



А.А. Ковалев

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, А.Н. Рябошапка, К.А. Ковалев, Запорозька медичинська академія післядипломного образования

Роль фотодинамической терапии в лечении злокачественных опухолей

Современная терапия рака основана на лекарственных и физических методах воздействия на опухолевую клетку. К первым относятся химио-, иммуно- и таргетная терапия, ко вторым – лучевая терапия, радиочастотная, лазерная и микроволновая абляция, локальная электрическая или электромагнитная гипертермия.

Метод фотодинамической терапии базируется на синергическом сочетании химических и физических методов воздействия как на опухолевую клетку, так и на ее строму. В основе деструктивного влияния фотодинамической терапии на опухолевую ткань лежит фотохимическая реакция, возникающая в результате выделения синглетного кислорода из фотосенсибилизатора при облучении опухоли лучом лазера определенной длины волны.

История

О том, что некоторые растительные препараты под воздействием солнечного света вызывают в тканях фотореакцию, было известно еще в Древнем Египте 6 тыс. лет тому назад. В египетском папирусе Эберса, индийских трактатах описано лечение лейкоплакии и лепры с помощью китайского тмина (Aatrillal) и других черных семян растений, содержащих, как нам теперь известно, порфалины – естественные анаэробные фотосенсибилизаторы. Под воздействием солнечных лучей в участках кожи, на которые были нанесены смеси из порфалинов, возникала воспалительная реакция, образовывались некротические пузыри, а затем происходила эпителизация тканей.

Солнечный свет или свет, получаемый от угольной дуги, в XIX в. и начале XX в. активно использовали для лечения туберкулезной волчанки. В 1903 г. датский ученый Н.Р. Финсен получил за соответствующие исследования Нобелевскую премию, а в г. Копенгагене (Дания) был создан Институт медицинского света.

Дальнейшая история развития фотодинамической терапии хорошо описана во многочисленных обзорах литературы [4, 6]. Студент фармакологического факультета Мюнхенского университета (Германия) О. Рааб [1] обратил внимание на то, что простейшие Рагамесіум сохраняют жизнеспособность в растворе акридинового красителя, но быстро погибают в присутствии красителя и солнечного света. Данная фотодинамическая реакция оказалась кислородзависимой и была названа Н. Тарпейнером фотодинамическим действием (photodynamische Wirkung). Через 5 лет после экспериментов О. Рааб были проведены первые успешные сеансы фотодинамической терапии [2] при раке кожи: у 4 из 6 больных после аппликации на опухоль 1% раствора эозина и облучения ее искусственным светом от дуговой лампы наблюдали полную регрессию карциномы на протяжении одного года (рис. 1).



Рис. 1. Первый пациент, который был излечен методом фотодинамической терапии от распространенного базальноклеточного рака кожи лица (Н. Jesionek, Н. Tarpeiner, 1905).

Дальнейшие исследования были посвящены изучению фотосенсибилизаторов, их влиянию на различные ткани и механизмы фототоксичности. Уже во время первых клинических испытаний было установлено повреждающее действие фотосенсибилизаторов не только на ткани с высокой пролиферативной активностью (эмбриональную, воспалительную, регенеративную), но и на опухолевые клетки, а также на сосуды опухоли.

Во 2-й половине XX в. метод фотодинамической терапии начали использовать не только в лечебных целях (при опухолях кожи, шейки матки, бронхов), но и для уточнения распространенности злокачественных опухолей (уротелиального рака, пищевода Барретта; метастатического поражения лимфатических узлов, серозных поверхностей брюшины и плевры), которую нельзя выявить при обычном физикальном исследовании. Широкого применения в клинике этот метод в то время не получил в связи с токсичностью фотосенсибилизаторов и несовершенством оборудования, генерирующего источник света.

Сегодня фотодинамическая терапия прочно заняла свое место среди других методов противоопухолевой терапии. В ведущих онкологических центрах стран Европы, в США, Японии и Российской Федерации созданы не только отделения, но даже институты, изучающие этот способ воздействия на теоретическом и практическом уровнях. Активно функционируют американские и европейские общества и ассоциации фотодинамической и лазерной медицины. Результаты оригинальных исследований публикуются в научных журналах мирового уровня (например, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy).

В нашей стране, несмотря на многочисленные успешные фундаментальные исследования, которые проводились в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАМН Украины под руководством профессора Н.Ф. Гамалеи, метод фотодинамической терапии не нашел широкого применения в практической онкологии.

В 2012 г. были созданы все предпосылки для практического развития данного метода в Украине. В первую очередь это было связано с регистрацией современных фотосенсибилизаторов, отличающихся не только эффективностью и экономической доступностью, но и низкой фототоксичностью.

Проблемы, связанные с использованием фотосенсибилизаторов

Токсичное действие первого фотосенсибилизатора – гематопорфирина – испытал на себе Ф. Мейер-Бетц в 1912 г. Солнечная фоточувствительность после внутривенного введения препарата проявлялась выраженным отеком и гиперпигментацией кожи и сохранялась 2 мес. Исследования подтвердили, что внутривенное введение гематопорфирина вызывает фотосенсибилизацию и других тканей организма.

Последующая очистка гематопорфирина от инертных примесей и получение его производного (HrD), с одной стороны, улучшили свойства препарата для проведения фотодинамической терапии, а с другой – сделали его в 2 раза более токсичным. Фототоксичность проявлялась не только длительным (до 2 мес) выраженным фотодерматитом: в больших концентрациях препарат задерживался в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки, а также в почках и воспалительных тканях.

Тем не менее в 1980-х гг. были представлены первые препараты на основе активной фракции HrD: Фотофрин (США), Фотосан (Германия) и Фотогем (Россия). Эти лекарственные средства относятся к фотосенсибилизаторам I поколения.

Современные фотосенсибилизаторы (II поколения) являются соединениями из классов хлоринов, бактериохлоринов и фталоцианинов. Исходным сырьем для производства хлорина Е6 на основе хлорофилла А является микроводоросль *Spirulina platensis* [5].

Эти препараты являются туморотропными, способны связываться с клеточными мембранами опухолевой ткани, обладают большим пропусканием и флуоресценцией в полосе 660-680 нм, мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра и проявляют высокую фотодинамическую активность.

При внутривенном введении максимальное накопление препарата в опухоли наступает через 1,5-2 ч, а выведение из организма происходит в течение 24 ч.

Противоопухолевый механизм фотодинамической терапии

Несмотря на более чем 100-летнюю историю изучения метода, механизм фотохимического эффекта и его последствия на раковую клетку полностью не изучены.

Не вызывает сомнений факт туморотропности фотосенсибилизатора. Хотя производные хлорина Е6 накапливаются во всех тканях организма, их содержание в тканях опухоли повышено во много раз. Этому способствует множество факторов: наличие в раковых клетках рецепторов, чувствительных к низкомолекулярным белкам; особенность опухолевого микроокружения – несовершенный ангиогенез и повышенная проницаемость сосудов, большое количество коллагена и липидов, имеющих сродство к липофильным красителям и связывающих порфирины.

Повышенное накопление фотосенсибилизатора в клетках опухоли способствует тому, что эти клетки поглощают значительно большее количество световой энергии.

Основную роль в разрушении клетки играют синглетный кислород и другие свободные радикалы, образующиеся в результате фотодинамической реакции. При воздействии квантом света на опухолевую ткань, поглотившую фотосенсибилизатор (на практике это происходит при облучении опухоли лучом лазера определенной длины волны в зависимости от

использования того или иного фотосенсибилизатора), осуществляется возбуждение молекул, что обуславливает образование в липидах, белках мембран клеток и внутриклеточных органеллах активного кислорода, который разрывает спираль ДНК, митохондрии клетки и приводит к необратимому повреждению последней.

Важным механизмом повреждения опухоли с помощью фотодинамической терапии является антиангиогенный эффект (разрушение эндотелия, образование внутрисосудистых тромбов, развитие интерстициального отека), приводящий к развитию некроза опухолевой ткани. Не исключается также наличие индуцированной фотодинамической терапией неспецифической активации клеточного и гуморального противоопухолевого иммунитета.

Показания к клиническому применению фотодинамической терапии

Учитывая тот факт, что проникновение луча лазера в глубину тканей ограничено (0,5-1,0 см), принято считать, что основными показаниями к использованию фотодинамической терапии являются плоские опухоли, занимающие большие анатомические поверхности, полное удаление которых либо невозможно, либо может привести к тяжелым функциональным или косметическим дефектам.

Метод может быть использован с целью как радикального, так и паллиативного лечения опухоли, в монорежиме или в составе комбинированной либо комплексной противоопухолевой терапии.

Хороших клинических результатов с полным излечением можно достичь при лечении базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, некоторых видов меланомы, рака губы, слизистой полости рта, вульвы, пищевода, мочевого пузыря, ранних стадий рака шейки матки, бронхоальвеолярного рака.

В паллиативном режиме фотодинамическая терапия применяется при нерезектабельном раке крупных бронхов, раке пищевода, кардиоэзофагеальном раке с целью реканализации опухоли и восстановления просвета органа. Метод может быть использован при внутрикожных метастазах рака грудной железы и внутрикожных сателлитах меланомы, а также при раке языка и миндалин.

В Запорозьком областном клиническом онкологическом диспансере метод фотодинамической терапии используют с 2012 г. Технологическое оборудование позволяет применять метод как с лечебной, так и с диагностической целью (например, при установлении истинного распространения опухоли в слизистой мочевого пузыря или при перитонеальном карциноматозе).

На рисунках 2, 3 представлены некоторые терапевтические возможности метода.

Таким образом, лечебные возможности фотодинамической терапии позволяют рассматривать данный метод как один из эффективных и безопасных компонентов противоопухолевого лечения.