

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПАЛЛИАТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ

**Международный Академический
Аттестационный Центр
Лазерной Академии Наук г. Калуга
Научный сотрудник**

Д.м.н., проф., Х.Я.Гюлов

Махачкала, 2021

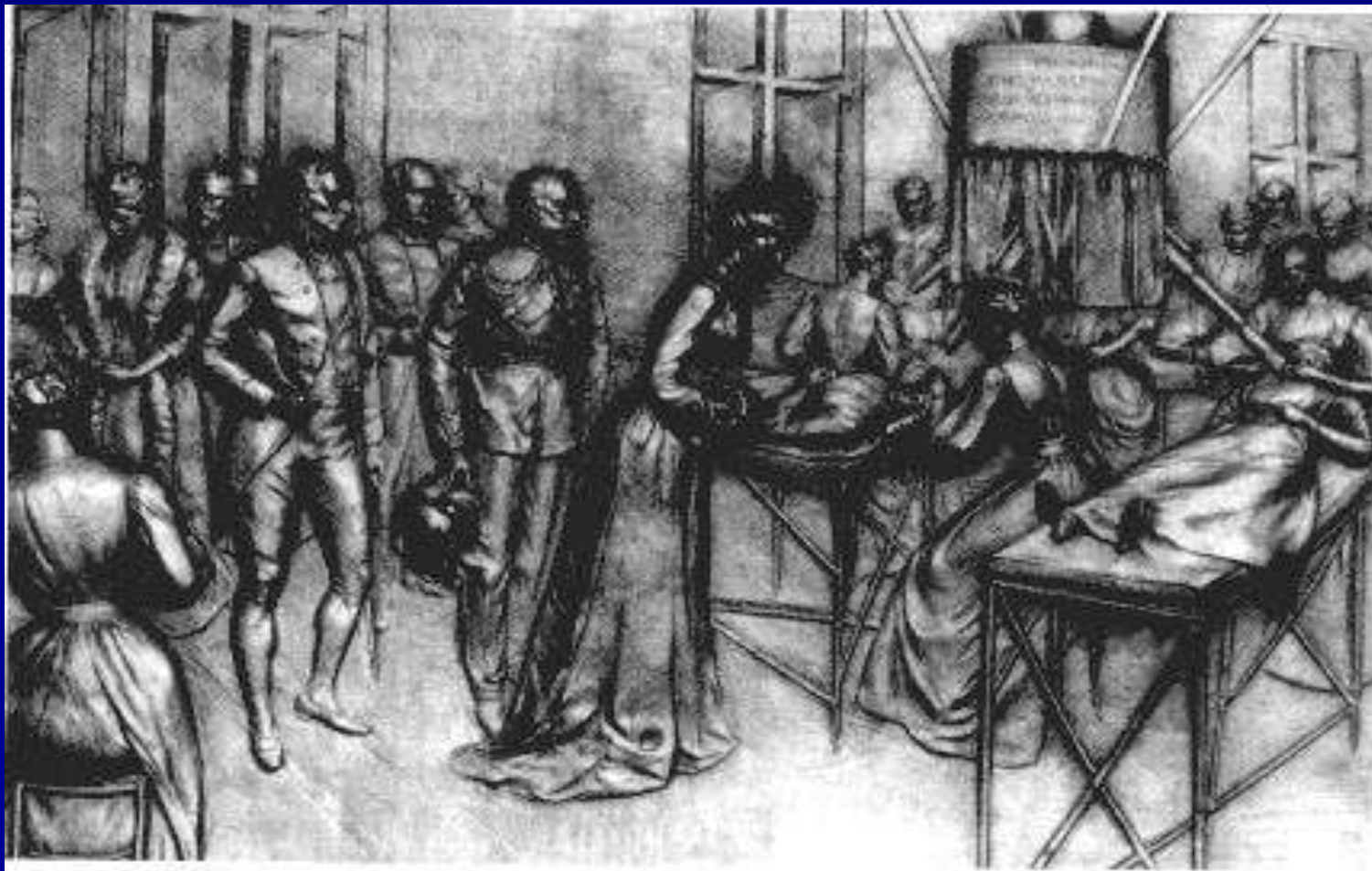
Фотодинамическая терапия

ФДТ - двухкомпонентный метод лечения.

Одним компонентом является **фотосенсибилизатор**, накапливающийся в опухоли и задерживающийся в ней дольше, чем в нормальных тканях.

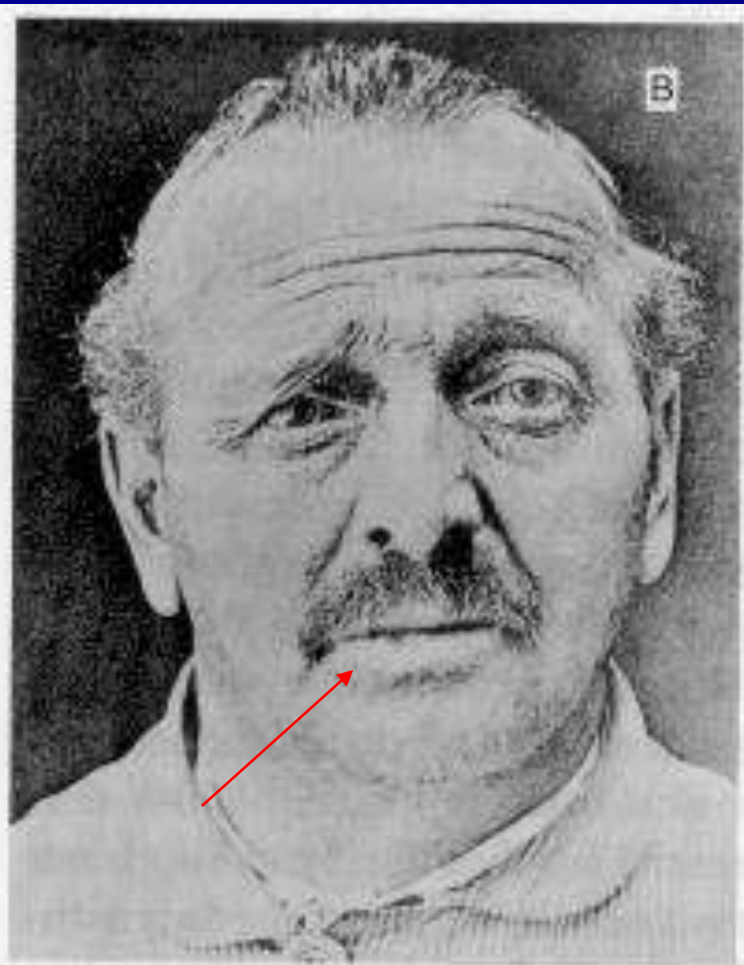
Другим компонентом ФДТ является **лазерное воздействие**. При локальном облучении опухоли лазером определенной длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на опухолевые клетки.

Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью.



Визит королевы Александры Отделение Света Лондонского Госпиталя в 1904 году. Пациенты, страдающие волчанкой, лечатся при помощи лампы Финсена.

Свет от угольной дуги пропускался через столб воды для отвода тепла.



Лечение раствором эозина с последующим облучением светом.



Нильс Ридберг Финсен-основатель ФДТ

Уже в 1903 г. фон Г. Таппинер и доктор А. Jesionek опубликовали первые данные об успешном лечении **6** больных раком кожи, псориазом и герпесом путем совместного применения красителя эозина и света . При этом фотосенсибилизатор они применяли интратуморально.

Для обозначения этого эффекта фон Таппинером был введен термин «фотодинамическое действие» и «фотосенсибилизаторы»

Впервые действие гематопорфирина на человеческий организм испытал в сенсационном эксперименте на себе самом Ф. Meyer-Betz.

14 октября 1912 г. он ввел себе внутривенно 0,2 г гематопорфирина и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации, которые продолжались в течение 2 месяцев.

В 1974 г. из смеси производных гематопорфирина путем мембранной фильтрации была получена «Фотофрин I».

В 1976-1983 годах «Фотофрин I» применялся для создания эндобронхиальных и пищеводных обструкций, а также для лечения рака мочевого пузыря, кожи и головного мозга

История



**Основатель
клинической ФДТ - Томас Догерти**

Огромный вклад в применении ФДТ для лечения опухолей внес Т. Dougherty – руководитель центра фотодинамической терапии в институте рака (Буффало, Нью-Йорк). В 1975 г. он с коллегами впервые сообщили об успешной излеченности 50% опухолей молочных желез у мышей и карциносаркомы Уокер 256 у крыс после введения «Фотофрина I»

В 1978 г. Т. Dougherty сообщил
о результатах успешного применения
метода ФДТ с фотосенсибилизатором
«Фотофрин I» для лечения 25 больных
с плоско- и базальноклеточным раком
кожи, метастазами меланомы и рака
молочной железы

В 1984 г. Т.Л. Dougherty с соавторами выделили активную фракцию гематопорфирина и дали ей название «Фотофрин II», которая отличалась от «Фотофрина I» не только повышенной селективностью накопления в опухолях, но и более выраженным противоопухолевым эффектом, что позволило снизить вводимую дозу ФС без ущерба для эффективности лечения.

Начиная с 1992 г. «Фотофрин II» в течение многих лет был единственным ФС, разрешенным во многих странах мира для клинического применения

Решением Фармкомитета РФ в 2001 г. метод ФДТ с «Фотосенсом» разрешен к применению при лечении рака желудка, кожи, нижней губы, опухолей слизистой оболочки полости рта, подкожных и внутрикожных метастазов рака молочной железы в случае их резистентности к химиотерапевтическому лечению или прогрессирования на фоне системной терапии.

Следующим шагом в развитии ФДТ стала разработка ФС третьего поколения, полученных путем связывания молекулы ФС с молекулами других веществ, наночастицами или липосомами с целью улучшения селективности накопления ФС в опухолевых клетках

Фотосенсибилизаторы, применяемые в клинике

№	Препарат	Класс фотосенсибилизатора	Страна	Фаза клинического испытания / Заболевания
1	Фотогем	Производное гематопорфирина (λ 630nm, ε 30 000)	Россия	Разрешены для широкого клинического применения
2	Фотофрин II		США	
3	Фотосан		Германия	
4	Пурлитин	Этиопурпурины (λ 659nm, ε 30 300)	США	Фаза I / рак предстательной железы
5	NPc6	Моноаспатрилхлорин (MAGA) (λ 660nm, ε 40 000)	Япония	Разрешен / рак кожи, рак легкого
6	Фотохлор	Производное пиррофеофорбида (λ 665nm, ε 47 500)	Канада	Фаза I / рак пищевода
7	Вертепорфин	Производное бензопорфирина (λ 690nm, ε 35 000)	Канада	Разрешен/ рак кожи, в/кожные МТС, псориаз
8	Визудин			Разрешен/ старческая дегенерация сетчатки глаза
9	Радахлорин	m-Гидроксифенилхлорин (λ 652-662nm, ε 30 000)	Россия	Фаза II / рак кожи, пищевода, простаты, головы и шеи, и др. локализаций
10	Фотодитазин		Англия	
11	Фоскан			
12	Фотосенс	Фталоцианин алюминия (λ 670nm, ε 120 000)	Россия	Разрешен/злокачественные опухоли различных локализаций
13	Латрин (Антрин)	Тексаферины (λ 732nm, ε 42 000)	США	Фаза I/II / рак молочной железы, меланома, саркома Капоши
14	Аласенс	5-аминолевулиновая кислота (λ 635nm, ε 25 000)	Россия	Фаза II /Онкогинекология, рак легкого, рак ЖКТ
15	Левулан		США	Разрешен / рак кожи, рак мочевого пузыря
16	Метвикс		Норвегия	Фаза III / актинический кератоз, рак кожи
17	Геквикс			
18	Тукад Tookad-VTP	Бактериофеофорбит (λ 762nm, ε 10 000)	США	Фаза I-II / рак предстательной железы, меланома

Фотосенсибилизаторы, активность которых изучена в эксперименте

- Копропорфирин
- Гематопорфирин IX-диметилэфир
- Феофорбид
- Медные производные хлорофилла
- Хлорин Р6
- Пурпурин 18

Требования, предъявляемые к оптимальному фотосенсибилизатору (ФС)

- 1. Высокая селективность накопления в патологическом очаге**
- 2. Интенсивное поглощение света в длинноволновой красной области**
- 3. Способность эффективно генерировать синглетный кислород**
- 4. Быстрое накопление в патологических очагах и быстрое выведение из организма**
- 5. Отсутствие или крайне низкая фототоксичность**
- 6. Отсутствие гепато, нефро и других видов токсического действия на организм**
- 7. Отсутствие кумулятивного эффекта при повторном введении**
- 8. Гомогенный (однородный) химический состав**
- 9. Водорастворимый**
- 10. Стабильный при световом воздействии и хранении**
- 11. Масштабируемое заводское производство, воспроизводимое от серии к серии.**

Фотосенсибилизаторы

Препарат	Соединения	λ (нм)
Фотогем (Россия) Фотофрин (США) Фотосан (Германия) НРД (Китай)	Производные гематопорфиринов	630
Фотосенс (Россия)	Сульфированные фталоцианины	675
Фотодитазин, Радахлорин (Россия)	Хлорины	662
Бактериохлорин (Германия)	Феофорбит	780

Жидкий экстракт хлоринов

Фотодитазин (8 компонентов) – НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН

Фотохлорин (6 компонента) 0.5% -водный раствор для инъекций – ООО «Рада-фарма»

Радахлорин (3 компонента) 0.5% -водный раствор для инъекций – ООО «Рада-Фарма»

Гель для наружного применения 0.1-0.5% гель – «Радагель» - ООО «Рада-фарма»

Фотолон – лиофилизат для в/в введения
-«Беларусь»

Фоторан -лиофилизат для в/в введения
- РФ

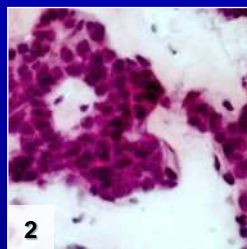
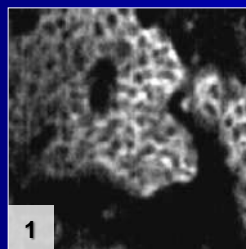
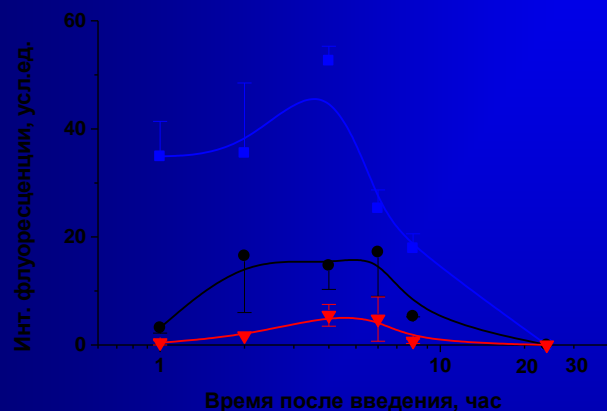
Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда



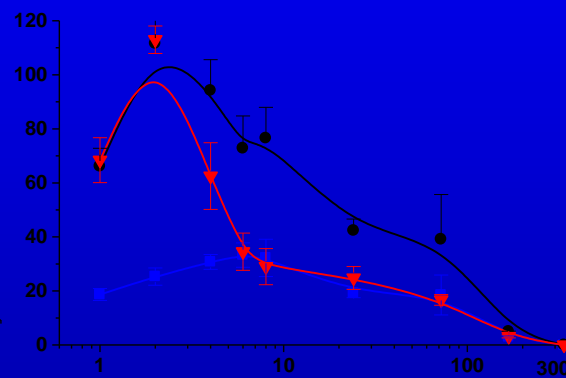
Кинетика микрораспределения фотосенсибилизаторов в ткани базальноклеточного рака человека

Метод:
флуоресцентная микроспектроскопия и реконструкция спектральных
изображений

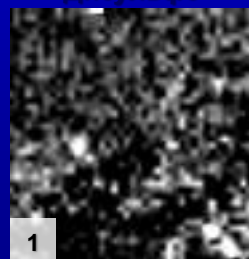
Аласенс



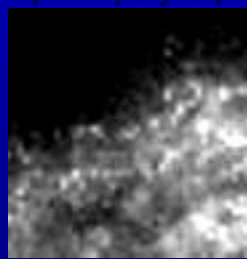
Фотосенс



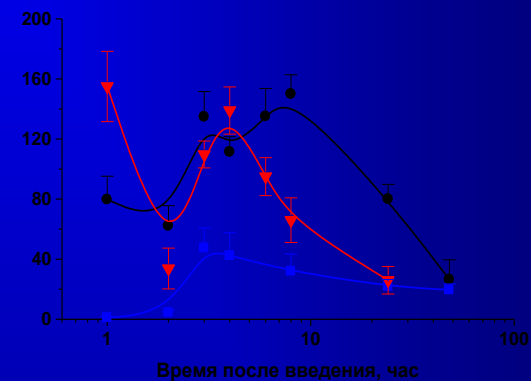
Дисульфо



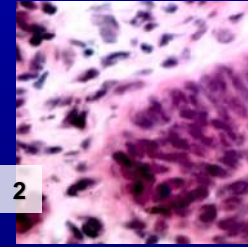
Три-тетрасульфо



Радахлорин



- Опухолевые клетки
- Строма опухоли
- Кровеносный сосуд вне зоны опухоли



1 – микроспектральное изображение
2 – окраска Гем-Эоз

Время выведения ФС из организма

«Радахлорин»

24-48 часов

«Фотогем»

4-6 недель

«Фотосенс»

6-12 недель

ФС хлоринового ряда позволяет не опасаться фототоксических реакций уже через день после введения препарата. Это существенно сокращает время пребывания пациента в стационаре. Стало возможным амбулаторное выполнение ФДТ.

Что такое лазер?



LASER - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

**усиление оптического излучения
путем вынужденного излучения**

ЛАЗЕР - оптический квантовый генератор

Лазер

=

Активная среда

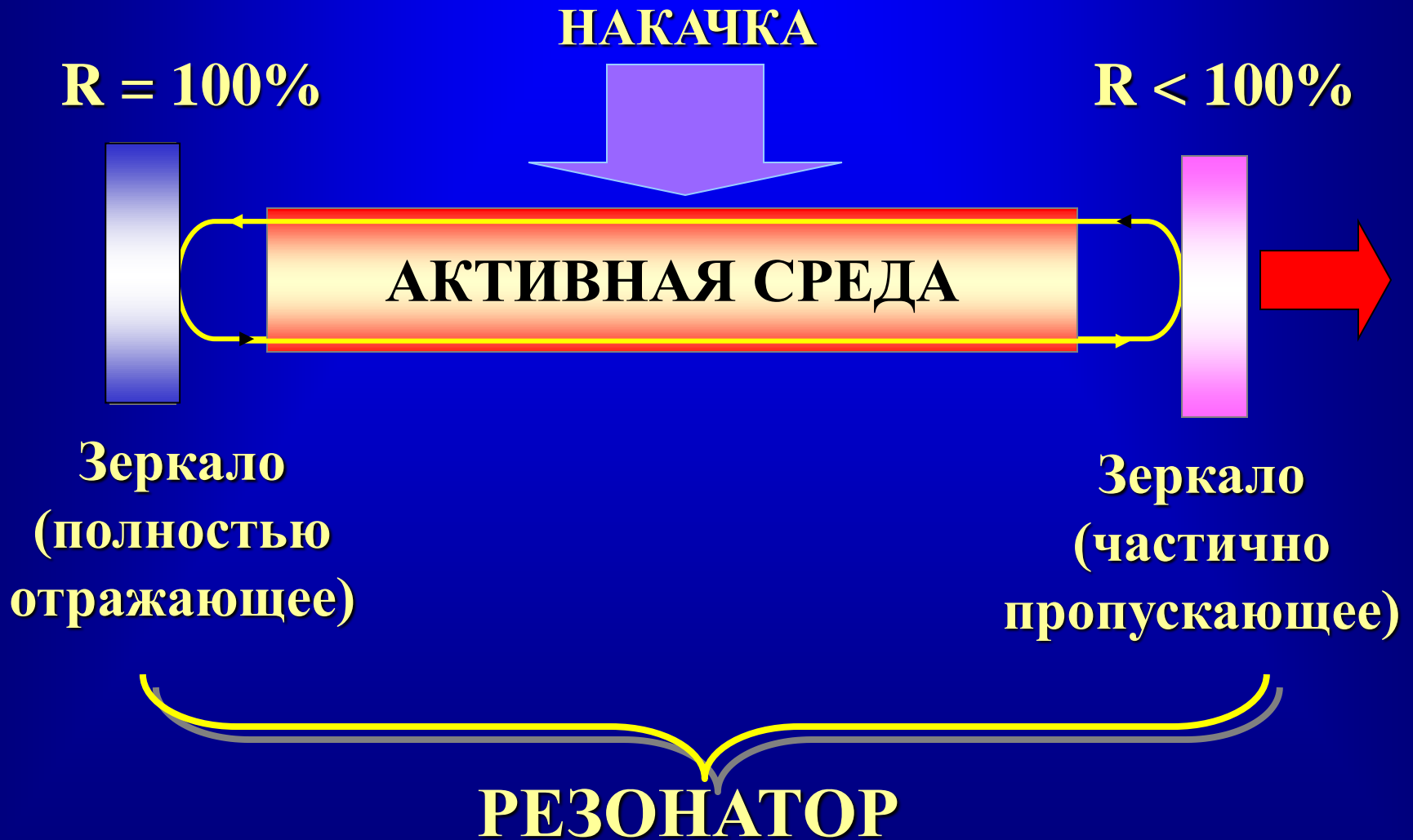
+

Резонатор

усиливает свет

**положительная
обратная связь между
светом и
усиливающей средой**

Конструкция лазера



История создания

Нобелевский лауреат



Академик А. Прохоров

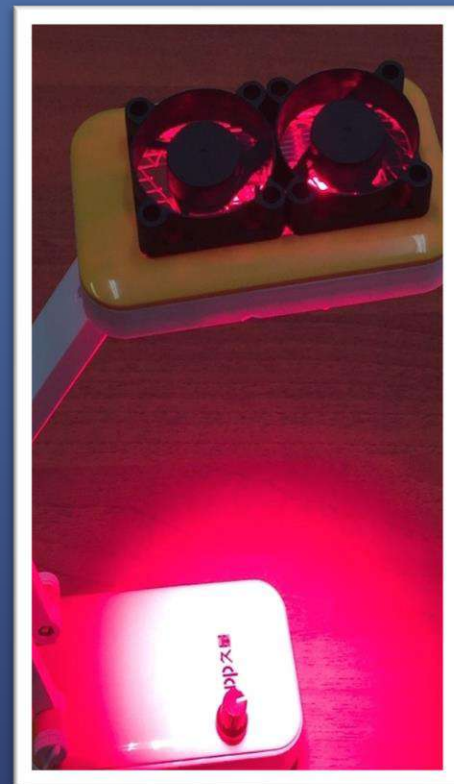
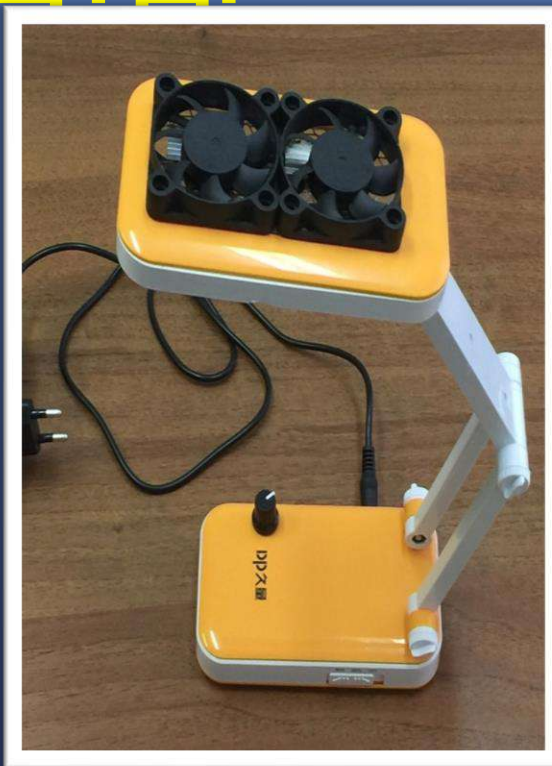


Группа А.Прохорова в ФИАН

ПОЛУПРОВОДНИКОВЫЕ ЛАЗЕРЫ ДЛЯ ФДТ



ПАРК ЛАЗЕРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ ЦФДТ



Характеристики лазерного излучения

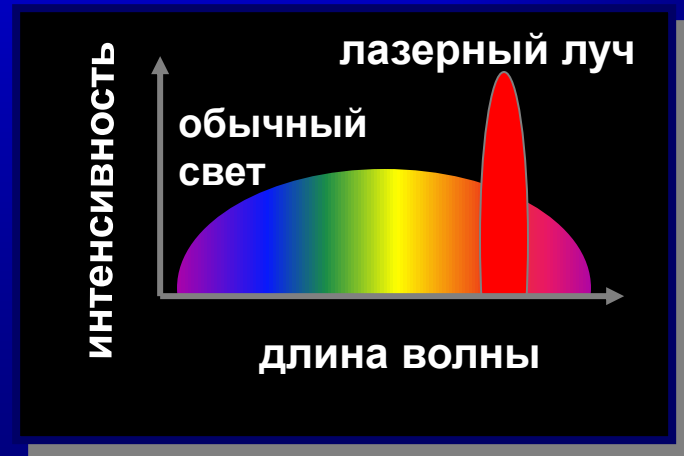
Когерентность



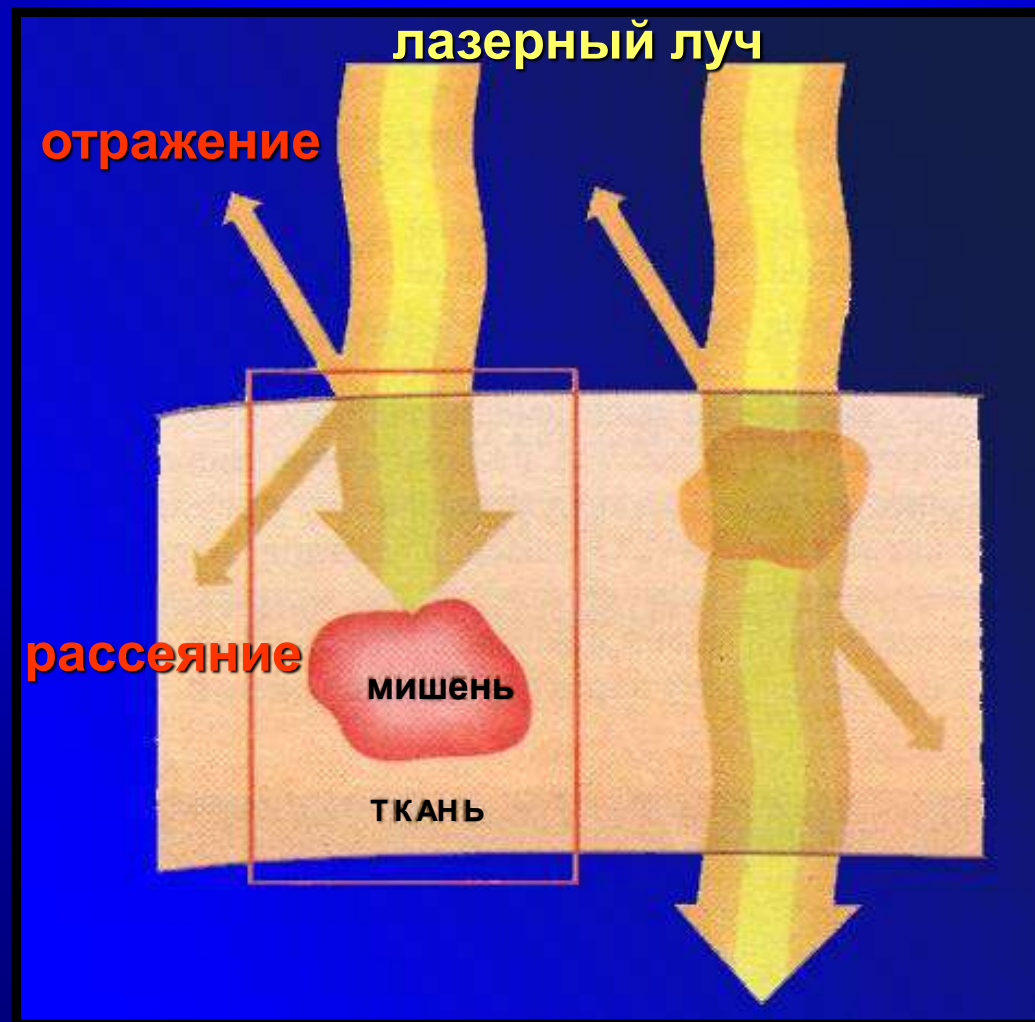
Коллимированность



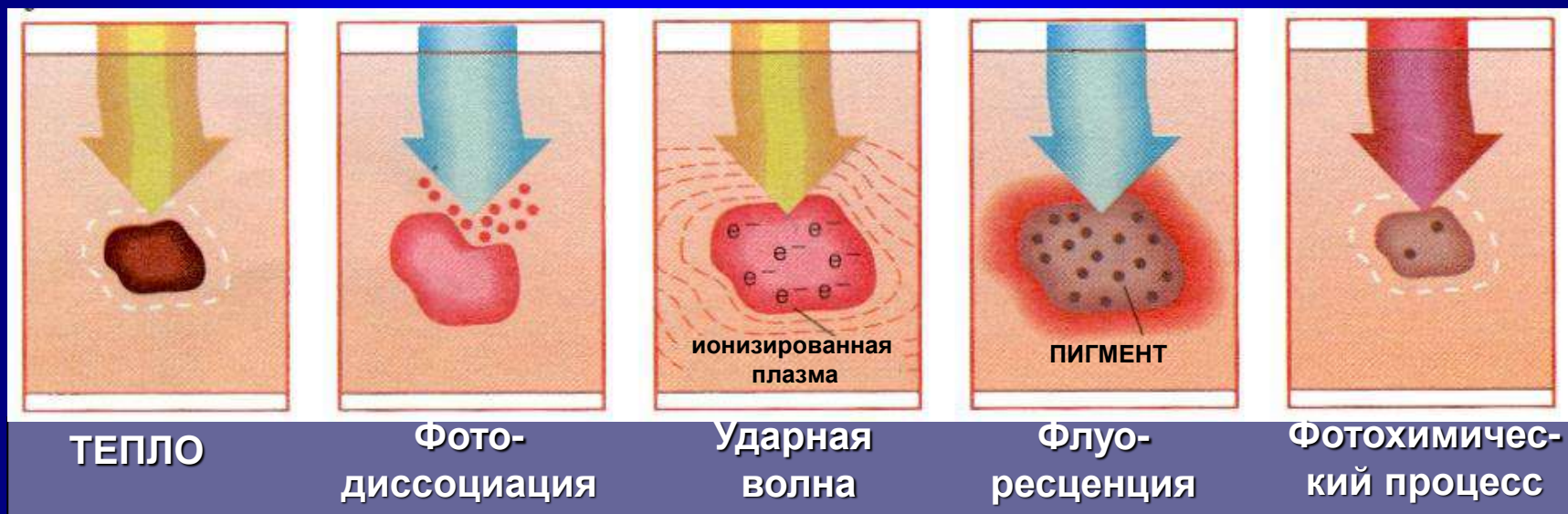
Монохроматичность



Воздействие лазера на биологические объекты



Воздействие лазера на биологические объекты



Тромбоз сосудов в ходе ФДТ



0 минут



3 минуты



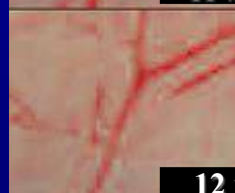
6 минут



9 минут



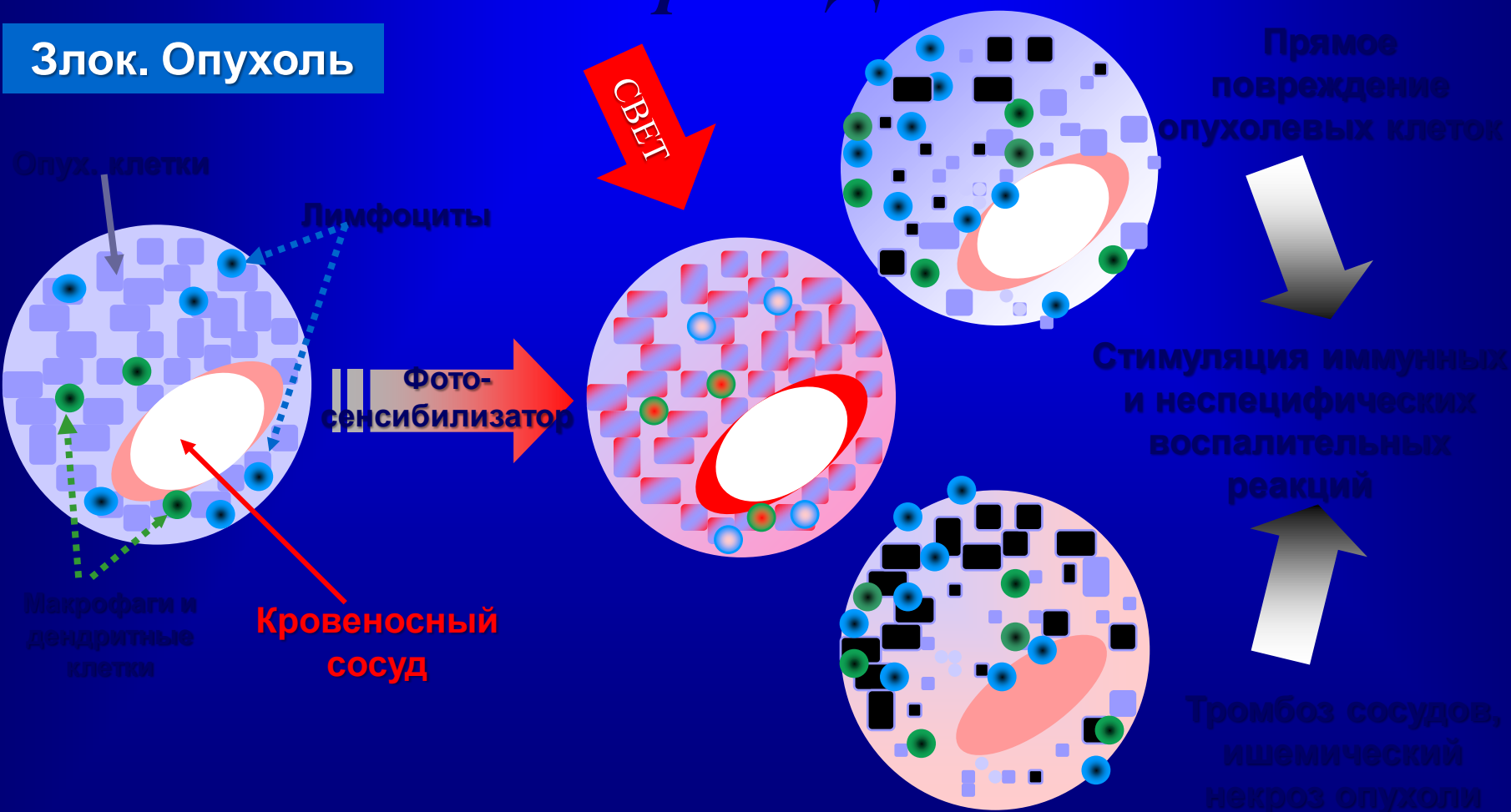
11 минут



12 минут

Механизмы повреждения опухоли при ФДТ

Злок. Опухоль



Преимущества ФДТ

Метод выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей высокой избирательностью поражения, отсутствием риска оперативного вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений, возможностью многократного повторения.

Направления применения ФДТ

Используется ФДТ в комбинированном и комплексном лечении с хирургическими и лучевыми методами при рецидивах рака кожи, нижней губы, языка, внутрикожных метастазах и рецидивах рака молочной железы на грудной стенке, при внутрикожных метастазах меланомы, как правило, в сочетании с полихимиотерапией и иммунотерапией.

Направления применения ФДТ

далеко зашедших опухолевых процессах трахеи, крупных бронхов, пищевода, кардинального отдела желудка и прямой кишки ФДТ применяется с целью реканализации.

Показания к ФДТ

Рак кожи

- Рецидивные и "остаточные опухоли", устойчивые к традиционному лечению.
- Множественные (первично множественные) опухоли.
- Местнораспространенные опухоли (более 10 см, при глубине инфильтрации до 1 см).
- "Неудобное" расположение опухолей (угол глаза, ушная раковина, крыло носа, носогубная складка и т.п.).
- Отказ больных от хирургического и лучевого лечения.
- Гистологические формы: базальноклеточный, плоскоклеточный, метатипический рак.

Показания к ФДТ

Рак слизистой полости рта, языка и нижней губы

- Плоскоклеточный рак $T_{1-2}N_0M_0$ (до 3 см в диаметре при толщине (глубине инфильтрации) не более 1,0 см).
- Высокий риск осложнений лучевого, хирургического методов лечения у пожилых и ослабленных больных.
- Опухоли, резистентные к стандартным методам лечения.
- Отказ больных от традиционных методов лечения.

Показания к ФДТ

Рак легкого

- Центральный рак $T_{1-2}N_0M_0$ с локализацией в трахее, главных, промежуточных и долевых бронхах.
- Высокий риск осложнений лучевого, хирургического методов лечения у пожилых и ослабленных больных центральным раком легкого.
- Отказ больных центральным раком легкого от традиционных методов лечения.
- Паллиативная ФДТ с целью реканализации при обтурирующих опухолях

Показания к ФДТ

Рак пищевода

- Первичный рак $T_1N_0M_0$ при наличии противопоказаний к проведению хирургического или комбинированного лечения.
- Ранние рецидивы рака после лучевой терапии.
- Отказ больных от традиционных методов лечения.
- Паллиативная ФДТ с целью реканализации при обтурирующих опухолях.

Показания к ФДТ

Рак желудка

- Первичный рак $T_1N_0M_0$ любой гистологической структуры, слизисто-подслизистый рост.
- Ранние рецидивы в анастомозе.
- Паллиативная ФДТ при стенозирующих раках кардиального отдела желудка с целью реканализации.
- Отказ больных от традиционных методов лечения.

Показания к ФДТ

Рак мочевого пузыря

- Поверхностно-стеяющийся переходноклеточный рак мочевого пузыря (первичный, рецидивный).
- Экзофитный рак мочевого пузыря $T_1N_0M_0$ с локализацией в области дна, боковых стенок, множественное поражение, независимо от предшествующего лечения.
- Рецидивирующий рак, неэффективность традиционных методов лечения, показания для цистэктомии.

Показания к ФДТ

Рак молочной железы

- Рак Педжета $T_{1-2}N_0M_0$.
- Рецидив рака молочной железы после хирургического лечения.
- Внутрикожные метастазы после хирургического, комбинированного и комплексного лечения.
- Первичный рак молочной железы $T_{1-2}N_0M_0$ (узловая форма) при отказе больных от хирургического лечения и/или тяжелых сопутствующих заболеваниях.

Показания к ФДТ

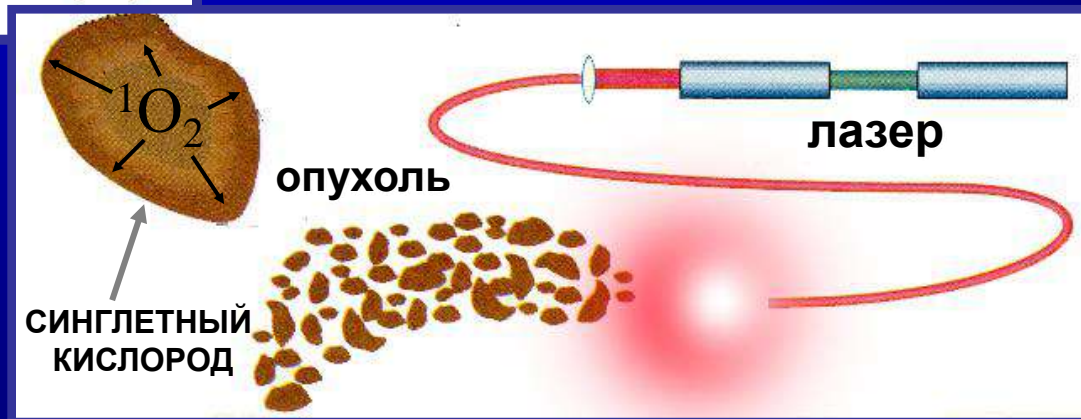
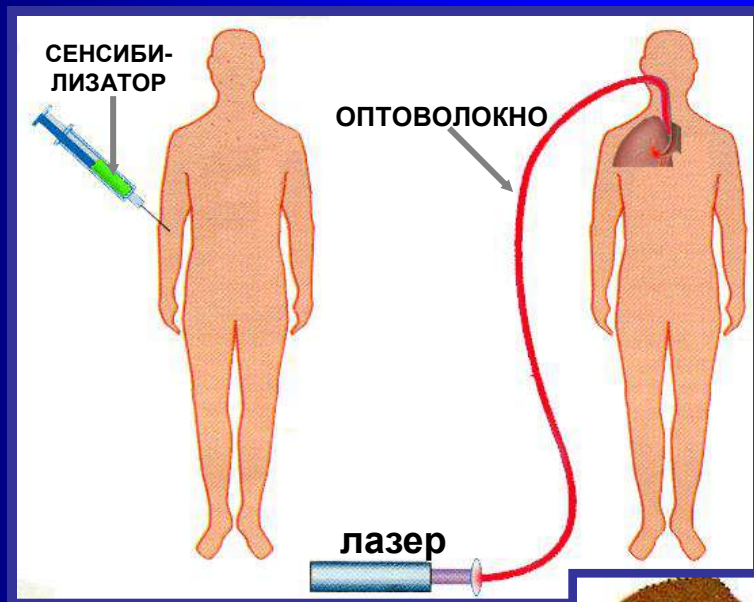
Рак прямой кишки

- Рак прямой кишки $T_1N_0M_0$ при наличии противопоказаний к хирургическому лечению.
- Паллиативная ФДТ с целью реканализации при обтурирующих опухолях.
- Ранние рецидивы в анастомозе.

Фотодинамическая терапия (ФДТ)

- Введение в организм фотосенсибилизатора
- Лазерное облучение опухоли на длине волны в максимуме поглощения фтосенсибилизатора.

Схема проведения ФДТ



Световая доза

- Поверхностное облучение при в/в ФС – от 100 до 800-1000 Дж/см²
- Аппликация геля – от 500 до 1000 Дж/см²
- Интратканевое облучение - с учетом полей поглощения в объеме ткани (см³)

Лазерные технологии в клинике

- Лазерная коагуляция (фотодеструкция)
- Лазерная интерстициальная гипертермия
- Лазерная дистанционная селективная гипертермия
- Фотодинамическая терапия (ФДТ)
- Лазерная фотомодификация крови
- Сенсibilизированная лазерная фотомодификация крови

Лазерные аппараты для фотодинамической терапии

Класс 2а (медицинские изделия со средней степенью потенциального риска применения) включает следующие типы медицинских изделий: аудиометры, медицинскую лабораторную технику, перевязочные специальные средства, спирометры, тепловизоры, электромиографы, жесткие и гибкие эндоскопы, эхоофтальмоскопы, эхосинускопы, аппараты УВЧ, СВЧ, КВЧ, НЧ, магнитотерапии и лазерной терапии

Лазерные аппараты для хирургии

Класс 2б (медицинские изделия с повышенной степенью потенциального риска применения) включает следующие аппараты : хирургические (электро-, крио- и лазерные...)

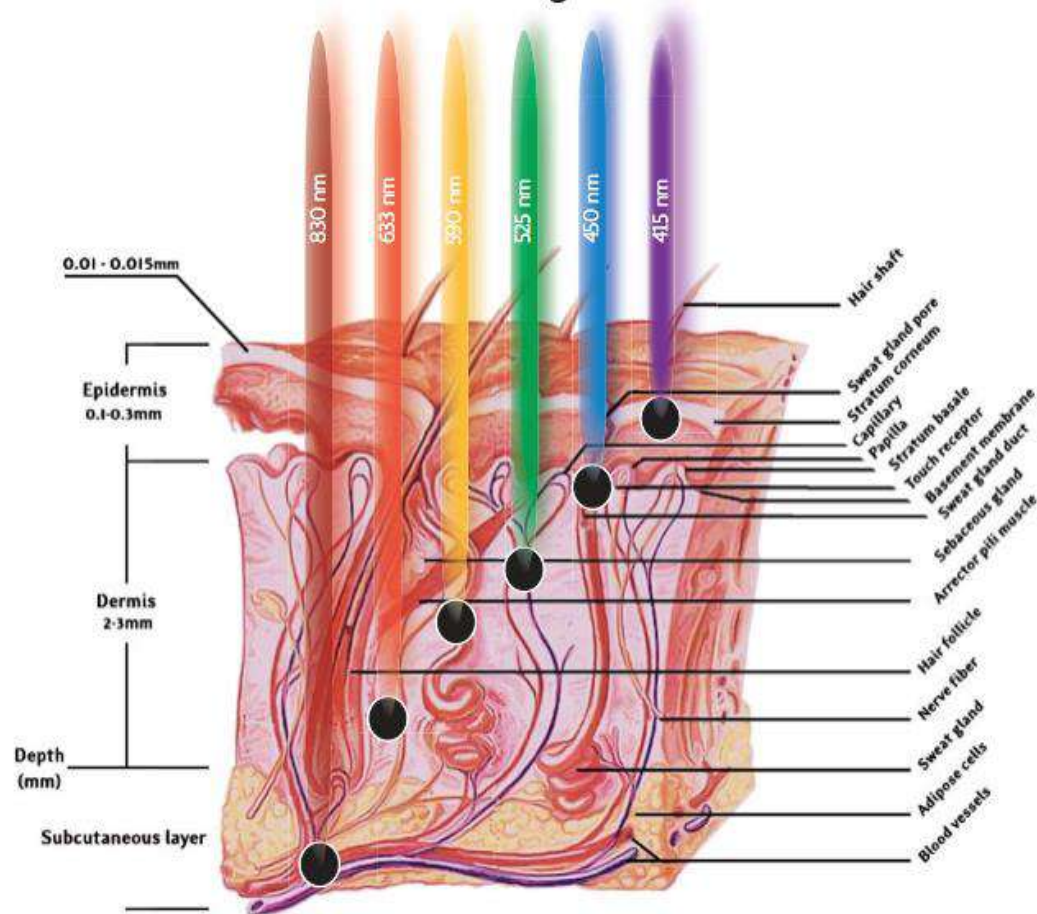
Основными документами, регламентирующими работу с лазерными аппаратами, являются

ГОСТ Р-50723-94. Лазерная безопасность. Общие требования безопасности при разработке и эксплуатации лазерных изделий;

- **Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров № 5804-91;**
- **ОСТ 42-21-16-86. Система стандартов безопасности труда, отделения, кабинеты физиотерапии. Общие требования безопасности;**
- **Приказ МЗ и МП РФ от 14.03.96 г. № 90. О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии;**
- **Типовая инструкция по охране труда при проведении работ с лазерными аппаратами;**
- **МУ 287-113-00. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения.**

Глубина проникновения лазерного пучка в ткани

Interaction of wavelengths with the skin.





Лазеры в диагностике

Установка для
эндоскопической
флуоресцентной диагностики
рака

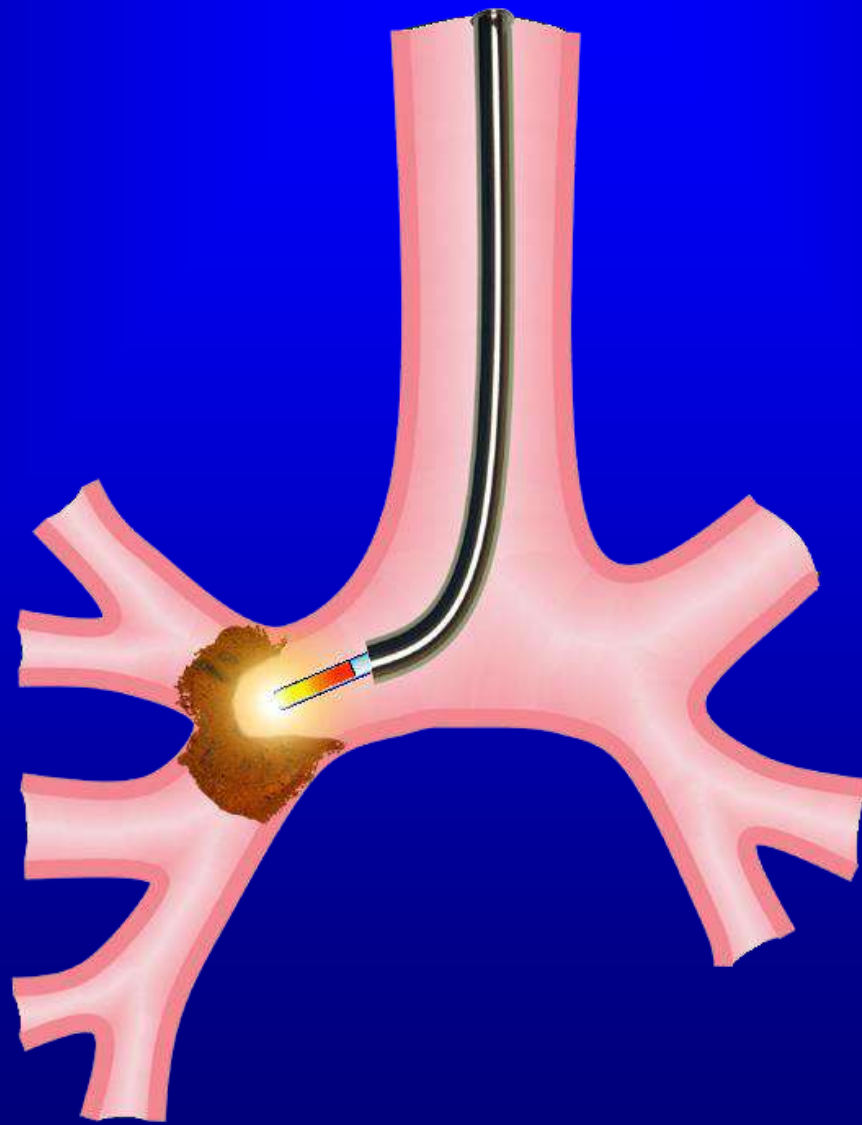


Нормальный вид
операционного поля

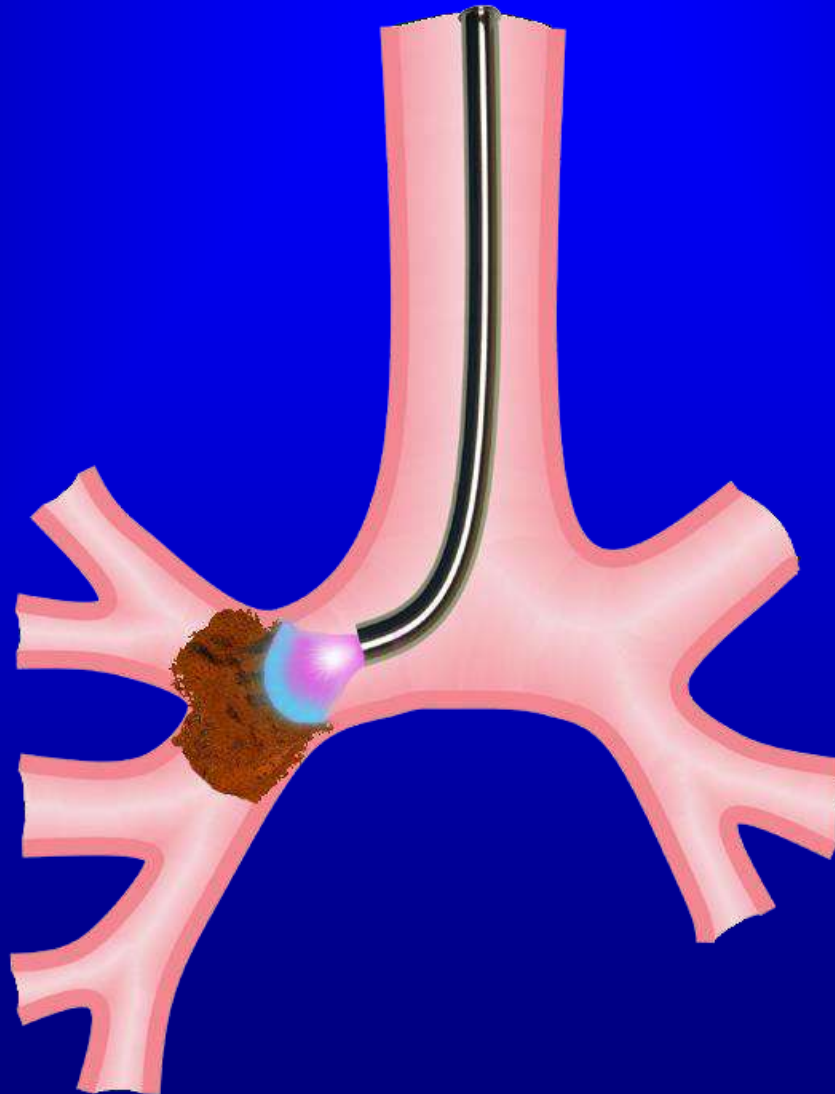


Аутофлуоресценция опухоли

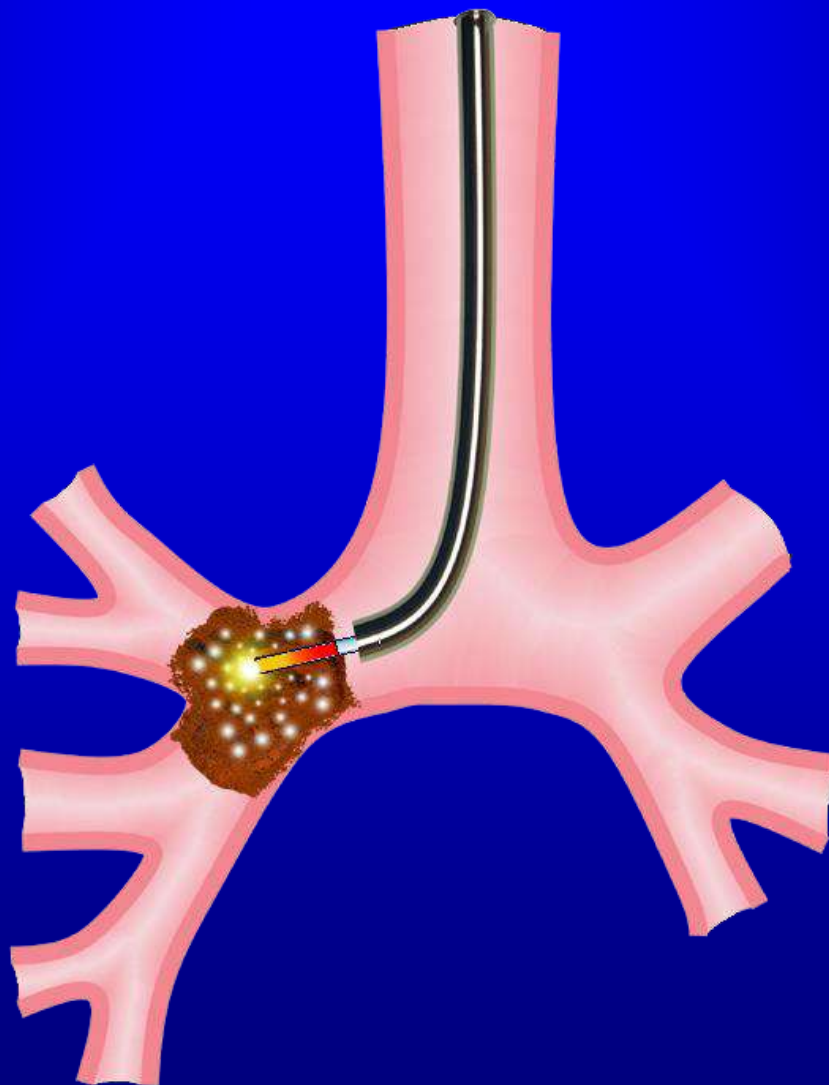
Лазерная коагуляция опухоли



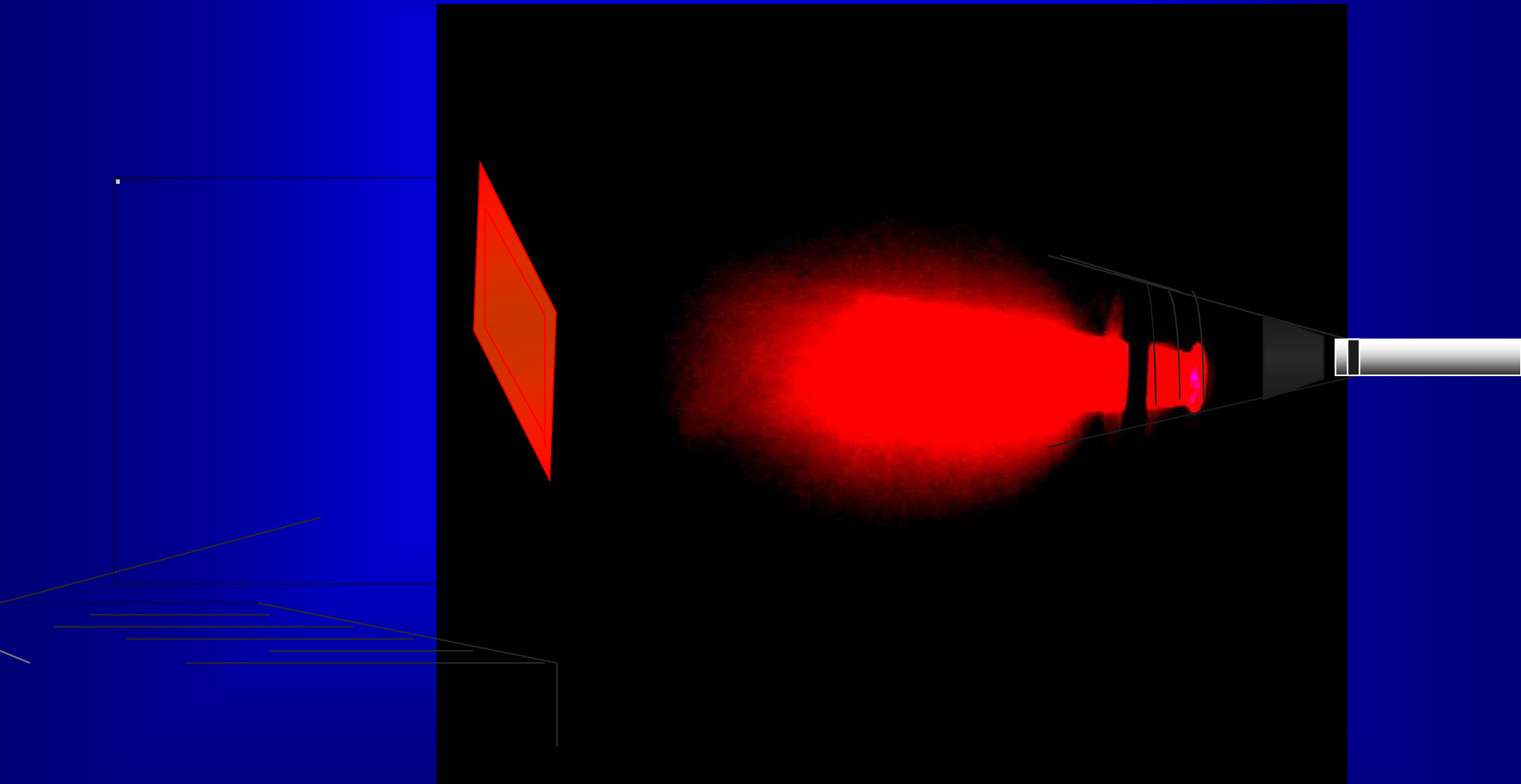
Аргоно-плазменная электрокоагуляция



Эндобронхиальная интерстициальная гипертермия



Дистанционная селективная гипертермия опухолей



**Ежегодно в центре выполняется более
трех тысяч процедур в том числе:**

❖ ФДТ – около 1000

❖ Лазеротерапия более 1600

❖ ВЛОК – около 300

ОДС ФДТ

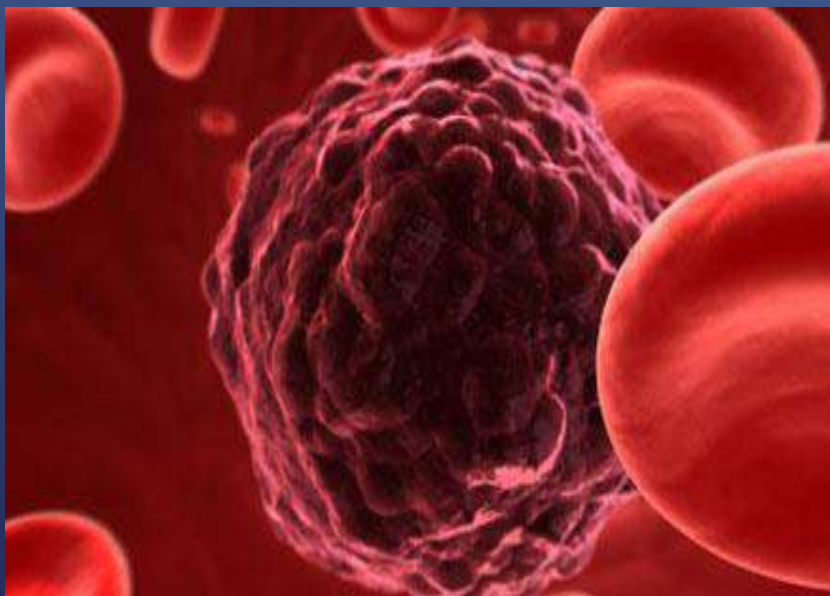
Гистологический тип и локализация опухоли		2014	2015	2016	2017	2018	2019
БКРК и ПМ БКРК		226	525	312	27	15	254
Рак слизистой полости рта		4	3		--		
Рак языка		6	3	1	--		
Рак гортани		5	-	2	4		
Рак нижней губы		5	4	1	--		
Рак молочной железы		23	15	32	25	27	25
Трахео-бронхиальный рак		176	107	145	155	115	160
Рак пищевода		46	29	70	59	72	104
Лейкоплакия вульвы		2	3	4	2	9	3
Меланома (генерализация)		15	11	6	--		
Рак желудка		35	41	88	43	59	58
Дисплазия шейки матки		25	28	20	14	13	12

Гистологический тип и локализация опухоли		2014	2015	2016	2017	2018	2019
Рак мочевого пузыря		103	87	131	124	126	130
Лейкоплакия слизистой полости рта		8	8	5	6		
Рак вульвы		3	3	7	6		
Рак ротоглотки		5	2	2	3		
Рак околоушн. слюнной железы		6	2	-	--		
Эрозия шейки матки		2	2	-	--		
Рак прямой кишки			14	15	24	47	8
Саркома Капоши				14	12	19	16
Прочие		134	112	87	48		
						(лаз.дес)	
<u>Всего (ФДТ, ЛИТТ)</u>		887	1061	945	459	402	770
Лазеротерапии		1476	1946	1616	1132	1667	1850
В/в лазеротерапия		130	300	150	120	ф/м	289
Перевязки		372	354	322	305	--	

Фотодинамическая терапия имеет широкий спектр эффектов, как прямых (на клеточном уровне) так и непрямых, связанных с повреждением сосудов опухоли и иммуномодуляцией. Понимание механизмов ФДТ сделает её клиническое применение более эффективным, особенно в комбинации с другими методами лечения, такими, как химиотерапия. Потенциально ФДТ может стать тем инструментом в научных исследованиях, который поможет глубже понять механизмы управления жизнью и гибелью клетки.

Циркулирующие опухолевые клетки (СТС)

- ▶ Клетки, оторвавшиеся от опухоли и попавшие в кровоток
- ▶ Прямая корреляция с развитием метастазов



ФДТ МЕТОД ВЫБОРА ПРИ МЕЛАНОМЕ



ФДТ МЕТОД ВЫБОРА ПРИ МЕЛАНОМЕ



ФДТ МЕТОД ВЫБОРА



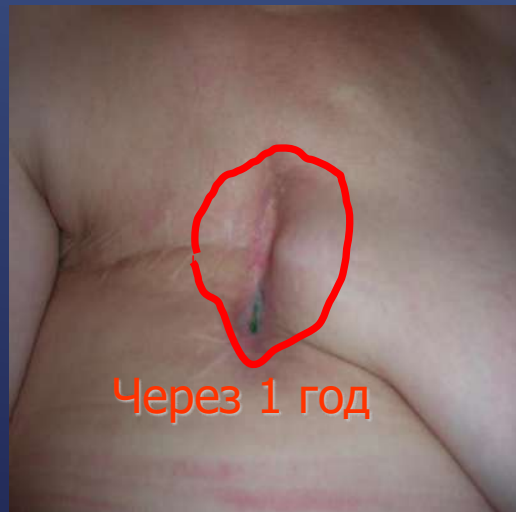
ФДТ МЕТОД ВЫБОРА ПРИ МЕЛАНОМЕ



ФДТ МЕТОД ВЫБОРА



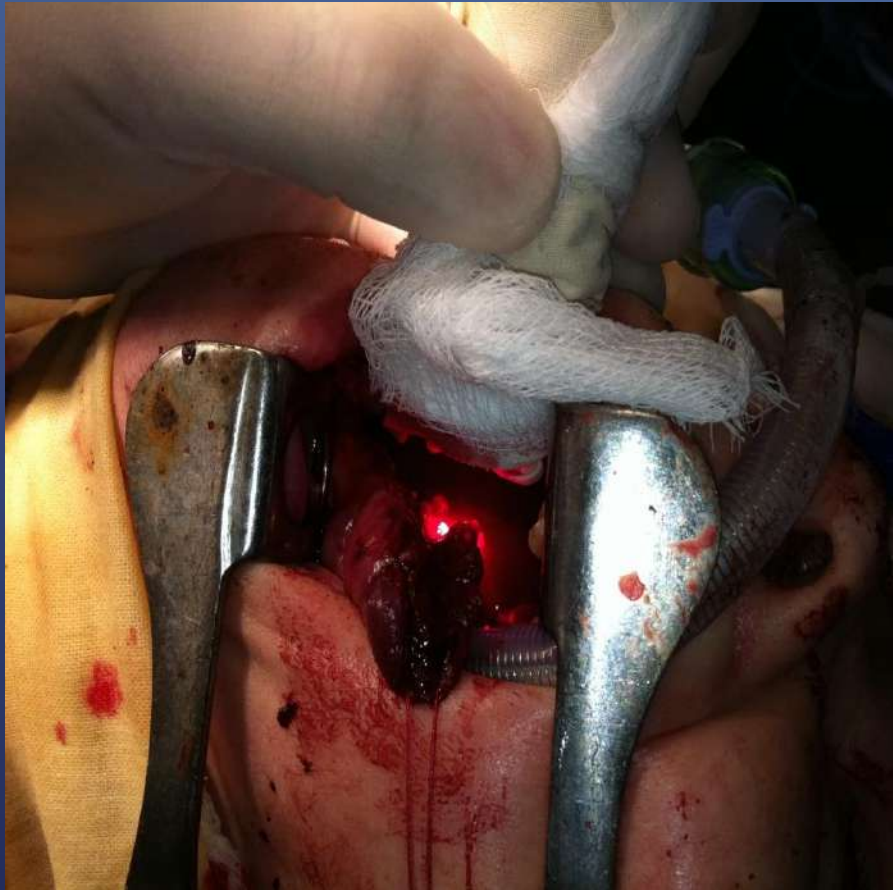
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ЛАЗЕРИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕРМОТЕРАПИЕЙ



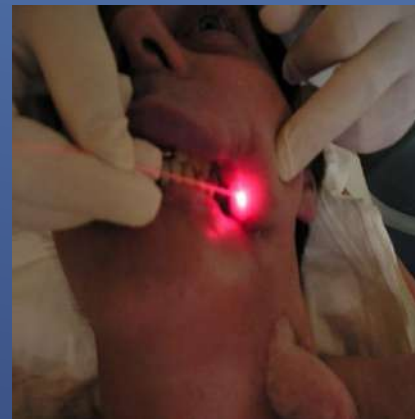
АППЛИКАЦИЯ САЛФЕТКОЙ ПРОПИТАННОЙ РАДАХЛОРИНОМ



ИНТЕРОПЕРАЦИОННАЯ ФДТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯЗЫКА



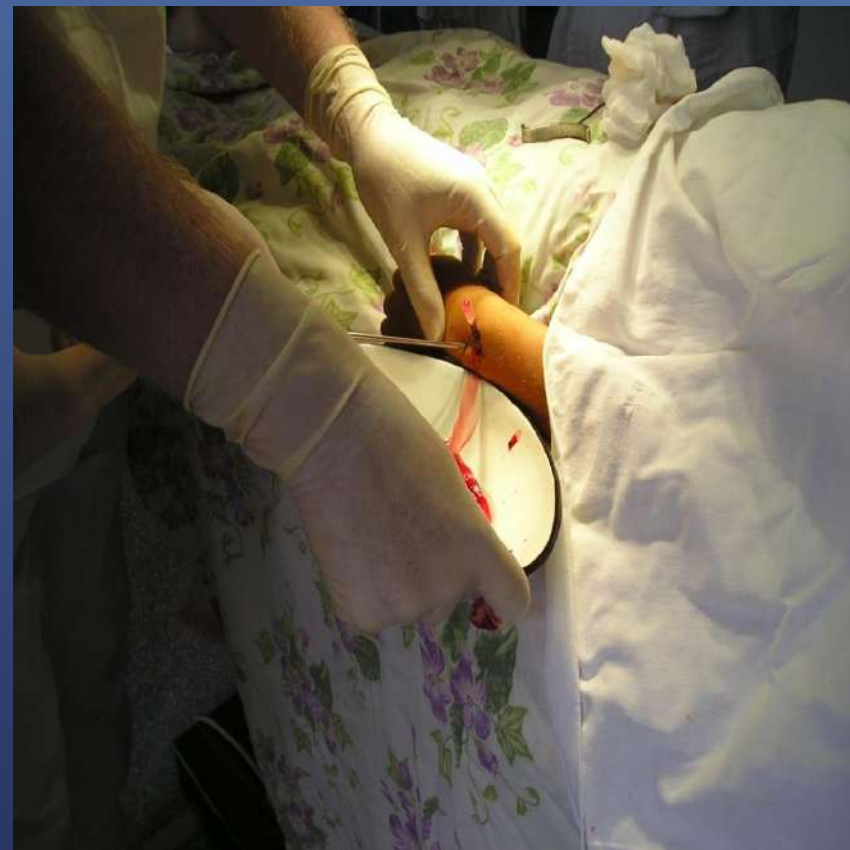
ФДТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ НАЛИЧИИ ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА РАКА ПО ЛИНИИ РЕЗЕКЦИИ ОПУХОЛИ



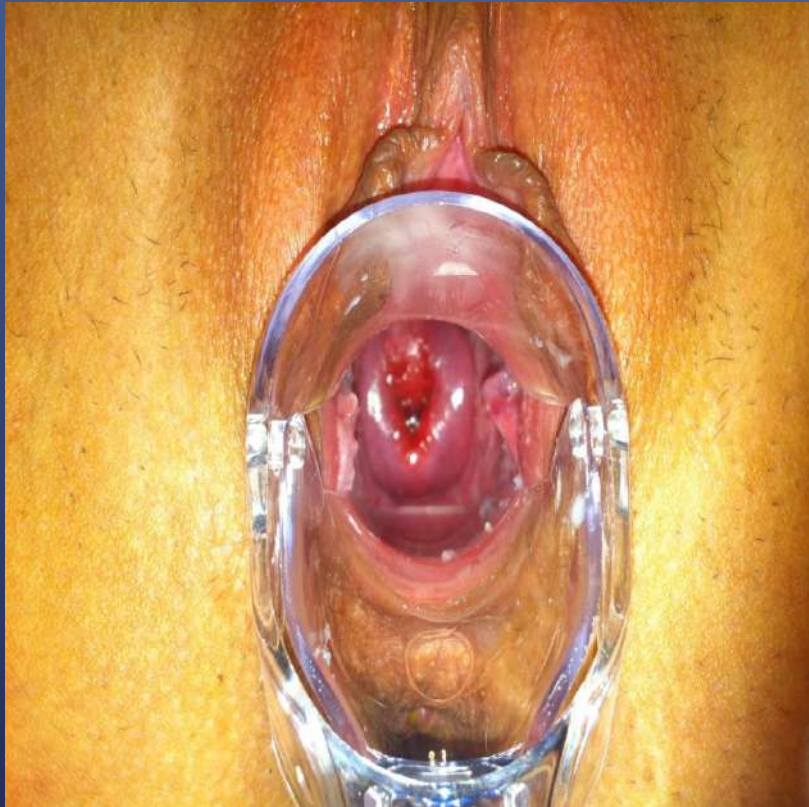
ФДТ МЕТОД ВЫБОРА



РАБОТА С КАФЕДРОЙ ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИИ ЧГМА



ФДТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ШЕЙКИ МАТКИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ



Тактики лечения НМИ- РМП в ЧОКОД (по Российским Клиническим Рекомендациям по Урологии 2016г.)



ФДТ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА (ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДРАКА)



До ФДТ

Реакция на ФДТ

Пищевод Барретта (ПБ) – замещение плоского эпителия кишечным.

При первичной диагностике ПБ у **9%** выявляется дисплазия III,

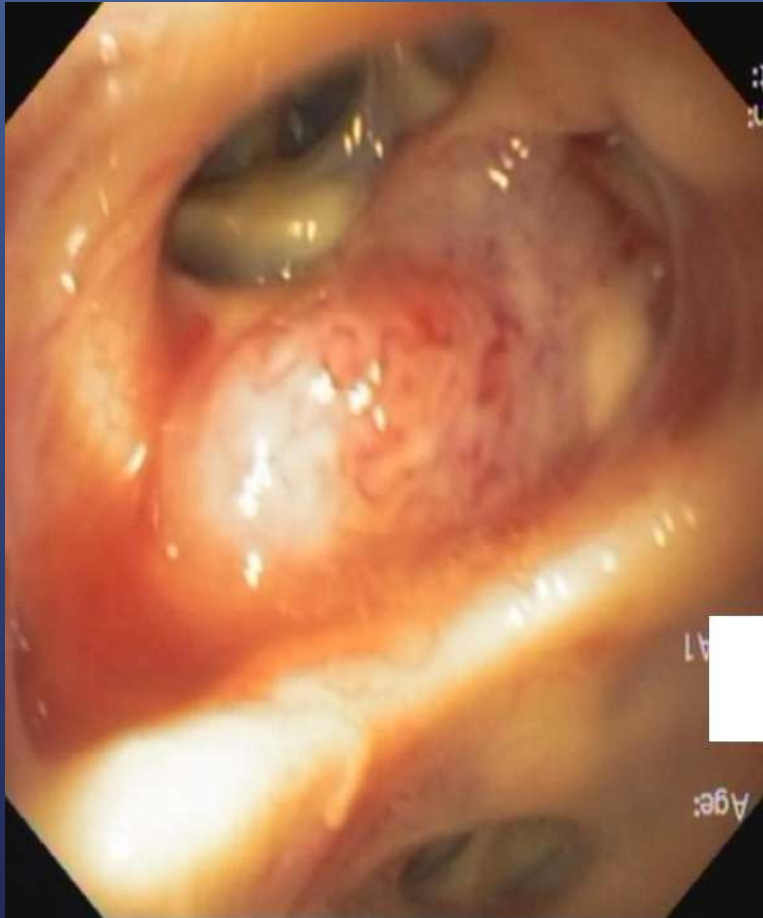
у **1,7%** скрытый железистый рак.

Индекс малигнизации ПБ – 30%

ФДТ пищевода Барретта

Полная регрессия очагов кишечной
метаплазии и дисплазии - в **80%**

ФДТ центрального рака легкого



КЛАССИЧЕСКАЯ ФДТ БКР



ФДТ -ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ ВУЛЬВЫ, ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И ПУПКА

СОПУТСТВУЮЩИЙ ДИАГНОЗ: ВИЧ, ГЕПАТИТ С, ВПЧ -6,16



ВИЧ- инфицированные пациентки -12 чел. получили ФДТ
в ЦФДТ

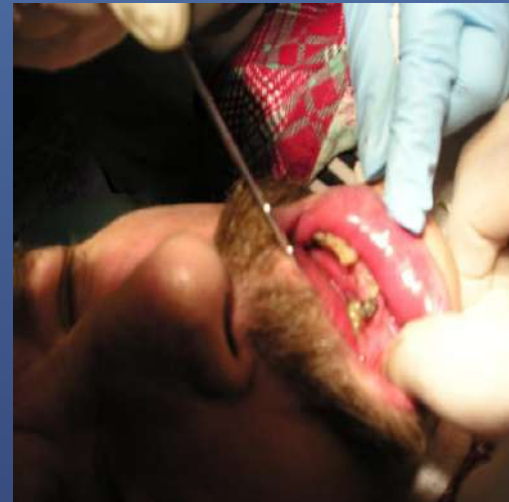
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ЛАЗЕРИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕРМОТЕРАПИЕЙ РАКА РТА



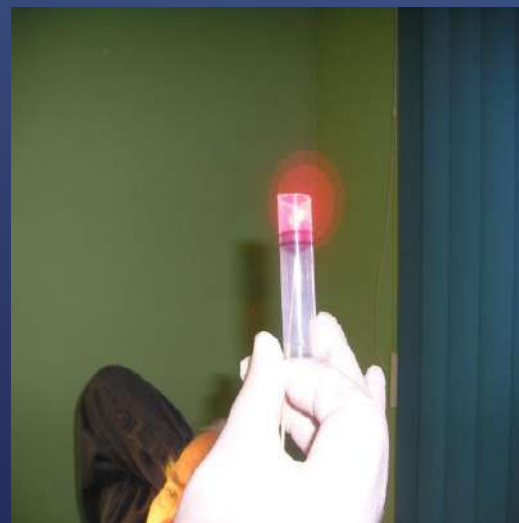
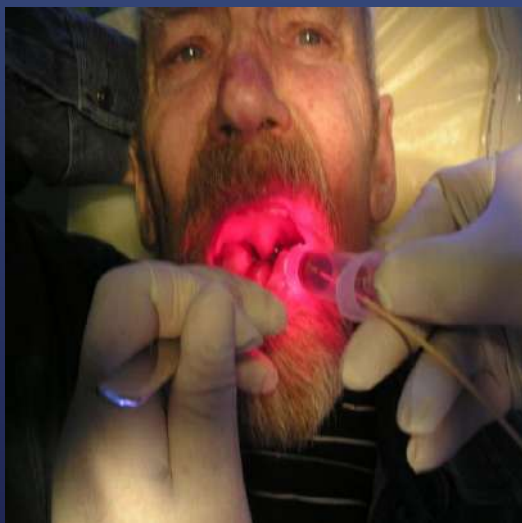
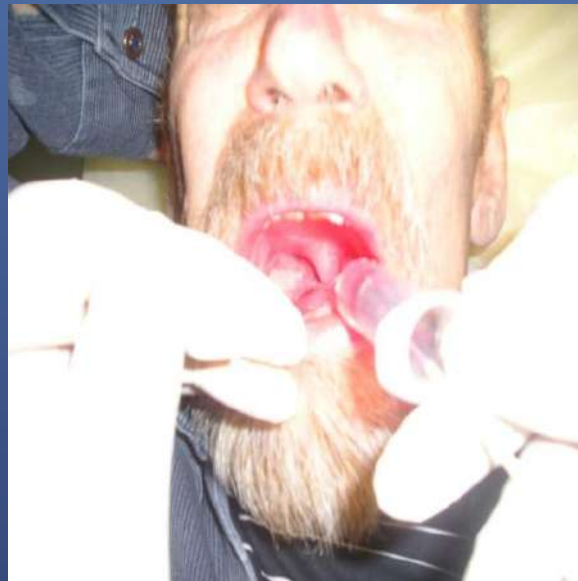
ЛИТТ прошли
30 пациентов



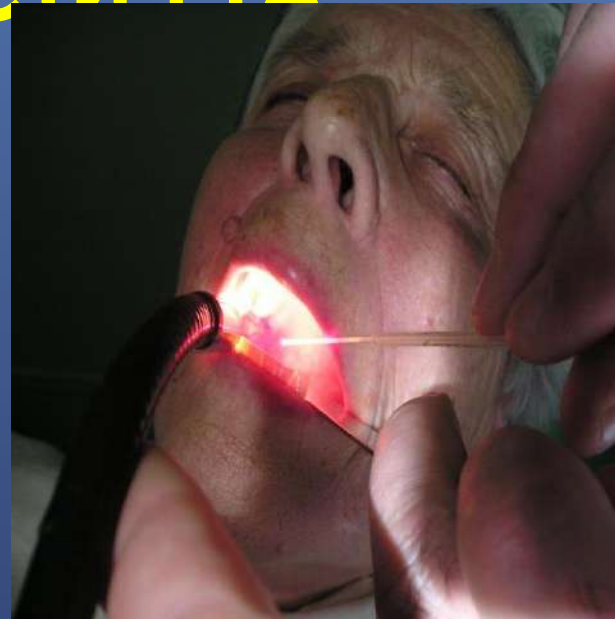
ФДТ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА



ФДТ ПРИ РАКЕ КОРНЯ ЯЗЫКА



ФДТ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА



ФДТ МЕТОД ВЫБОРА



Спасибо за внимание!

