковая терапия при лечении ЗНО орофарингеальной зоны является эффективным компонентом рационального лечения, существенно улучшающим качество, а в ряде случаев и продолжительность

жизни больных, особенно при неэффективности традиционных методов лечения данной категории больных.

Список литературы

- 1. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология. 2007. Т.8. № 4. С. 204-210.
- 2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3(85). Прил. 1,2. 172 с.
- 3. Жаров В.П. Применение фотоультразвуковой технологии для лечения инфицированных ран / В.П. Жаров, Ю.А. Меняев, Ю.В. Горчак // Медицинская техника. 2001. № 1. С.7-12.
- 4. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. М.: Респект, 1992. 123 с.
- 5. Лазеры в медицине / Под. ред. Н.Н. Петрищева. СПб, 1999. 108 с.
- 6. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. М., 1989. 254 с.
- 7. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. ГЭОТАР-Медиа, 2007. 560 с.
- 8. Van Geel I.P., Oppelaar H., Oussoren Y.G., Stewart F.A. Changes in perfusion of mouse tumours after photodynamictherapy // Int. J. Cancer. 1994. Vol.56. P. 224-228.