

---

---

## МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

---

---

УДК 616.71–018.46–002:615.849.19

### РЕЗУЛЬТАТЫ II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ «РАДАХЛОРИН» РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ 0,35 % У БОЛЬНЫХ БАЗАЛЬНО–КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ

Е.В. Кочнева, В.А. Привалов, А.В. Лаппа  
e-mail: misha@cgilh.chel.su

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск, Россия

Статья поступила 4 мая 2004 г.

#### Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) поверхностных злокачественных новообразований применяется в клинической практике около 25 лет, и актуальным до настоящего времени является вопрос об оптимизации этого метода и путях повышения его эффективности, поиске новых фотосенсибилизаторов (ФС) [1]. До 1999 года только два ФС клинически использовались в России: производное гематопорфирина — фотогем (аналог фотофрина II) и сульфонатный алюминиевый фталоцианин — фотосенс, обладающие высокой фотодинамической активностью, но главный их недостаток — длительный фототоксический эффект на кожу, так как кумуляция их в организме составляет период более 3 месяцев [2]. Этому недостатка лишен новый ФС второго поколения, производное хлоринового ряда — Радахлорин, который выводится из организма на 94% уже через сутки [3]. Доклинические испытания препарата «Радахлорин» было проведено на мышах линии Balb/c с привитой в мышцу задней лапы эмбриокарциномы Т36 в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, получены положительные результаты. Результаты I фазы клинических испытаний «Радахлорина» проведенные на базе клиники общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии, НИИ Клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и МНИОИ им. П.А. Герцена свидетельствуют о хороших фотофизических свойствах, высокой специфической активности и практическом отсутствии побочных эффектов данного препарата при лечении злокачественных новообразований [4]. Поэтому дальнейшее изучение эффективности действия препарата у больных базально–клеточным раком кожи и определение оптимальной дозы сенсибилизатора и световой дозы, обуславливают актуальность представляемой работы.

В данном исследовании предстояло подтвердить полученные ранее результаты по безопасности и переносимости ФДТ с применением препарата «Радахлорин» раствор для внутривенного введения, 0,35 %», определить величину оптимального фотодинамического воздействия на опухоль при использовании препарата в дозах 0,35 и 0,7 мг/кг и лазерного излучения в дозах 200 и 300 Дж/см<sup>2</sup>.

#### Методика исследования

В исследовании использован ФС второго поколения, производное тетрапиррольных макроциклов хлоринового ряда (производное хлорофилла–а) Радахлорин [3]. «Радахлорина раствор для внутривенного введения 0,35%, 10мл» (ФСП 42–0378–2268–02) запатентован, регистрируется и производится ООО «РАДА–ФАРМА» (Москва) совместно с ООО «Фирма ГЛЕС» (Москва),

с максимумом поглощения на длине волны 662нм, что соответствует эффективной глубине проникновения света в ткани до 7мм. В качестве источника света для ФДТ использовался диодный лазерный модуль «ML662-SP» с длиной волны 662нм [4], производства ЗАО «МИЛОН» (Санкт-Петербург) и ООО «СИГМ ПЛЮС» (Москва). Для облучения опухолей использовались моноволоконные кварцевые световоды с микролинзой и световоды с открытым торцом.

В период с июня по октябрь 2003 года в клинике общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии метод фотодинамической терапии с Радахлорином применен у 28 пациентов с диагнозом базально-клеточный рак кожи различных локализаций и стадий заболевания (T1N0M0-14, T2N0M0-10, T3N0M0-3, T4N0M0-1). Первичная опухоль была у 21 пациента, в том числе первично множественной локализации — у 8. Рецидивы базально-клеточного рака кожи после традиционных методов лечения (лучевой терапии хирургического лечения, криодеструкции, электрорезекции опухоли) имели место у 7 человек. Лечение проводилось амбулаторно. Среди больных было 15 женщин в возрасте от 42 до 84 лет и 13 мужчин, в возрасте от 42 до 79 лет. Фотография пациентки с базально-клеточным раком кожи левой височной области до лечения (рис. 1). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека и Разрешением МЗ РФ на проведение клинических испытаний от 2003г №221. Подбор пациентов осуществлялся на добровольной основе. Больные подробно информировались относительно введения Радахлорина, профилактических мер по предотвращению побочных реакций, связанных с кожной фототоксичностью. Согласие больного на включение в исследование и проведение ФДТ подтверждалось письменно. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям:

- морфологическая верификация диагноза;
- отсутствие системной химиотерапии, радиотерапии или иммунотерапии в течение последних 4 недель до лечения;
- общее состояние пациентов по шкале ECOG — не более 2;
- отсутствие беременности не менее 1 недели до явки на лечение;
- письменное согласие пациента на включение в исследование.



Рис. 1

У 22 пациентов были сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический бронхит, сахарный диабет 1 типа, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит, диффузно-токсический зоб, остеохондроз, пиелонефрит, аденома предстательной железы, варикозная болезнь, хронический лимфолейкоз. Общее состояние пациентов до включения в исследование было удовлетворительным, показатели общего анализа мочи и общего анализа крови были в пределах нормы.

Для определения величины оптимального фотодинамического воздействия на опухоль в нашем исследовании мы использовали сочетание доз ФС 0,35мг/кг и 0,7мг/кг со световыми дозами 200 и 300Дж/см<sup>2</sup>, на этом основании было сформировано три сопоставимых группы (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика больных базально–клеточным раком кожи  
и результаты ФДТ с Радахлорином**

Группы исследования	Доза Радахлорина, световая доза	Результаты ФДТ			
		Количество больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Отсутствие эффекта
1	в/в 0,7 мг/кг 300 Дж/см <sup>2</sup> в/в 0,7 мг/кг 300 Дж/см <sup>2</sup>	10	9	1	0
2	В/в 0,7 мг/кг 200 Дж/см <sup>2</sup>	9	9	0	0
3	В/в 0,35 мг/кг 300 Дж/см <sup>2</sup>	9	9	0	0
Всего		28(100 %)	27(96,4 %)	1(3,6 %)	0(0 %)

0,35 % раствор радахлорина вводился внутривенно за 2—3 часа до облучения, 10 больным капельно в течение 30 минут (0,7 мг/кг разведение в 200 мл 0,9% р-ра NaCl непосредственно перед введением) и 18 пациентам струйно, в дозе 0,35 мг/кг (9 человек) и 0,7 мг/кг (9 человек).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом наблюдении за пациентами после введения Радахлорина: у одной пациентки усилился кожный зуд, возникший до начала лечения, у остальных 27 больных не было выявлено изменений их общего самочувствия, артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела через 1, 3 часа после введения препарата, а также через 24 часа, 1, 4, 8 недель после проведения ФДТ. У пациентов также не было отмечено фототоксических реакций кожи лица и открытых участков тела и других проявлений со стороны желудочно–кишечного тракта в течение тех же сроков наблюдения.

Во всех трех группах через сутки после ФДТ было отмечено увеличение абсолютного количества лейкоцитов в периферической крови на 18 % и изменение структуры лейкоформулы за счет увеличения палочкоядерных нейтрофилов на 31,5 %. Через 7 дней показатели практически вернулись к исходным значениям, достоверных различий выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты гематологических исследований периферической крови пациентов  
с базально–клеточным раком кожи  
при в/в введении 0,35 % раствора радахлорина**

Группы исследования, число пациентов	Доза Радахлорина, световые дозы	Сроки								
		До введения Радахлорина			Через 24 часа после ФДТ			Через 7 суток после ФДТ		
		Л, 10 <sup>9</sup> /л	П/я, %	С/я, %	Л, 10 <sup>9</sup> /л	П/я, %	С/я, %	Л, 10 <sup>9</sup> /л	П/я, %	С/я, %
№ 1 10 чел.	0,7 мг/кг 300 Дж/см <sup>2</sup>	5,4±1,1	4,7±1,9	61±9	6,8±1,9	7,4±1,5	59±13	5,8±1	5,3±1,7	60±6,7
№ 2 9 чел.	0,7 мг/кг 200 Дж/см <sup>2</sup>	6,0±1,4	5,1±1,0	60±5	7,1±1,9	7,9±2,2	62±5	6±1,2	6,1±2,3	59±4,5
№ 3 9 чел.	0,35 мг/кг 300 Дж/см <sup>2</sup>	7,2±2,2	5,7±3,0	52±10	9±2,2	7,4±2	52±11	7,9±2	5,8±3,1	51±9,7
Всего О — 28 человек		6,2±1,7	5,2±1,5	57,7±8	7,6±1,9	7,6±1,9	57,7±9,7	6,6±1,4	5,7±2,4	57±6,9

*Примечание:* Л — лейкоциты; П/я — палочкоядерные нейтрофилы; С/я — сегментоядерные нейтрофилы

Через 2...3 часа после введения препарата проводили дистантное, поверхностное облучение опухолей с открытого торца световода инфракрасным диодным лазером с длиной волны 662 нм. Всем пациентам проведен один сеанс ФДТ. Процедура фотодинамической терапии была сопряжена с локальным болевым синдромом, чувством умеренного жжения или дискомфорта, которые усиливались через 6...8 часов после процедуры и сохранялись в течение суток, а у одной пациентки 1 неделю после проведения ФДТ. Для купирования болевого синдрома в первые сутки после лечения применяли ненаркотические анальгетики (анальгин, кеторол, кетонал). У трех пациентов в первые сутки отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Во время лазерного воздействия появлялся локальный отёк в зоне облучения, который нарастал к концу первых суток, сопровождаясь побледнением и последующим цианозом опухоли, гиперемией окружающих мягких тканей (рис. 2). Особенно выраженный отек отмечался на лице. При наличии эрозий и изъязвлении отмечалось отделение сукровичной жидкости с облученной поверхности базалиом. На облученной поверхности опухоли через 2...4 дня после лечения начинал формироваться сухой некроз с четкой демаркационной линией между окружающей кожей и некротизированной тканью новообразования. К концу первой недели локальные изменения отмечались только в зоне базалиомы, представляя собой, плотный струп черного цвета, окружающие ткани полностью восстанавливали свой первоначальный вид, отёк, и гиперемия нивелировались через 4...7 суток после облучения, самостоятельно без применения медикаментозной терапии. В результате проведенного лечения формирование некроза в облученной зоне отмечено у всех пациентов. Сроки отторжения некроза зависели от размеров поля облучения, чаще всего составляя 3...10 недель. У одной пациентки страдающей сахарным диабетом 1 типа отторжение некроза происходило через нагноение, антибактериальная терапия не проводилась, купировать гнойное воспаление удалось за 7 дней, благодаря местному лечению с применением растворов антисептиков. После отторжения некротизированной ткани опухоли во всех случаях, был достигнут хороший косметический результат лечения без формирования грубых рубцов (рис. 3).



Рис. 2



Рис. 3

Для оценки эффективности лечения использовали три критерия: полная регрессия, когда опухоль клинически и морфологически не определялась, частичная регрессия, когда максимальный размер опухоли уменьшался на 50% или опухоль отсутствовала визуально, но определялись морфологически злокачественные клетки, отсутствие результата — уменьшение опухоли менее чем в 2 раза. Как видно из таблицы 1 независимо от сочетания различных доз Радахлорина и световых доз получены положительные результаты фотодинамической терапии: полная регрессия опухоли отмечена у 27 пациентов (96,4 %) с базально-клеточным раком кожи, частичная регрессия — у одной пациентки (3,6 %) с рецидивом базалиомы T4N0M0, получивший препарат в дозе 0,7 мг/кг и световую дозу 300 Дж/см<sup>2</sup>. Ни уменьшение плотности падающей энергии, ни снижение дозы препарата не привело к снижению показателя полной регрессии опухоли. Таким образом, уменьшение дозы фотосенсибилизатора Радахлорина до 0,35 мг/кг при увеличении световой дозы до 300 Дж/см<sup>2</sup> не снижает эффективность фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи, а при уменьшении плотности падающей энергии, мы считаем необходимым увеличивать дозу сенсibilизатора. Полная регрессия опухоли сохранялась у всех больных через 3 месяца после процедуры.

## Выводы

Таким образом, внутривенное введение «Радахлорина» не сопровождается развитием токсических, аллергических реакций со стороны кожи, слизистых, периферической крови и внутренних органов. После проведения ФДТ с «Радахлорином» лица и открытых участков тела не отмечено повышения фоточувствительности кожи в отдаленном периоде. II фаза клинических испытаний «Радахлорина» свидетельствует о высокой эффективности ФДТ у пациентов с базально–клеточным раком кожи, с хорошим косметическим эффектом без формирования грубых рубцов. Полная регрессия опухоли достигнута в 96,4 % случаев. Уменьшение дозы фотосенсибилизатора Радахлорина до 0,35 мг/кг при увеличении световой дозы до 300 Дж/см<sup>2</sup> не снижает эффективность фотодинамической терапии базально–клеточного рака кожи. При снижении плотности падающей энергии до 200 Дж/см<sup>2</sup>, целесообразно увеличивать дозу «Радахлорина» до 0,7 мг/кг.

## Список литературы

1. Ярославцева–Исаева Е.В. Разработка методики ФДТ экспериментальной опухоли (саркома М–1) при локальном введении фотосенсибилизатора // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 2. № 4. С. 19–22.
2. Странадко Е.Ф. — Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. 2000. №4 . С. 52–56.
3. Решетников А.В. Основные результаты доклинического изучения нового фотосенсибилизатора «Радахлорин» // Новые технологии и фундаментальные исследования в медицине. Челябинск, 2002. С. 105.
4. Привалов В.А. Клинические результаты лазерной фотодинамической терапии злокачественных новообразований с использованием нового сенсibilизатора «Радахлорин» // Новые технологии и фундаментальные исследования в медицине. Челябинск, 2002. С. 101– 104.