

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Странадко Е.Ф., *Слоева А.И.

ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»,
ул. Студенческая, 40, г. Москва, 121165 Россия,
тел.: +7(499)249-24-01, e-mail: seph@mail.ru;

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского,
г. Москва, Россия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в оториноларингологии позволяет добиться разрушения опухолей с максимальным сохранением окружающих и подлежащих здоровых тканей. Метод ФДТ, обладая высокой противоопухолевой эффективностью, в то же время отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей щадящим, органосохраняющим характером воздействия и хорошими косметическими результатами. Применение ФДТ в оториноларингологии позволяет сохранить анатомическую целостность и функцию органов, что особенно важно при лечении опухолей гортани, верхней и нижней губы, языка, носа, наружного и среднего уха и др.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, оториноларингология, фотодинамическая терапия.

Введение

Злокачественные опухоли в оториноларингологии характеризуются относительно высокой частотой возникновения и смертностью. В силу тесного анатомического расположения ЛОР-органов, злокачественные опухоли этой локализации довольно быстро распространяются на соседние области и ткани. Поэтому при планировании лечения важно знать, в каком органе возникла опухоль и какое гистологическое строение она имеет.

Особая сложность анатомического строения данной области, а также исключительные страдания больных и трудность их лечения традиционными методами, заставляют постоянно искать новые методы терапии злокачественных опухолей данных локализаций.

Одна из наиболее часто (55-70%) встречающихся в оториноларингологии злокачественных опухолей - рак гортани [2, 3], приводящий к тяжелым нарушениям дыхательной и фонаторной функций и сопровождающийся высокой смертностью. Не менее агрессивными являются злокачественные опухоли орофарингеальной локализации. Смертность от рака этой локализации за последние 20 лет увеличилась на 33%, а по среднегодовым темпам прироста он занимает 2-е место среди всех ЗО. Частоты неудач лечения и

возникновения рецидивных опухолей остаются достаточно высокими даже при I-II стадиях заболевания (от 15 до 35%). Эффективность традиционных методов терапии рецидивных опухолей данной локализации низка [1, 6, 11].

Несмотря на достижения современной медицины, многие вопросы лечения злокачественных опухолей вообще, и в ЛОР-онкологии, в частности, остаются нерешенными, особенно у больных с далеко зашедшим процессом. В таких ситуациях комбинированное и даже комплексное лечение (хирургическое, лучевое и химиотерапия) не дают более 10% излечения.

В наши дни возможности онкологии значительно расширились за счет внедрения в клиническую практику фотодинамической терапии (ФДТ), которая признается альтернативным методом лечения злокачественных опухолей, наряду с хирургической операцией, лучевой и химиотерапией. Первоначально этот метод применяли в клинической практике исключительно у неоперабельных больных, но по мере накопления опыта показания к его применению расширялись. В настоящее время ФДТ в ряде ситуаций стала методом выбора и может использоваться с целью радикального лечения, а при далеко зашедшем процессе с успехом применяется с паллиативной целью, позволяя увеличить продолжительность и

улучшить качество жизни больных, нередко являясь единственно возможным методом лечения.

Метод ФДТ основан на сочетанном использовании веществ-фотосенсибилизаторов (ФС), избирательно накапливающихся в опухолевых клетках и повышающих чувствительность злокачественных опухолей к свету, и низкоинтенсивного лазерного излучения, возбуждающего это вещество. Воздействие лазерного излучения (чаще всего красного, с длиной волны излучения, соответствующей длинноволновому пику поглощения данного фотосенсибилизатора) приводит к развитию фотохимической реакции с образованием синглетного кислорода и других его активных форм, оказывающих повреждающее действие на раковые клетки и сосуды стромы опухоли, в результате чего опухоль разрушается, резорбируется и замещается соединительной тканью [7, 14].

Главное отличие ФДТ от традиционных методов лечения рака заключается в ее высокой избирательности воздействия на опухоль, радикальности и одновременно щадящем характере воздействия, делающим данный метод органосохраняющим. Поэтому метод ФДТ является относительно безвредным и легко переносимым, что позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях и при необходимости повторять его многократно.

Селективность разрушения злокачественных опухолей без повреждения окружающих ее здоровых тканей обеспечивается избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли, точным прицельным подведением света и коротким временем жизни синглетного кислорода, образующегося в процессе фотохимической реакции внутри опухолевых клеток. По этой причине ФДТ оказалась особенно эффективной и ценной в оториноларингологии, как и при лечении злокачественных опухолей головы и шеи в целом, где опухолевые ткани тесно прилегают к жизненно важным органам.

Не менее важной для пациента особенностью ФДТ в оториноларингологии является отсутствие обширной травматизации тканей. Даже те минимальные обратимые повреждения нормальных тканей вокруг опухоли, которые имеют место в процессе ФДТ, довольно быстро ликвидируются, так как заживление дефекта после разрушения и резорбции опухоли происходит преимущественно по типу естественных репаративных процессов, а не рубцевания, и само действие ФДТ на нормальные ткани оказывается несравнимо менее повреждающим, чем, например, лучевая терапия, криодеструкция, лазерная и электрокоагуляция.

Материалы и методы

Основными показаниями для ФДТ в оториноларингологии мы считаем следующие:

1. Базальноклеточный, плоскоклеточный, метатипический рак кожи ($T_{1-3}N_0M_0$) с локализацией на крыльях и скате носа, в области носогубных складок, ушных раковин, наружного слухового прохода, на верхней и нижней губе.

2. Плоскоклеточный рак орофарингеальной области ($T_{1-3}N_0M_0$).

3. Плоскоклеточный рак гортани ($T_{1-3}N_0M_0$) и папилломатоз гортани.

4. Множественность очагов поражения кожи и слизистой оболочки.

5. Обширное поражение кожи ЛОР-органов.

6. Рецидивные и остаточные злокачественные опухоли, резистентные к традиционным методам лечения.

7. Высокий риск осложнений после хирургического и лучевого методов лечения у пожилых и соматически отягощенных больных.

8. Отказ больных от традиционных методов лечения.

Абсолютными противопоказаниями к применению ФДТ являются декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия.

Относительными противопоказаниями считаются аллергические заболевания, отдаленные и регионарные метастазы (у больных с регионарными и отдаленными метастазами мы применяли ФДТ как этап комбинированного и комплексного лечения в сочетании с лучевой и химиолучевой терапией).

Данные о количестве наблюдавшихся нами больных со злокачественными опухолями и папилломатозом гортани, о локализации опухолей, первичном или рецидивном характере опухолевого роста представлены в табл. 1.

В качестве фотосенсибилизатора мы использовали отечественные препараты, разрешенные Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России для медицинского применения и промышленного выпуска: фотогем - производное гематопорфирина (длина волны возбуждающего ЛИ 630 нм), фотосенс - сульфированный фталоцианин алюминия (670 нм) и производные хлорина еб фотодитазин и радахлорин (662 нм).

Фотосенсибилизаторы применялись в средних дозах: фотогем - от 1,5 до 3,5 мг/кг массы тела, фотосенс - от 0,5 до 1,0 мг/кг, фотодитазин и радахлорин - от 0,5 до 0,9 мг/кг. Период от момента

введения ФС до лазерного воздействия и длительность периода повышенной кожной фоточувствительности зависел от вида этих препаратов: для фотогема и фотосенса он составлял 24 и 48 часов, для хлориновых производных – 2-3 часа.

(производитель НПО «Полус», г. Москва).

При использовании хлориновых фотосенсибилизаторов облучение проводилось терапевтической установкой для ФДТ на основе лазерных диодов ЛФТ630-675 («Биоспек», г. Москва) и

Таблица 1

Распределение больных по локализации и характеру роста опухолей

Диагноз	Характер роста опухоли	Количество опухолей	Всего
Рак кожи носа и уха	первичный	23	52
	рецидивный	29	
Рак языка	первичный	14	43
	рецидивный	29	
Рак слизистой оболочки полости рта	первичный	4	13
	рецидивный	9	
Рак нижней губы	первичный	12	19
	рецидивный	7	
Рак ротоглотки	первичный	3	9
	рецидивный	6	
Рак гортани	первичный	6	18
	рецидивный	12	
Респираторный папилломатоз*	рецидивный	13	13
Другие локализации	первичный	2	8
	рецидивный	6	
Итого	первичный	64	175
	рецидивный	111	

*- Респираторный папилломатоз гортани включен в группу 30 из-за особенностей его распространения, упорного рецидивирующего характера и тяжести течения.

Введение фотосенсибилизатора производилось внутривенно капельно или струйно медленно в затемненном помещении (в процедурном кабинете или палате) с допустимым искусственным освещением 50-100 Люкс. Сразу после введения фотосенсибилизатора больному рекомендовалось соблюдать ограниченный световой режим: при использовании хлориновых производных - 2 суток, при использовании фотогема и фотосенса – 6 и 8 недель, соответственно.

В качестве источников света при ФДТ с фотогемом нами использовались установка «Яхрома - 2» - лазер на красителе родамин В с накачкой лазером на парах меди, работающий в импульсно-периодическом режиме (производитель ГНПП «Исток», г. Фрязино Московской области), длина волны ЛИ – 630 нм, выходная мощность до 2 Вт; лазерная терапевтическая установка на парах золота «Металаз-М», работающая в импульсно-периодическом режиме (производитель НПО «Мехатрон ЛТ», г. Зеленоград Московской области), длина волны ЛИ – 628 нм, выходная мощность до 1,5 Вт.

При работе с фотосенсом использовали твердотельный лазер на алюминате иттрия АЛФДТ-0,67/500 «Альфа-Фотосенс» с выходной мощностью до 2 Вт и длиной волны ЛИ 670 нм

аппаратом на лазерных диодах «Лакта-Милон» (ООО «Милон лазер», г. Санкт-Петербург, и НПО «Полус», г. Москва), выходная мощность - до 2,5 Вт, длина волны ЛИ - 662 нм.

Для подведения света к поверхностным опухолям в 90-е г.г. при ФДТ применяли моноволоконные кварцевые световоды с плоским шлифованным торцом, а в последнее десятилетие - с микролинзой на конце. Световоды с микролинзой обеспечивают однородное распределение света в пятне облучения и более полное фотодинамическое разрушение злокачественные опухоли. Для внутриволокнистого и внутритканевого подведения света использовали световоды со сферическим и цилиндрическими диффузорами различной длины (от 0,5 до 5 см) по специальным методикам, в соответствии с локализацией и особенностями роста опухоли.

ФДТ больным с опухолями гортани и носоглотки проводили под местной анестезией, которая достигалась аппликацией 10% раствора лидокаина. Для проведения световода использовался фибробронхоскоп Olympus-BF-40 (Япония). При ФДТ папилломатоза гортани производилась прямая ларингоскопия под общей анестезией; облучение опухоли гортани осуществлялось через клинки ларингоскопов различных размеров из

набора Kleinsasser O фирмы K.Storz с фиксирующим устройством. Облучение просвета трахеи проводилось через укороченный тубус дыхательного бронхоскопа Фриделя при ригидной трахеоскопии. Расчет параметров светового воздействия проводили по специальным формулам [5, 6, 8].

Количественными показателями лазерного воздействия, определяющими скорость развития фотодинамического повреждения и глубину некроза опухоли, являются плотность мощности светового потока (в Вт/см²) и плотность энергии лазерного излучения (в Дж/см²), подведенной к опухоли. Плотность энергии – величина, экспериментально подбираемая для каждого фотосенсибилизатора в зависимости от гистологической структуры и размеров опухоли. Так, диапазон плотностей подводимой энергии при раке кожи составлял от 50 до 450 Дж/см² при выходной мощности источника света от 0,5 до 2,5 Вт и плотности мощности от 0,05 до 1,0 Вт/см². Длительность лазерного воздействия на опухоль составляла от 5 до 32 минут.

ФДТ у больных с опухолями гортани и трахеи принципиально отличается от лечения опухолей других локализаций. Это касается не только очевидных особенностей проведения самой процедуры, требующих специального технического обеспечения и подготовки врача. Проведение лечения в данном случае требует четкого определения параметров ФДТ, от которых зависит не только эффективность метода. Основной проблемой является возможность возникновения жизненно-опасных осложнений в виде отека слизистой гортани и трахеи (вследствие бурной реакции на фотодинамическое воздействие) и рефлекторного спазма гортани. Поэтому **целью** настоящего исследования была разработка наиболее безопасной методики проведения ФДТ у больных с опухолями гортани.

Энергетические параметры облучения при раке гортани варьировали от 200 до 450 Дж/см², при респираторном папилломатозе – от 150 до 300 Дж/см². Выходная мощность лазерного излучения составляла от 0,5 до 2,5 Вт, плотность мощности – от 0,05 до 1,0 Вт/см², время лазерного воздействия при ФДТ – от 10 до 35 минут.

Результаты

Оценку результатов ФДТ рака ЛОР-органов и орофарингеальной локализации проводили через 4-6 недель после курса ФДТ по следующим критериям ВОЗ:

1. Полная резорбция опухоли (ПР) констатировалась при отсутствии визуальных и пальпа-

торных признаков опухолевого роста, что подтверждалось негативными результатами морфологических исследований.

2. Частичная резорбция опухоли (ЧР) – уменьшение максимального размера опухолевого узла не менее чем на 50%, а также те случаи, когда при внешне полном исчезновении опухоли при морфологических исследованиях выявлялись опухолевые клетки.

3. Без эффекта (БЭ) – сокращение размера опухоли меньше чем наполовину или отсутствие изменения ее размеров.

Заключение об эффекте проведенного лечения при рецидивирующем папилломатозе гортани давалось на основании наличия или отсутствия при повторных осмотрах макроскопических признаков папиллом без повторных биопсий, что было обусловлено стремлением избежать дополнительной травматизации слизистой гортани и трахеи, ведущей к усугублению процессов рубцевания.

С целью отражения изменений, происходящих в опухолях при проведении ФДТ, проводили гистологические исследования до и в разные сроки на протяжении первой недели после лечения; папилломы гортани исследовали до и сразу после окончания сеанса ФДТ.

Известно, что воздействие ФС на различные органеллы опухолевых клеток приводит к их разрушению через механизмы некроза и апоптоза, а воздействие на сосуды опухоли – к ишемическому некрозу опухоли в целом. Динамика выраженности основных патоморфологических критериев, характеризующая повреждения опухоли при ФДТ и механизмы противоопухолевого воздействия (некроз, апоптоз, повреждения сосудов, пролиферативная активность, десмопластическая и воспалительная реакция), позволяет судить об эффективности лечения.

Во всех случаях у наших пациентов ФДТ приводила к повреждениям паренхимы и стромы опухоли, начальные проявления которых отмечались уже непосредственно после фотоактивации и достигали своего максимума к 6-7-м суткам. При этом характер изменений был однотипным и не зависел от морфологического строения опухоли.

При исследовании биоптатов папиллом, взятых сразу после воздействия ЛИ, выявлялись значительные изменения, отражающие пусковой механизм фотохимической реакции. Во всех случаях отмечалось уменьшение высоты эпителиального пласта. Определялись признаки очаговой сосудистой реакции в строме сосочков, что выра-

жалось гиперемией сосудов, реакцией эндотелия, появлением стазов в виде слипания эритроцитов, экстравазации. При этом воспалительные изменения отсутствовали, была менее выражена дистрофия эпителия. После облучения значительно уменьшалась базальная и митотическая активность, количество митозов в поле зрения снижалось, определялись лишь единичные митозы.

Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2.

лась достоверно выше ($p < 0,05$), чем при рецидиве рака - 58,6% ($57,6 \pm 10,1\%$).

Наилучший эффект отмечен при изолированном поражении кожи наружного уха (83,3% ПР) и наружного носа (78,3% ПР), независимо от стадии заболевания. При распространении опухоли в полость носа абсолютная эффективность лечения составила 50%, а при сочетанном поражении ушной раковины и слухового прохода - 60%. В целом применение ФДТ позволило излечить

Таблица 2

Непосредственные результаты ФДТ опухолей ЛОР-органов и орофарингеальной локализации

Локализация	ПР	ЧР	БЭ	Всего
Рак кожи уха и носа	37 (71%)	15 (29%)	-	52 (100%)
Рак языка	28 (65,1%)	14 (32,6%)	1 (2,3%)	43 (100%)
Рак слиз.оболочки рта	13 (100%)	-	-	13 (100%)
Рак нижней губы	19 (100%)	-	-	19 (100%)
Рак ротоглотки	4	3	2	9
Рак гортани	7	9	2	18
Респираторный папилломатоз	10	3	-	13
Рак других локализаций	4	3	1	8
Итого	122 (69,7%)	47 (26,9%)	6 (3,4%)	175 (100%)

Оценивая в целом влияние ФДТ, нужно отметить, что частота побочных реакций и осложнений после нее относительно не высока (7,7%). По характеру они не были жизненно-опасными и достаточно быстро ликвидировались в амбулаторных условиях. Ни разу не отмечалось усугубления течения сопутствующих заболеваний. Наиболее часто возникали осложнения после ФДТ с фотосенсом - в 18,5% случаев ($p < 0,05$). С фотогемом этот показатель составил 7,7%. Самыми безопасными оказались хлориновые производные ($p < 0,05$), частота возникновения осложнений с ними составила 3,8%.

Обсуждение результатов

Наиболее многочисленной группой больных, пролеченных с использованием разработанной методики ФДТ, были пациенты с опухолями кожи носа и уха. Общие черты строения этих органов позволили отработать методику лечения и провести анализ его результатов.

Терапевтический эффект был достигнут у всех 52 пролеченных больных (100%). Полная резорбция достигнута у 71% пациентов, частичная резорбция - у 29%, что говорит о высокой эффективности данного метода лечения. При первичном раке кожи уха и носа частота полной резорбции составила 87% ($85,9 \pm 12,8\%$) и оказа-

72,4% больных раком кожи носа и 69,6% пациентов раком кожи уха.

При оценке результатов лечения в зависимости от стадии заболевания отмечена абсолютная эффективность ФДТ в лечении новообразований T1 и T2 стадий при первичном раке кожи - в 100% случаев была достигнута полная резорбция опухоли. При стадии T3 полная резорбция первичной опухоли достигнута у 75% больных и у 25% - частичная резорбция (лечение пациентов по объективным причинам было ограничено одним курсом ФДТ при небольших дозах подведенной плотности энергии лазерного излучения). Необходимо отметить, что у больных с T4 стадией первичного рака кожи ушной раковины излечение наступило в 80% случаев, что является достаточно высоким показателем, учитывая то, что ФДТ является органосохраняющим методом. Таким образом, даже при лечении больных первичным раком кожи T3-T4 стадий, локализовавшимся в области уха и носа, ФДТ позволила добиться излечения в 77% случаев, частичная резорбция отмечалась у 23% пациентов.

В группе больных с небольшими рецидивами рака кожи (до 2-3 см) излечение наступило в 85,7% случаев, при размерах опухоли 5 см и более - в 60% случаев. Подавляющее большинство больных

с рецидивом рака кожи имели запущенную стадию (T4). Полная резорбция таких опухолей после ФДТ была зафиксирована у 41,2% больных.

Установлено достоверное различие полученных результатов лечения в 4 группах больных, соответствующих каждой стадии ($p < 0,01$): I - 100% ($n=4$), II - 92% ($90 \pm 10\%$; $n=13$), III - 77% ($77,5 \pm 2,5\%$; $n=13$) и IV - 50% ($60,6 \pm 19,4\%$; $n=22$), соответственно.

При анализе влияния клинической формы роста опухоли на результат лечения достоверное преимущество выявлено лишь при ФДТ поверхностно-стелящегося рака кожи носа и уха - получено 100% ($n=4$) излечение. Тогда как при узловой, инфильтративно-язвенной и смешанной формах полная резорбция опухолей получена в 75% ($83,3 \pm 16,6\%$; $n=4$), 72,2% ($72,3 \pm 16,7\%$; $n=18$) и 65,4% ($66,6 \pm 16,6\%$; $n=26$), соответственно.

На основании проведенного исследования можно говорить о достоверно высокой эффективности ФДТ при базально-клеточном раке кожи ($p < 0,05$), так как большинство пациентов (47) имели именно эту морфологическую форму опухоли: в 76,6% случаев зафиксирована полная резорбция опухолей (87% - при первичном базально-клеточном раке и 67% - при рецидивном). Репрезентативность других форм рака кожи в группе пациентов с новообразованиями уха и носа слишком мала. Однако положительный терапевтический эффект в той или иной степени отмечен во всех случаях.

После полной резорбции опухоли у всех больных раком уха и носа были получены хорошие, удовлетворяющие пациентов, косметические результаты. При частичной резорбции опухоли, как правило, мы отмечали значительное улучшение в локальном статусе и стабилизацию процесса длительностью до 1 года (в среднем 2-3 месяца).

При наблюдении за больными в сроки от 1 до 61 месяца (средний срок наблюдения - $12 \pm 8,8$ месяцев), лечение которых закончилось полной резорбцией опухоли, отмечены лучшие результаты при лечении больных первичным раком ($p < 0,01$): из прослеженных 20 пациентов у 18 (90%) не отмечено развития рецидива, тогда как в группе больных, получавших ранее лечение по поводу данного заболевания (прослежено 18 больных), повторный рецидив не возник у 10 (55,6%) больных. У 2 (10%) больных первичным раком возникли рецидивы через 10 и 13 месяцев. Худшие отдаленные результаты отмечены после ФДТ рецидива опухоли. В этой группе повторное заболевание развилось у 8 (44,4%) больных в сроки от 3 до 24 месяцев (средний срок возникновения рецидива - $11,2 \pm 4,9$ месяцев).

В группе больных раком гортани ($n=18$) объемный противоопухолевый эффект наблюдался у 16 больных (89%). Из них полная резорбция опухоли наблюдалась у 7 пациентов (39%), частичная резорбция - у 9 (50%). У 3 больных (11%) результат лечения был расценен как без эффекта; в этих случаях отмечалось только визуальное уменьшение размера злокачественной опухоли менее чем на 50%.

При первичном раке гортани полный эффект отмечен в 4 случаях (66,7%), частичный - в 2 случаях (33,3%), отсутствия эффекта не отмечено. При рецидиве рака гортани частота наступления полной резорбции составила 25% (3 больных), частичная резорбция отмечалась в 58,3% случаев (7 больных), у 2 больных (16,7%) существенного уменьшения размера опухоли не отмечено. Таким образом, в группе больных раком гортани, пролеченных методом ФДТ, сохранялась закономерность большей эффективности этого метода лечения при первичном раке по сравнению с рецидивным ($p < 0,05$).

Хороший эффект отмечен при лечении первичного рака голосовых складок I и II стадии: во всех 4 случаях (100%) достигнута полная резорбция. У больных раком подскладкового отдела гортани II стадии и веррукозной карциномой надгортанника II стадии зафиксирована частичная регрессия опухоли; им впоследствии проведено комбинированное лечение.

По поводу рецидива рака гортани в трахеостоме после комбинированного лечения были пролечены 7 больных. Как известно, методов лечения рецидивов с данной локализацией практически не существует. У 3 больных с ограниченными рецидивами без инфильтрации подлежащих тканей достигнута полная резорбция опухоли. У 3 больных отмечался более обширный рецидив со стенозированием трахеостомы и трахеи, традиционные методы лечения были исчерпаны, а после ФДТ с частичной резорбцией опухоли отмечена реканализация просвета трахеи и трахеостомы. У 1 пациента с рецидивом в ларинготрахеостоме после гемиларингэктомии и лучевой терапии мы недооценили глубины опухолевой инфильтрации. После 2 курсов ФДТ не было отмечено существенного уменьшения размера опухоли. Таким образом, результаты терапии этой категории больных, для которых лечение традиционными методами исчерпано или неприменимо, достаточно обнадеживающие.

С паллиативной целью ФДТ проведена 3 больным с обширными рецидивными кровоточащими злокачественными опухолями, прорастающими мягкие ткани шеи. В этих случаях отмечен хороший ге-

мостатический эффект, временная стабилизация процесса, а у 2 больных – частичная резорбция опухоли.

При наблюдении за больными в сроки от 3 месяцев до 5 лет (средний срок наблюдения 26,4±9,2 месяца), лечение которых закончилось полной резорбцией опухоли, у 3 прослеженных больных первичным раком гортани и у 2 больных с рецидивом после традиционных методов лечения не отмечено развития рецидива. Из них 2 наблюдаются без рецидива 5 лет, а 2 умерли через 1 год и 1 год 2 месяца от острой сердечной недостаточности, при этом признаков рецидива рака гортани не было. У 1 больного первичным раком гортани и у 1 рецидивом рака возник повторный рецидив через 3 и 5 месяцев.

Терапевтический эффект при лечении 13 больных рецидивирующим респираторным папилломатозом отмечен в 100% случаев, абсолютная эффективность метода составила 77% (10 больных). Корреляционный анализ установил высокую зависимость между индексом папиллом и результатом лечения ($r = -0,59$) и индексом папиллом и количеством курсов ФДТ, необходимых для достижения макроскопической ремиссии заболевания ($r = 0,51$). ФДТ не привела к полной резорбции папиллом в трех случаях, когда лечение 2 больных с умеренной и 1 больного с тяжелой формой болезни было ограничено 1 курсом ФДТ.

В дальнейшем трем пациентам проводилось повторное лечение методом ФДТ по поводу рецидива; достигнута полная резорбция папиллом. Таким образом, максимально одна из пациентов получила 3 курса ФДТ по поводу респираторного папилломатоза. При проведении повторных курсов лечения развития резистентности к данному методу или какого-либо отрицательного влияния его на организм мы не наблюдали. Ни у одного пациента после проведенного лечения не зафиксировано появления рубцов в гортани и трахее или усугубления уже имеющегося рубцового процесса.

Более щадящее отношение к нетрахеотомированному больным, выражающееся в подведении меньшей дозы света (не более 250 Дж/см длины

диффузора или на см² площади поверхности) при условии больших доз фотосенсибилизатора, позволило во всех случаях избежать трахеостомии при хороших результатах лечения.

Дыхательная и голосовая функции были восстановлены или улучшены у всех пролеченных больных.

Заключение

Большинство ЛОР- и орофарингеальных локализаций рака представляют собой плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, и в силу особенностей анатомического строения данной области характеризуются особой агрессивностью злокачественного роста. Даже базальноклеточный рак при локализации на коже ушных раковин, наружного слухового прохода, на носу и в носовых ходах в силу плохой доступности и вследствие тесного анатомического расположения по отношению к другим органам довольно быстро распространяется на соседние органы и ткани лица. В такой ситуации традиционные методы лечения оказываются недостаточно эффективными или вообще не применимыми для лечения этих локализаций рака.

ФДТ как относительно новый альтернативный метод лечения оказывается незаменимой при ЛОР- и орофарингеальных локализациях рака, притом не только первичного, но и рецидивного, а также при остаточных и резистентных к традиционным методам лечения злокачественных опухолях.

Результаты ФДТ рецидивных опухолей почти всех локализаций, за исключением рака нижней губы и слизистой дна полости рта, были в 1,5-2 раза хуже, чем результаты лечения первичных опухолей.

Необходимо подчеркнуть, что наряду с высоким процентом излечений, ФДТ в силу особенностей механизмов действия и селективного характера разрушения опухолей сопровождается хорошими и отличными косметическими и функциональными результатами.

Литература

1. Гарбузов М.И. Результаты лучевой терапии злокачественных опухолей полости рта и ЛОР-органов / М.И.Гарбузов, Ю.И.Воробьев // Вестник рентгенологии и радиологии.- 1994.- №6.- С.65-66.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи.- М.: Медицина, 1997.- 480 с.
3. Погосов В.С. Микроскопия и микрохирургия гортани и глотки / В.С.Погосов, В.Ф.Антонив, И.М.Банарь.- Кишинев: Штиинца, 1989.- 228 с.
4. Слоева А.И. Результаты лечения больных с некоторыми первичными и рецидивными опухолями ЛОР-органов методом фотодинамической терапии / А.И.Слоева, В.Г.Зенгер, Е.Ф.Странадко и др. // Лазерные технологии в оториноларингологии / Под ред. В.Г.Зенгера, А.Н.Наседкина.- Тула, 2007.- С.166-170.
5. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака кожи / Е.Ф.Странадко, Т.А.Астраханкина.- М.: Архей, 1996.- 13 с.

6. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия рецидивных и остаточных опухолей орофарингеальной области в амбулаторных условиях / Е.Ф.Странадко, М.И.Гарбузов, В.Г.Зенгер и др. // Новости оториноларингологии и логопатологии.- 1999.- Т.20, №4.- С.101-106.
7. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал.- 2000.- №4.- С.52-55.
8. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия при раке слизистой оболочки полости рта, языка и нижней губы / Е.Ф.Странадко, Н.А.Маркичев, М.В.Рябов.- М.: Губернская медицина, 2002.- 34 с.
9. 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.- 2006.- Т.10, вып.3.- С.41-47.
10. Чирешкин Д.Г. Папилломатоз гортани у детей (материалы к патогенезу, клинике и лечению): Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- М., 1971.- 40 с.
11. Biel M.A. Photodynamic therapy in head and neck cancer // Current Oncology Reports.- 2002.- Vol.4. P.87-96.
12. Biel M.A. Photodynamic therapy treatment of early oral and laryngeal cancers // Photochem. & Photobiol.- 2007.- Vol.83.- P.1063-1068.
13. Hopper C. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma / C.Hopper, A.Kubler, H.Lewis et al. // Int. J. Cancer.- 2004.- Vol.111.- P.138-146.
14. Henderson B.W. How does photodynamic therapy work? / B.W.Henderson, T.J.Dougherty // Photochem. & Photobiol.- 1992.- Vol.55.- P.145-157.

МОЖЛИВОСТІ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН В ОТОРІНОЛАРИНГОЛОГІЇ

Странадко Є.П., Слоєва А.І.

Федеральна державна установа „Державний науковий центр лазерної медицини” Федерального медико-біологічного агентства Росії, Москва, Росія

Фотодинамічна терапія (ФДТ) в оториноларингології дозволяє добитись знищення пухлин з максимальним збереженням прилеглих здорових тканин. Метод ФДТ, поряд з високою протипухлинною ефективністю, відрізняється від традиційних методів лікування злоякісних пухлин органозберігаючим характером дії і гарними косметичними результатами. Використання ФДТ в оториноларингології дозволяє зберегти анатомічну цілісність і функцію органів, що особливо важно при лікуванні пухлин гортані, губ, язика, носа, зовнішнього і середнього вуха та інші.

Ключові слова: *злоякісні пухлини, оториноларингологія, фотодинамічна терапія.*

POSSIBILITY OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF MALIGNANT TUMORS IN OTORHINOLARYNGOLOGY

Stranadko Y.F., Sloeva A.I

Federal State Institution “State research center of laser medicine of Federal medical and biological agency”, Moscow, Russia

Photodynamic therapy (PDT) on otolaryngology allows achieving destruction of tumors with maximal preservation of surrounding and adjacent tissues. PDT method has high antitumour efficacy and at the same time differs from traditional treatment methods for malignant swellings by attenuated organ-preserving character of influence and good cosmetic results. Application of PDT in otolaryngology allows preservation of anatomical integration and functions of organs as it is rather important in treatment of laryngocele, upper and nether lip neoplasm, neoplasm of tongue, nose, earflap and middle ear etc.

Keywords: *malignant swellings, otolaryngology, photodynamic therapy.*