

# **Клинические результаты лазерной фотодинамической терапии злокачественных новообразований с использованием нового сенсibilизатора «Радахлорин»**

*В.А. Привалов, А.Р. Лаппа, Е.В. Кочнева, А.С. Аникина, М.В. Евневич, Е. В. Бахвалов  
(Челябинск)*

*А.В. Решетников, И.Д. Залевский Ю.В. Кемов(Москва)*

В настоящее время тетрапирольные соединения, особенно производные ряда хлорофилла вызывают большей интерес с точки зрения терапии злокачественных новообразований. В течение последнего десятилетия сформировался соответствующий клинический подход, называемый фотодинамической терапией опухолей (ФДТ). Суть ФДТ заключается во введении в организм химических соединений, обладающих фотосенсибилизирующим эффектом, с последующим лазерным облучением опухоли на длине волны соответствующей одному из максимумов поглощения фотосенсибилизатора (ФС). Результатом такого воздействия является разрушение опухолевой ткани после облучения лазером.

Одной из проблем такого подхода является повышение селективности накопления фотосенсибилизатора в опухоли, так как при низкой селективности эффективность лечения снижается, а при увеличении дозы фотосенсибилизатора повышается чувствительность опухоли к дневному свету (темновая токсичность). Таким образом, получение новых фотосенсибилизаторов для ФДТ опухолей, характеризующихся повышенной туморотропностью и высокой эффективностью разрушения опухолевой ткани при лазерном облучении, является актуальным.

Первое упоминание об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ относится к 1986г, когда группа авторов (Bommer J.C, Burnham V.F.) сообщила о ФС, удовлетворяющим важнейшим требованиям ФДТ, а именно хорошей туморотропности и интенсивному поглощению в длинноволновой красной области спектра. Им оказался моно-L-аспартил хлорин е<sub>6</sub>.

Производные феофорбида а, хлорина е<sub>6</sub>, бактериофеофорбида в последние годы стали основными субстратами для получения эффективных фотосенсибилизаторов. Это понятно – потому, что все эти субстанции являются производными естественного фоточувствительного вещества – хлорофилла.

Среди разработанных в последнее время фотосенсибилизаторов лекарственная субстанция «жидкий экстракт хлоринов», получаемая ООО «Рада-Фарма» из хлорофилла а, представляет несомненный интерес для клиницистов. Эта смесь трех циклических

тетрапиролов, один из которых обладает способностью с высокой избирательностью накапливаться во многих типах злокачественных опухолей, а другой повышает растворимость первых в воде. На основе данной субстанции разработана отдельная лекарственная форма для внутривенного введения - «Радахлорин-1» и гель для наружного применения - «Радагель».

Основное ограничение метода ФДТ – глубина воздействия.

На сегодняшний день все известные препараты имеют спектр фотодинамического воздействия с максимумами в области 620-675 нм. Проницаемость биологических тканей в этом диапазоне незначительна и составляет несколько мм. Максимальная же проницаемость тканей находится в дальней красной и ближней инфракрасной области (750-1500 нм), что диктует разработку препаратов с характеристиками поглощения в этом спектральном диапазоне.

Изучение фотодинамической активности препарата «Радахлорин» было проведено на мышцах линии Balb/c с привитой в мышцу задней лапы эмбриокарциномы ТЗ6 в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН РФ. Полученные положительные результаты доклинических испытаний (А.В. Решетников с соавт., 2000) позволили нам приступить к клиническим исследованиям.

### Материалы и методы

В клинике общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии метод фотодинамической терапии с радахлорином применен у 51 пациента добровольца, в возрасте от 10 до 93 лет. Все пациенты перед началом исследования были осведомлены об экспериментальном характере нового метода лечения и согласно протокола подписывали лист информированного согласия.

Гистологический тип, количество опухолей, их локализация, число пациентов представлены в табл.1

Таблица №1

| Гистологический тип и локализация опухоли | Число больных / число опухолей | Характер опухолевого поражения |                    |                 |                   |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
|   |                                | Первичная опухоль              | Остаточная опухоль | Рецидив опухоли | Метастазы опухоли |
| Базальноклеточный рак кожи                | 32/182                         | 31/41                          | -                  | 3/141           | -                 |
| Рак нижней губы                           | 1/1                            | 1/1                            | -                  | -               | -                 |
| Первичная меланома мягкого неба с         | 1/1                            | 1/1                            | -                  | -               | -                 |

|                                      |        |       |      |       |     |
|--------------------------------------|--------|-------|------|-------|-----|
| лимфогенными метастазами             |        |       |      |       |     |
| Рак и лейкоплакия вульвы             | 3/3    | 2/2   | -    | 1/1   | -   |
| Рак молочной железы                  | 2/2    | 1/1   | -    | 1/1   | -   |
| Рак пищевода, желудка и прямой кишки | 6/6    | 6/6   | -6/6 | -     | -   |
| Рак щитовидной железы                | 3/3    | 1/1   | -    | 1/1   | 1/1 |
| Ретикулосаркома щитовидной железы    | 2/2    | 2/2   | -    | -     | -   |
| Саркома мягких тканей                | 1/2    | -     | 1/2  | -     | -   |
| Злокачественная ганглионеврома       | 1/1    | 1/1   | -    | -     | -   |
| Рак дистального отдела холедоха      | 1/1    | 1/1   | -    | -     | -   |
| ВСЕГО                                | 56/208 | 50/60 | 7/8  | 6/144 | 1/1 |

Среди 51 пациента было 22 мужчины и 29 женщин, у которых имелось 174 опухоли. Первично множественный характер опухоли отмечен у 8 больных с базальноклеточным раком кожи, причем у одной больной было 112 опухолей. У одного больного имелся рак нижней губы, базальноклеточный рак кожи и центральный рак легкого.

У 8 пациентов фотодинамическая терапия злокачественной опухоли проводилась в связи с наличием противопоказаний к традиционным методам лечения, 5 больных ранее лечились общепринятыми методами (хирургическая операция, лучевая, химио- и криотерапия) и возможности указанных методов для воздействия на остаточную (1) или рецидивную опухоль (4) были исчерпаны. У данных пациентов фотодинамическая терапия проводилась не ранее чем через один месяц после лучевой или лекарственной терапии.

11 больных поступили в IV стадии заболевания (в том числе двое с рецидивом заболевания в инкурабельном состоянии). 20 пациентов имели опухоли I – II стадии и большую часть из них составляли лица с базальноклеточным раком кожи.

Доклинические испытания радахлорина *in vitro* и *in vivo* показали быстрое накопление его в тканях и быстрое выведение из организма. При внутривенном введении уже через 1 – 2 часа пик накопления в тканях достигал максимума и удерживался на этом

уровне в течение 6 часов, постепенно снижаясь к 24 часам до 6% от введенной дозы (Reshetnikov A. et al., 2000).

Фотосенсибилизатор вводился внутривенно (системное введение) 41 больному в дозах 0,8 – 1,2 мг/кг (чаще 1 мг/кг) либо накожно (10) в виде аппликации геля. Быстрый пик аккумуляции в опухоли позволил начать облучение лазером через 1 – 2 часа после введения препарата.

В качестве источника лазерного излучения применяли диодный лазер ML-662-SP (производство “Милон-Сигм Плюс”, Россия) с длиной волны 622нм.

Использовали четыре методики лазерного облучения:

- а) дистантное, поверхностное облучение с открытого торца световода или через микролинзу (включая интродуцируемое);
- б) внутрисполостное;
- в) внутритканевое;
- г) сочетание поверхностного и внутритканевого.

Световая доза составляла от 100 до 300-400 Дж/см<sup>2</sup>.

Для облучения полых органов (пищевода, желудка, прямой кишки, холедоха и др.) использовались различные типы световодов с диффузорами.

Лечение проводилось под местной анестезией или внутривенным наркозом. При поверхностном облучении (рак кожи, нижней губы) обезболивания, как правило, не требовалось. Большинству пациентов проведен один курс фотодинамической терапии, повторные курсы – четырем. Всем пациентам до начала исследования проводилось тщательное обследование, включающее клинические и биохимические анализы крови, ЭКГ, измерение артериального давления и т.д. Лечение осуществлялось в клинике, и все больные после сеанса фотодинамической терапии в течение суток находились в затемненных палатах. Со второго дня световой режим был обычным, без каких либо ограничений.

Эффективность фотодинамической терапии оценивалась данными визуального, эндоскопического, рентгенологического, ультразвукового и цитоморфологического методов исследования. Реакцию на фотодинамическую терапию оценивали непосредственно во время и после окончания сеанса, через 1 – 2 суток, на 7-10, 15-20 и 30 дни, а затем ежемесячно. Длительность наблюдения составила от 3 до 18 месяцев.

### **Результаты исследования**

Введение радахлорина не вызывало каких либо побочных явлений. Самочувствие больных оставалось стабильным. Артериальное давление, пульс не имели существенных

отклонений от исходных величин. Не отмечалось жалоб и неприятных ощущений во время и после введения препарата. Не имелось каких-либо осложнений, связанных с повышенной фоточувствительностью кожи или слизистых. Не отмечено солнечных ожогов, гиперемии и других признаков фототоксичности.

Местная (локальная) фотодинамическая реакция начиналась через несколько минут после облучения. Больные отмечали локальную боль, чувство жжения в зоне облучения. К концу сеанса опухоль и окружающая кожа становились бледными (анемичными), а вокруг отмечался «венчик» гиперемии. Через 20 – 60 минут после сеанса фотодинамической терапии развивался отек окружающих тканей и яркая гиперемия кожи. Особенно выраженный отек отмечался на лице и волосистой части головы.

Максимальный отек развивался к концу 1 суток, постепенно уменьшаясь к 3- 4 дню. К концу сеанса облучения поверхность опухоли становилась влажной с участками темного цвета, которые увеличивались в размерах, сливались между собой и спустя 2-3 часа, приобретали фиолетовый или черный цвет (рис. б). Что, по-видимому, связано с явлениями геморрагического некроза. К концу первых суток локальная реакция была максимальной. В опухолях развивался сухой некроз с четкой демаркационной линией между окружающей кожей и некротизированной тканью опухоли (рис. в). Опухоли ротовой полости, гортани, полых органов (пищевода, желудка) реагировали на ФДТ аналогичным образом с отеком окружающих тканей, изменением цвета опухоли, появлением налетов фибрина. Больные отмечали боль, что иногда требовало применение анальгетиков, у некоторых пациентов отмечалось незначительное повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Показатели анализов крови, пульса, артериального давления оставались стабильными.

К концу первой недели локальные изменения отмечались только в зоне опухоли, которые представляли собой плотный струп черного цвета. Окружающие ткани полностью восстанавливали свой первоначальный вид. Опухоли пищевода, желудка, гортани, слизистой полости рта были покрыты толстым слоем фибрина.

**Рис. Фотодинамическая терапия базалиомы лица**



а. -До ФДТ



б. Через 1 день после ФДТ



в. Через 10 дней после ФДТ



г -Через три недели после ФДТ



д. Через три месяца после ФДТ

Через две - четыре недели наступало отторжение некрозов (рис. г) и постепенное заживление с эпителизацией участков на месте отторжения к концу 6 – 12 недель (рис. д).

При использовании геля радахлорина (радагель - 0,1%) начальная реакция после лазерного облучения была менее заметной и световую дозу приходилось увеличивать до 500-800 дж/см<sup>2</sup>. Однако, даже при этом фотохимическая реакция была менее выраженной, хотя и протекала однотипно как и при в/в введении фотосенсибилизатора.

Результаты ФДТ оценивались следующим образом:

- полная регрессия опухоли;
- частичная регрессия (уменьшение опухоли на 50%);
- отсутствие эффекта (уменьшение опухоли менее чем на 50%);

Результаты ФДТ с использованием радахлорина отражает табл.2

**Таблица 2**

| Морфологический тип и локализация опухоли | Число больных | Эффект ФДТ опухолей      |                             |                    |
|---|---------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|
|   |               | полная регрессия опухоли | частичная регрессия опухоли | отсутствие эффекта |
|   |               |                          |                             |                    |

|                                      |    |    |    |   |
|--------------------------------------|----|----|----|---|
| Базальноклеточный рак кожи           | 34 | 27 | 7* |   |
| Рак нижней губы                      | 1  | 1  |    |   |
| Меланома мягкого неба                | 1  | 1  |    |   |
| Рак и лейкоплакия вульвы             | 2  | 1  | 1  |   |
| Рак молочной железы                  | 2  |    | 2  |   |
| Рак пищевода, желудка и прямой кишки | 3  |    | 3  |   |
| Рак щитовидной железы                | 3  | 2  | 1  |   |
| Рак дистального отдела холедоха      | 1  |    | 1  |   |
| Ретикулосаркома щитовидной железы    | 2  |    | 1  | 1 |
| Саркома мягких тканей                | 1  |    |    | 1 |
| Злокачественная ганглионеврома       | 1  |    |    | 1 |
| ВСЕГО                                | 51 | 32 | 16 | 3 |

\* Частичная регрессия опухоли получена у больных базальноклеточным раком кожи при использовании аппликационного способа введения радахлорина.

Клиническое исследование показало высокую эффективность ФДТ с использованием фотохлорина при лечении рака различных локализаций и меланомы.

Полная регрессия опухоли достигнута у 32 из 47 больных раком (68.1%) в 31.9% отмечена частичная регрессия. У 4 больных ФДТ предпринималась для восстановления проходимости (реканализации) полого органа, у 2 больных - как этап предоперационной подготовки.

Несмотря на то, что у 7 больных полная регрессия опухоли не произошла, у 3 из них качество жизни значительно улучшилось, двум произведены радикальные операции, у 2 пациентов достигнута стабилизация опухолевого роста в течение 6 –8 месяцев. Умерло 2 больных от диссеминации и роста метастазов при отсутствии локорегиональной прогрессии.

Судить об эффективности ФДТ опухолей из соединительных тканей из-за незначительного числа наблюдений не представляется возможным.

Полученные результаты являются предварительными, и все пациенты находятся под наблюдением.

### **Выводы**

Клиническая апробация радахлорина – нового фотосенсибилизатора из групп водорастворимых тетрапиролов свидетельствует о хороших фотофизических свойствах и высокой специфической активности его при лечении злокачественных новообразований.