

Определенное место в лечении злокачественных новообразований различных локализаций могут занять лазерные технологии, среди которых наиболее эффективными являются фотодинамическая терапия, лазерная эндоскопическая хирургия как компонент комбинированного лечения и, наконец, селективная лазерная гипертермия опухолей. В ряде случаев, когда традиционные способы комбинированной терапии по тем или иным причинам невыполнимы, лазерные вмешательства могут стать методом выбора.

Photodynamische Wirkung (нем.) - фотодинамический эффект.

Человеку, должно быть, всегда нравилось ощущение здоровья, которое приносит солнечный свет. В самом деле, в трудах древних авторов имеются многочисленные упоминания положительного влияния гелиотерапии, а поклонение солнцу - черта примитивных религий по всему миру.

Состоятельные греки и римляне часто имели специальную комнату - солярий - для загорания. В четвертом веке до нашей эры Гиппократ призывал использовать солнечные ванны при лечении мышечной слабости, при этом предлагая защищать голову одеялом.

Фотохимиотерапия практиковалась еще древними. Например, в Индии для лечения витилиго пациенту перед принятием солнечной ванны давали экстракт *Psoralea Corylifolia*. Сегодня известно, что это растение содержит фурукумарины.

До конца девятнадцатого века фототерапия все еще находилась на стадии становления. Вероятной причиной этого был здоровый скептицизм по поводу того, что нечто столь легко доступное, как видимый свет, может иметь терапевтический эффект.

Способность видимого света повреждать или разрушать живую ткань в присутствии фотосенсибилизатора наблюдал еще Оскар Рааб (Oscar Raab) в 1900 году. В качестве студента он провел некоторое время в фармакологической лаборатории профессора Германа фон Тапайнера (Hermann von Tarreiner), наблюдая за поведением простейших при минутной экспозиции акридином. Результаты исследований казались достаточно случайными, пока Рааб не заметил их зависимости от дневного света. После соответствующих контрольных экспериментов было показано, что акридин убивает простейших в присутствии света,

но не причиняет им вреда в темноте; одновременно свет не уничтожает простейших без акридина. Это была основополагающая работа.

Фон Тапайнер и Йодлбауер в 1904 году ввели для описания открытого феномена тер-мин "photodynamische Wirkung", что почему-то было переведено на английский как "фотодинамическое действие (photodynamic action)", хотя "фотодинамический эффект (photodynamic effect)" передает смысл точнее. Это фундаментальный фотобиологический процесс, на котором основана фотодинамическая терапия. Таким образом, для проявления фотодинамического эффекта необходимы: кислород (вначале воздуха, а после появляющийся при уравнивании биологической системы), фотосенсибилизатор и видимый свет.

В этом случае, применяемый препарат представляет собой вещество, которое при фотосенсибилизации способствует образованию синглетного кислорода. Последний очень быстро вступает в реакции, например, с компонентами мембран, вызывает повреждение и гибель клеток.

На сегодня в мире накоплен огромный опыт по использованию фотодинамической терапии при лечении злокачественных новообразований в ранних стадиях. В НИИ онко-логии этот метод, пока, только внедряется, что сопряжено со сложностью и высокой стоимостью аппаратного обеспечения. Вместе с тем, уже сейчас создан лабораторный образец дешевого портативного полупроводникового лазера для фотодинамической терапии с использованием новейшего отечественного фотосенсибилизатора второго поколения.

Нами проведено лечение 45 больных, из которых 3 пациента ранее лечились по поводу лимфом кожи (на метод лечения получен Патент РФ), у 2 больных были внутрикожные метастазы меланомы, один больной находился в клинике по поводу базалиомы кожи, 10 женщин с папилломатозом слизистой влагалища и шейки матки и остальные пациенты с капиллярными дисплазиями кожи.

Методика лечения лимфом кожи включала двухчасовую аппликацию 0,25% ма-зи, содержащей гематопорфирин с пенетрантом (димексид) с

последующим облучением опухоли излучением лазера на парах меди (длины волн 511 и 578 нм) при плотности мощности 6,3 Вт/см² в течение 15 минут. Уже к концу сеанса наблюдалась типичное фотохимическое повреждение паренхимы опухоли, проявлявшееся в виде кровоизлияния и сосудистого стаза в ткани новообразования. В последующие дни происходило уменьшение размеров опухоли, нарастание перифокального воспаления и затем отторжение опухолевых масс.

При лечении внутрикожных метастазов беспигментных меланом фотосенсибилизатор вводился интерстициально в центр опухолевого узла в дозе 0,3 мл с последующим облучением лазером на красителе (длина волны 630 нм) при плотности мощности 300 мВт/см². Через сутки отмечен тотальный некроз с последующим отторжением некротических тканей.

Метод фотодинамической терапии с использованием димегина (дейтеропорфирина IX) применен нами у 10 женщин с вирусным папилломатозом слизистой влагалища и шейки матки. Для облучения слизистой после аппликации фотосенсибилизатора в форме мази с пенетрантом использовался лазер на парах меди. Плотность мощности составила 6,0 Вт/см², экспозиция примерно 20 минут. После 3 сеансов с интервалом в 24 часа отмечалась полная резорбция папилломатозных разрастаний. Отдаленные результаты прослежены до 3 лет. Данных за рецидив заболевания нет.

Впервые в мировой практике фотодинамическая терапия с успехом использована нами для лечения капиллярных дисплазий и гемангиом кожи у детей и взрослых (Патент РФ). Производные гематопорфирина или дейтеропорфирин IX в виде мази наносились на участок пораженной кожи. После 30-минутной экспозиции проводилось облучение этого участка лазером на парах меди, плотность мощности излучения составила 5 Вт/см², экспозиция - 7-10 минут. Уже через месяц от начала лечения отмечалось запускание капиллярной сети и побледнение соответствующего участка кожи. Через 6 месяцев констатировано дальнейшее улучшение результатов лечения. К настоящему времени по

этой методике пролечено 12 детей и 17 взрослых.

Создание и клиническая апробация новых перспективных фотосенсибилизаторов для диагностики и фотодинамической терапии стали настоящей необходимостью сего-дняшнего дня. Полученные данные по предклиническим испытаниям фотосенсибили-заторов 1 и 2 поколения свидетельствуют о перспективности их дальнейшего изучения и целесообразности проведения клинических испытаний для лечения онкологических заболеваний. Наш предварительный опыт показывает, что, метод фотодинамической терапии может быть с успехом использован и в других разделах клинической медици-ны, таких как, травматология и ортопедия, лечение вирусных инфекций и т.д.

Метод лазерной гипертермии в лечении онкологических заболеваний

Экспериментально установлено, что цитотоксический эффект, обусловленный терми-ческой инактивацией протеинов и повреждением цитоплазматических мембран, раз-вивается в температурном критическом интервале 42,5-43оС.

Повышение радиочувствительности происходит в пределах 40,5-41оС. Нарушение кровотока в солидных опухолях и хроническая гипоксия значительно повышают тер-мочувствительность опухолевых клеток и уже при температуре 43оС, к которой толе-рантны нормальные ткани, происходят необратимые повреждения клеток опухоли.

В НИИ онкологии им.проф.Н.Н.Петрова МЗ РФ в рамках проекта "Внедрение новых лазерных систем и новых методик лазерного лечения в онкологии" проведены экспе-риментально-клинические испытания отечественного полупроводникового лазера Ат-кус-15 (ЗАО "Полупроводниковые приборы").Получены патенты РФ на способ лечения онкологических заболеваний с помощью метода селективной гипертермии.

В ходе предварительных экспериментов установлено, что главной составляющей по-вреждающего действия излучения полупроводникового лазера на злокачественные новообразования является локальная гипертермия опухоли, возникающая в результате

поглощения части падающего на нее излучения. При этом, температура опухоли через 5 и 10 мин. от начала облучения превышает температуру кожи на 5оС и 10оС соответственно и достигает 59оС. Исходя из результатов экспериментальных исследований в НИИ онкологии им.проф. Н.Н.Петрова были проведены клинические испытания метода лазериндуцированной термотерапии опухолей на добровольцах, имевших гистологически доказанные ново-образования различного гистогенеза и локализации. Для этих целей использован полупроводниковый лазер Аткус-15 с регулируемой выходной мощностью от 0 до 15 Вт. Излучение к облучаемому объекту подводилось с помощью волоконной оптической системы. Клинические испытания проводились в соответствии со специально разработанным протоколом.

Апробация медицинского полупроводникового лазера "Аткус-15" осуществлена при лечении 162 больных.

По поводу злокачественных новообразований подверглось лечению 40 больных. Из них мужчин было 17, женщин - 23. Возраст больных колебался от 5 до 74 лет. Все клинические наблюдения верифицированы гистологически в лаборатории патоморфологии НИИ онкологии. Для отработки режимов и технологии облучения в протокол были включены больные с опухолями наружных локализаций. По нозологическим формам больные распределились следующим образом: базальноклеточный рак кожи - 15 больных; плоскоклеточный рак кожи - 2 больных; меланома кожи и ее метастазы - 9 больных; папилломатоз слизистой носового хода - 3 больных, рак молочной железы и его внутрикожные метастазы - 5 больных; рак бронха - 1 больная, рецидив рака бронха - 1 больной; карциноид бронха - 2 больных, карциноид 12-перстной кишки - 1, рецидив опухоли околоушной слюнной железы - 1

Лазерная термотерапия больных базальноклеточным раком кожи

Облучение осуществлялось методом сканирования в дистанционном режиме с размером поля 0,5см. Выходная мощность в первые сеансы

колебалась от 2 до 6 Вт. К концу сеанса облучения наблюдался отек и изменение цвета тканей. Мощность излучения лазера при втором и последующих сеансах уменьшалась до 1,5-2,5 Вт, чтобы не вызвать развитие коагуляционного некроза облучаемой поверхности.

После окончания курса лечения на месте опухоли имелась язва с ровными краями, которая быстро эпителизовалась под струпом с образованием нежного, едва заметного рубца. Метод оказался весьма эффективным при лечении множественных базалиом кожи. Их число у одной из больных достигало 16, и все они были успешно излечены с помощью лазерной термотерапии. При невозможности в таких клинических ситуациях использовать традиционные методы лечения лазерная селективная гипертермия может стать методом выбора.

Лазерная интерстициальная гипертермия рака кожи.

Лазерная гипертермия по поводу рака кожи проводилось в контактном режиме. Так, больному К. выполнено облучение рецидивного внутрикожного опухолевого узла после операции Крайля. (фото). Мощность излучения на конце световода составляла 3,8 Вт, экспозиция - 4 мин. Через сутки опухолевый узел уменьшился с 2,5 до 1,8 см, а после 3 суток произошло его отторжение с образованием на его месте язвы диаметром 1,8 см с некротическим налетом на стенках. Через 2 недели отмечено уменьшение размеров язвы, наличие обильных грануляций. Аналогичные результаты получены и у второго больного с опухолью кожи спины.

Лазерная термотерапия меланом кожи

В протокол включено 9 больных, имевших гистологически доказанную меланому кожи или ее внутрикожные метастазы различной локализации. В результате лечения с помощью медицинского лазерного аппарата Аткус-15 во всех случаях достигнут полный регресс патологических образований.

Лазерная термотерапия опухолей молочной железы

В протокол включено 5 больных, имевших гистологически доказанную

отечно-инфильтративную форму карциномы молочной железы Шб стадии. Все больные получали только лазериндуцированную термотерапию с помощью аппарата Аткус-15. Облучение проводилось в дистанционном режиме путем сканирования опухоли с помощью диффузора с размером поля облучения 7,5x7,5 мм. Выходная мощность лазера в первые сеансы составляла 3-8 Вт, плотность мощности на поверхности кожи составляла 6-16Вт/см². Экспозиция на каждое поле облучения 5 минут. К третьему сеансу облучения опухоль заметно уменьшалась, а к 10 сеансу регрессировала вдвое. При УЗ-эхолокации плотность ткани в зоне облучения соответствовала соединительной ткани.

Методом выбора следует считать лазерную гипертермию при лечении внутрикожных метастазов после комплексного лечения рака молочной железы, когда дополнительное облучение уже невозможно, а полихимиотерапия мало эффективна. Использование интерстициальной и дистанционной гипертермии у 2-х пациенток привело к полному лизису внутрикожных и подкожных метастазов.

Эндоскопическая хирургия новообразований трахеобронхиального дерева.

Эндоскопическим лазерным операциям подверглось 4 больных. Лечение карциноида бронха и рецидива рака бронха после пневмонэктомии проводилось в контактном режиме облучения. Получен полный регресс новообразований.

При лечении рака правого верхнедолевого бронха 1 стадии использовалась контактная коагуляция опухоли с последующей брахитерапией. Достигнут полный регресс новообразования. Наблюдение за больной продолжается.

Лазерная эндоскопическая коагуляция карциноида 12-перстной кишки

В протокол включена 1 больная. После диагностической фиброгастроскопии и морфо-логической верификации опухоли с помощью аппарата Аткус-15 произведена лазерная коагуляция карциноида во время телевидеоэндоскопического исследования.

Выходная мощность излучения - 10 Вт, режим излучения непрерывный. Осложнений во время проведения операции и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Визуально экзофитная часть опухоли на поверхности слизистой кишки не определяется. Лазерная гипертермия при лечении рецидива опухоли околоушной слюнной железы. Лазерная гипертермия начата по поводу больших размеров рецидива злокачественной опухоли правой околоушной слюнной железы после хирургического и лучевого лечения (фото).

К окончанию курса лечения размеры язвы уменьшились до 6х4 см, полностью лизировались экзофитные разрастания по краям язвы. По периферии язвы началась эпителизация ее краев. Повторный курс лечения планируется через 2 месяца.

М.Л.Гельфонд

НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ