Межрегиональная научно-практическая конференция
«Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в клинической практике»
Московская область, 28 мая 2020 года

Эндоскопическая фотодинамическая терапия (ФДТ) в паллиативной помощи онкологическим пациентам

д.м.н. Соколов Д.В.

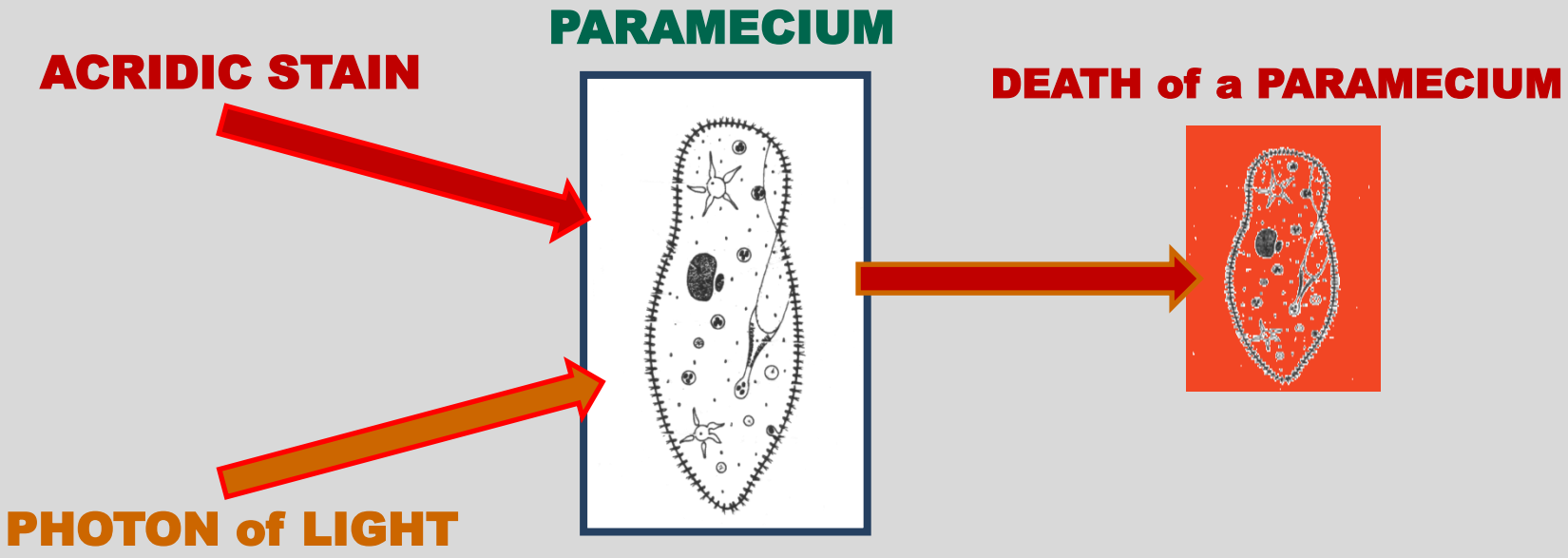
Зав. эндоскопическим кабинетом эндоскопического отделения
(с рентгеноперационной и группой анестезиологии-реанимации)
ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ

История развития метода ФДТ



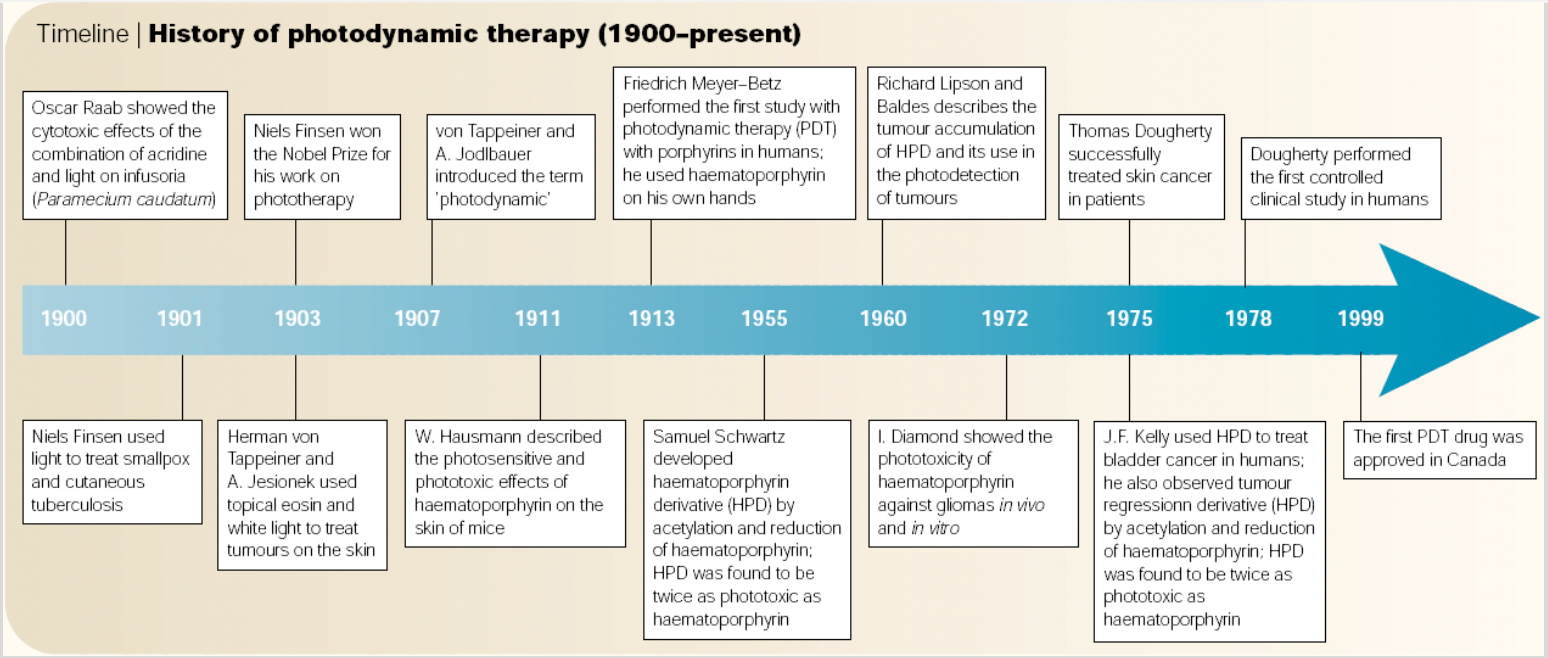
Первое описание фотодинамического эффекта

1900 Oscar Raab - ***Effect PDT***



История фотодинамической терапии



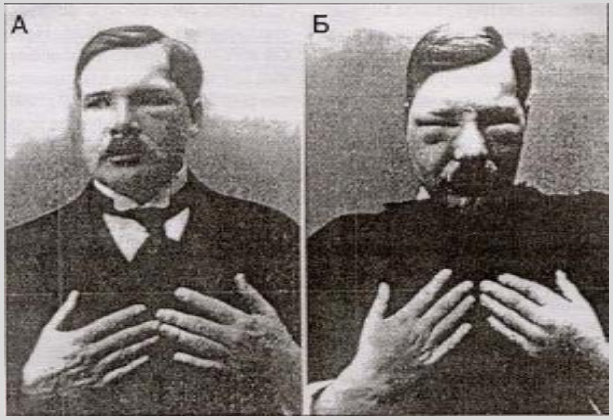


Первый опыт ФДТ рака кожи



Tappeiner and Jesionek, 1903

Первое описание световой реакции при ФДТ



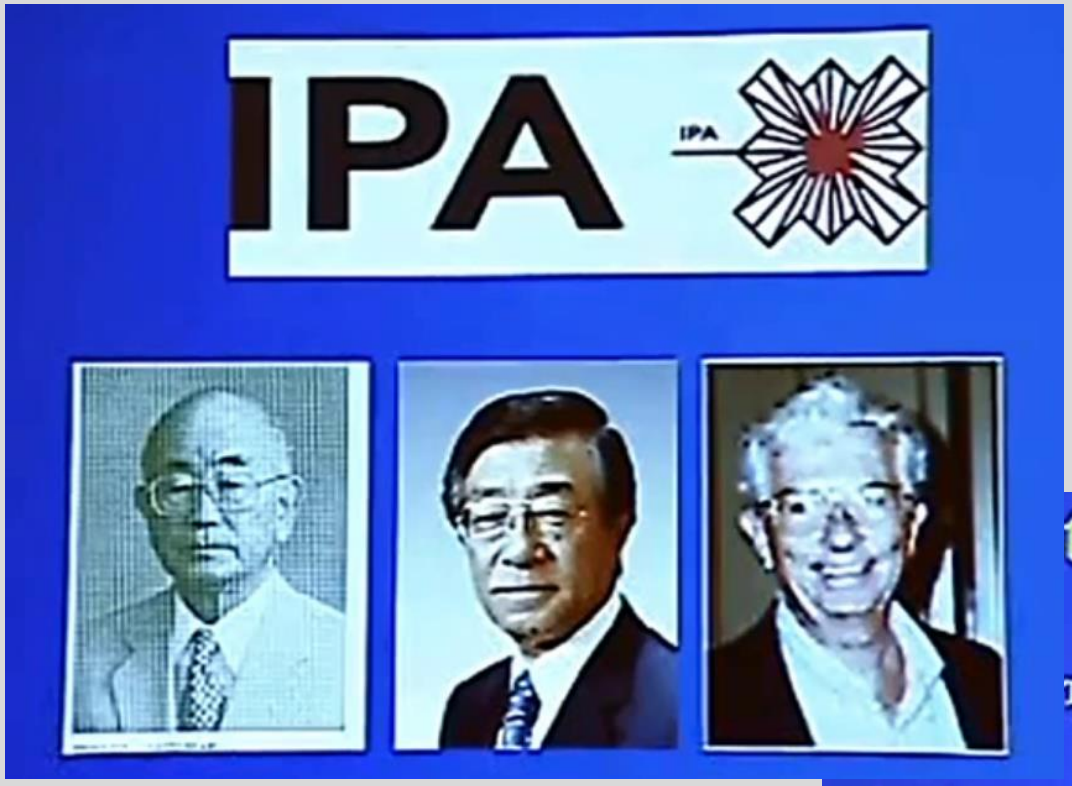
F.Meyer Betz, 1912

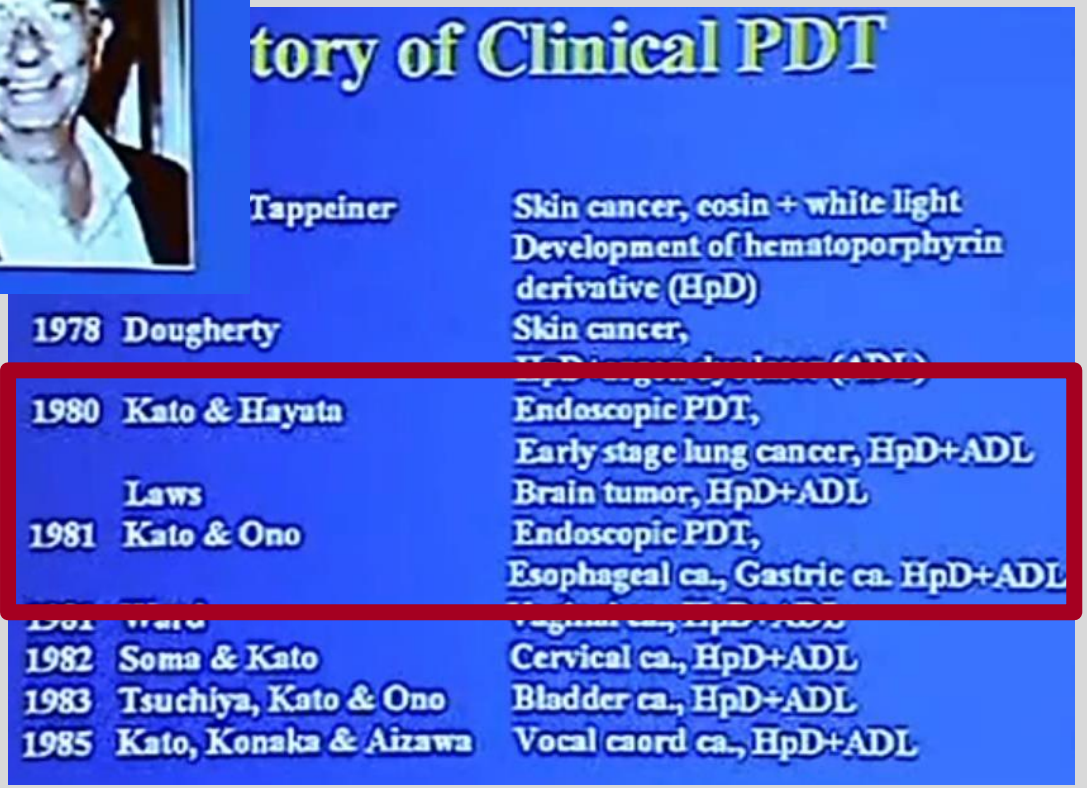
Первый опыт излечения больных раком кожи методом ФДТ



Thomas Dougherty, 1978

История эндоскопического ФДТ





История развития ФДТ в России

- **1980** (Москва)- **начало экспериментальных исследований:**

МНИОИ им П.А.Герцена; ММА им. И.М.Сеченова; МИТХТ им. М.И.Ломоносова, ФГУП «ГНЦ НИОПИК»

- **1992** (Москва)**-начало клинических исследований:**

МНИОИ им.П.А.Герцена; ГНЦ лазерной медицины; РОНЦ им.Н.Н.Блохина; ММА им. И.М. Сеченова

Участники Московской программы клинического испытания метода ФДТ (1994 – 2011)

(Москва)

1. **ФГУП «ГНЦ НИОПИК»**
2. **ЦЕНИ Институт Общей Физики РАН**
3. **ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» МЗ РФ**
4. **ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН**
5. **ГОУВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова МЗ РФ**
6. **РГМУ им. Н.И. Пирогова**
7. **Московский онкологический клинический диспансер № 1**
8. **Московская городская онкологическая клиническая больница № 62**
9. **Московская городская клиническая больница № 40**
10. **ФГУ «ГНЦ лазерной медицины Федерального МБА МЗ РФ»**
11. **НИИ урологии МЗ РФ**
12. **ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН**
13. **ГУ НЦИ глазных болезней РАМН**
14. **МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского**
15. **НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН**

История эндоскопической ФДТ в России

1992 - начало клинических исследований ФДТ:
МНИОИ им. П.А. Герцена



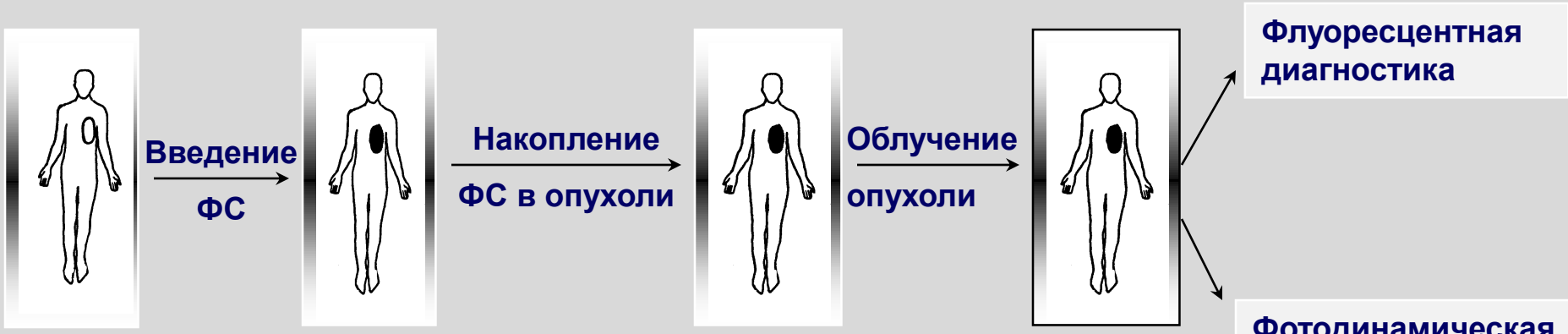
Диссертация на соискание ученого звания доктора медицинских наук (1993) – при использовании метода эндоскопической ФДТ с препаратом ФОТОГЕМ получена ПР 10 очагов РЦРЛ у 8 б-х

СОКОЛОВ Виктор Викторович, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии правительства РФ

Клиническое испытание фотосенсибилизаторов при ФД и ФДТ в России

Фотосенсибилизаторы

Фотогем – с 1992
Фотосенс – с 1994
Аласенс – с 1999
Радахлорин – с 2002
Фотодитазин – с 2003



Фотосенсибилизаторы, применяемые в клинике

№	Препарат	Класс фотосенсибилизатора	Страна	Фаза клинического испытания / Заболевания
1	Фотогем	Производное гематопорфирина (λ 630nm, ε 30 000)	Россия	Перерегистрация
2	Фотофрин II		США	Разрешен / рак легкого, пищевода, желудка, шейки матки, мочевого пузыря
3	Фотосан		Германия	Разрешен для широкого клинического применения
4	Пурлитин	Этиопурпурины (λ 659nm, ε 30 300)	США	Фаза III / рак кожи, рак легкого, рак предстательной железы
5	NPc6	Моноаспатрилхлорин (MAGA) (λ 660nm, ε 40 000)	Япония	Разрешен / рак кожи, рак легкого
6	Фотохлор	Производное пирофеофорбида (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 РМЖ, псориаз
8	Визудин			Разрешен / старческая дегенерация сетчатки глаза
9	Радахлорин	m-Гидроксифенилхлорин (λ 652-662nm, ε 30 000)	Россия	Разрешен в РФ для широкого клинического применения
10	Фотодитазин		Россия	Разрешен в РФ для широкого клинического применения
11	Фотолон		Беларусь	Разрешен в РФ для широкого клинического применения
12	Фотосенс	Фталоцианин алюминия (λ 670nm, ε 120 000)	Россия	Разрешен в РФ для широкого клинического применения
13	Лутрин *(Антрин)*	Тексаферины (λ 732nm, ε 42 000)	США	Фаза I/II / в/кожные мтс РМЖ
14	Аласенс	5-аминолевулиновая кислота (λ 635nm, ε 25 000)	Россия	Разрешен в РФ для широкого клинического применения
15	Левулан		США	Разрешен / актинический кератоз
16	Метвикс		Норвегия	Разрешен/ актинический кератоз, рак кожи
17	Геквикс		Россия	Фаза I-II / рак мочевого пузыря
18	Тукад *Tookad-VTP*		США	Фаза I-II / рак предстательной железы

Способы введения фотосенсибилизаторов

- **Внутривенный**
- **Внутриартериальный**
- **Аппликационный**

  (мазь, гель, полимерная пленка и др.)
- **Инстиляционный**

  (мочевой пузырь, матка, плевральная, брюшная полость и др.)
- **Ингаляционный**

  (дыхательные пути)
- **Per os**

  (желудочно-кишечный тракт)
- **Инъекционный**

  (пара- и интратуморально)

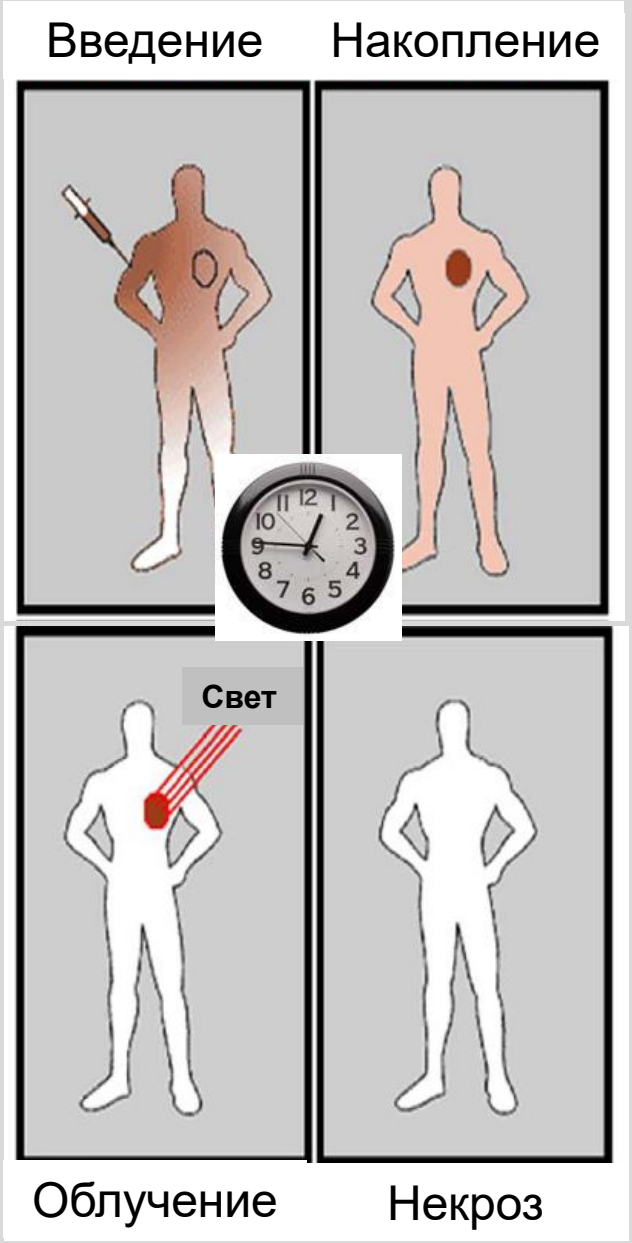
Схема проведения ФДТ

1 этап - введние препарата (фотосенсибилизатора)

2 этап - накопление фотосенсибилизатора в опухоли и выведение из нормальной ткани

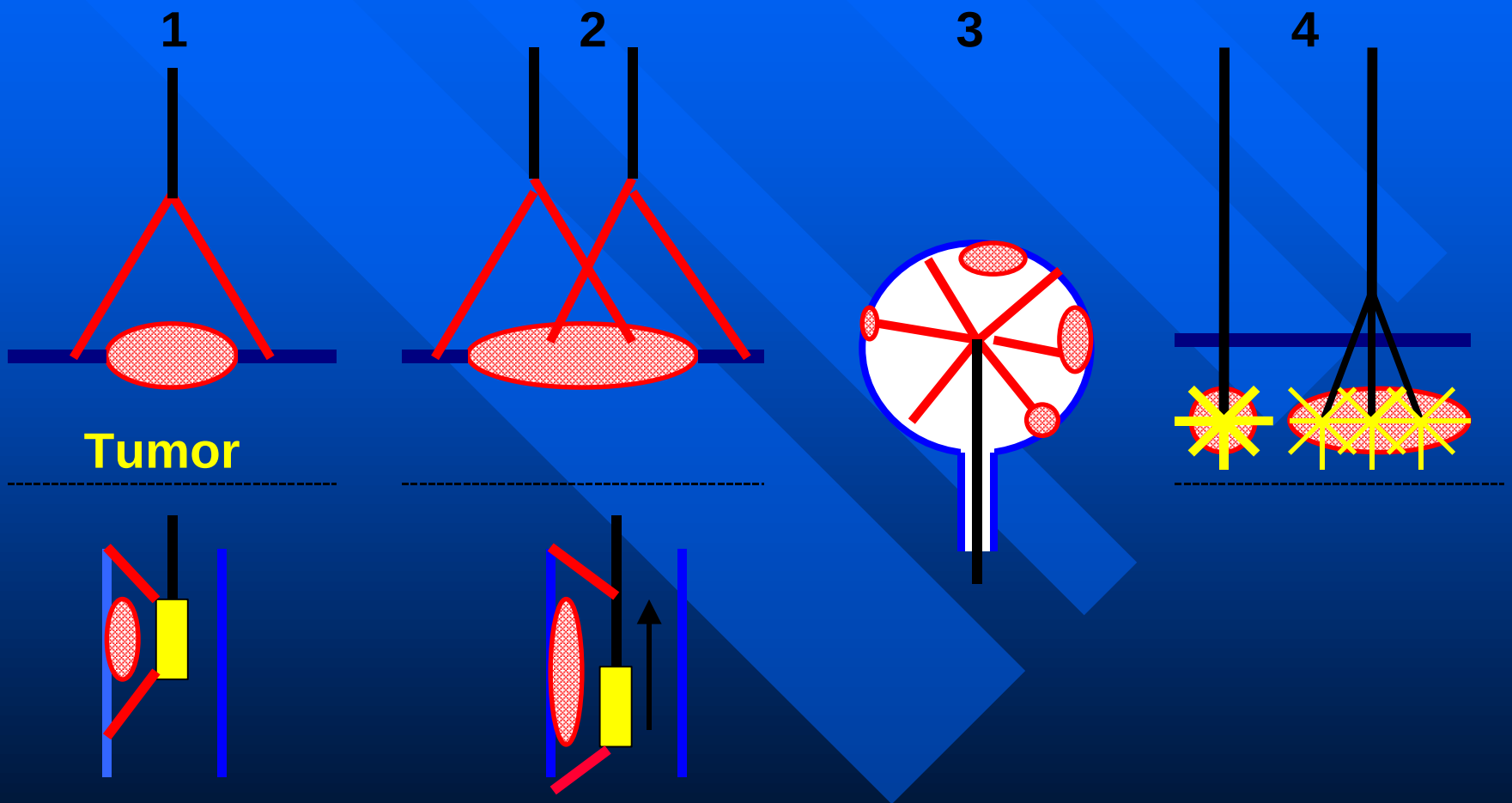
3 этап - Облучение опухоли светом с определенной длинной волны для активации фотосенсибилизатора, генерации активных свободных радикалов с целью разрушения опухолевых клеток

4 этап - некроз опухоли

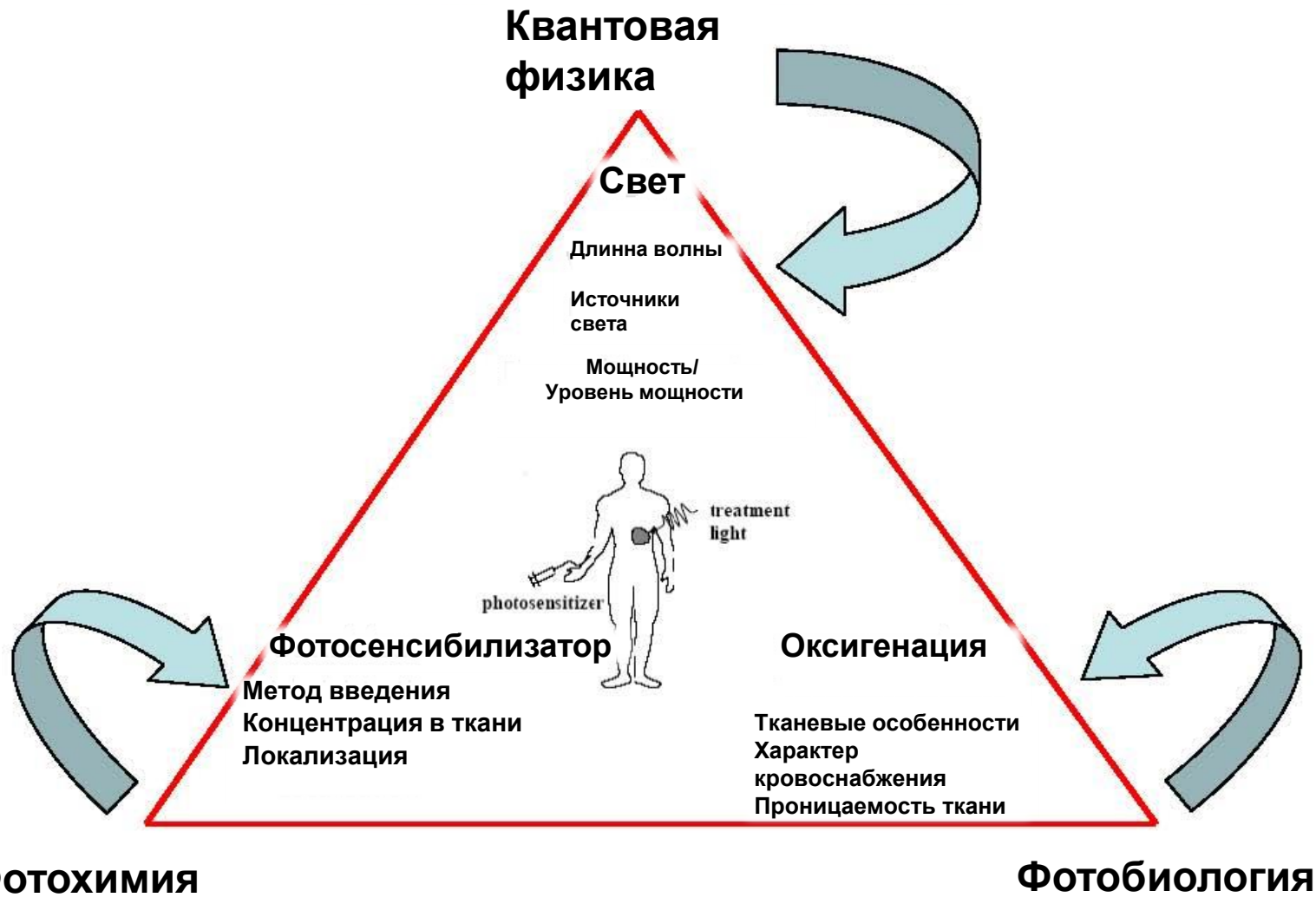


Adapted from Lasers in Surgery and Medicine, 2006

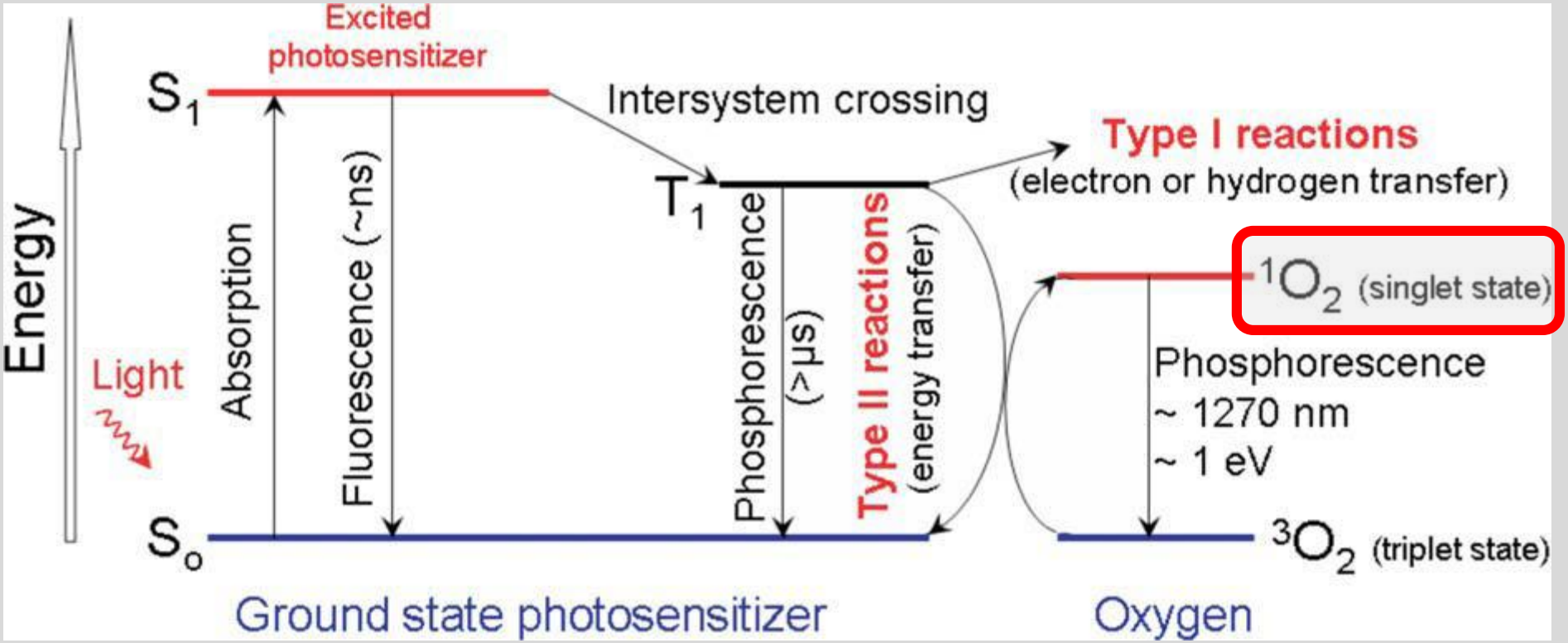
Варианты лазерного облучения опухоли



Фотодинамическая триада



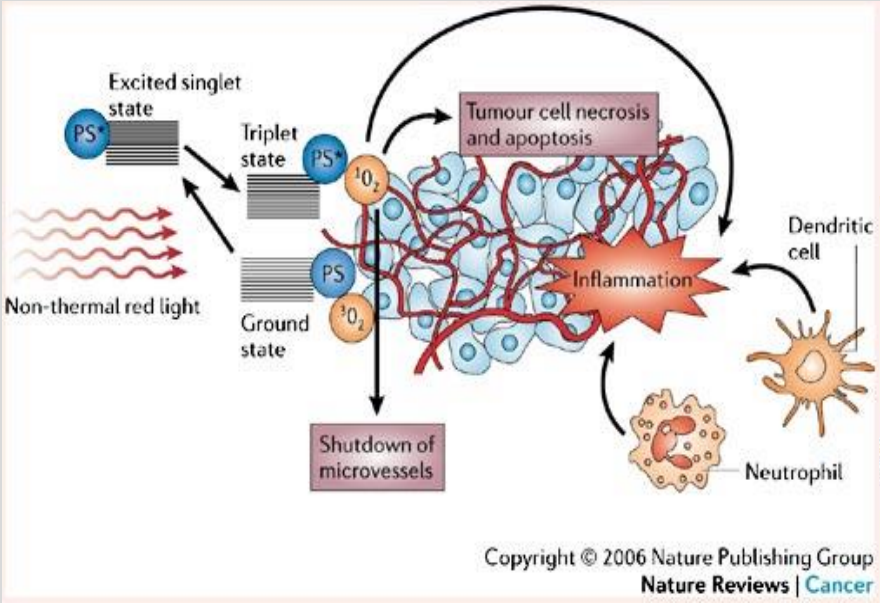
Фотохимические реакции во время сеанса ФДТ

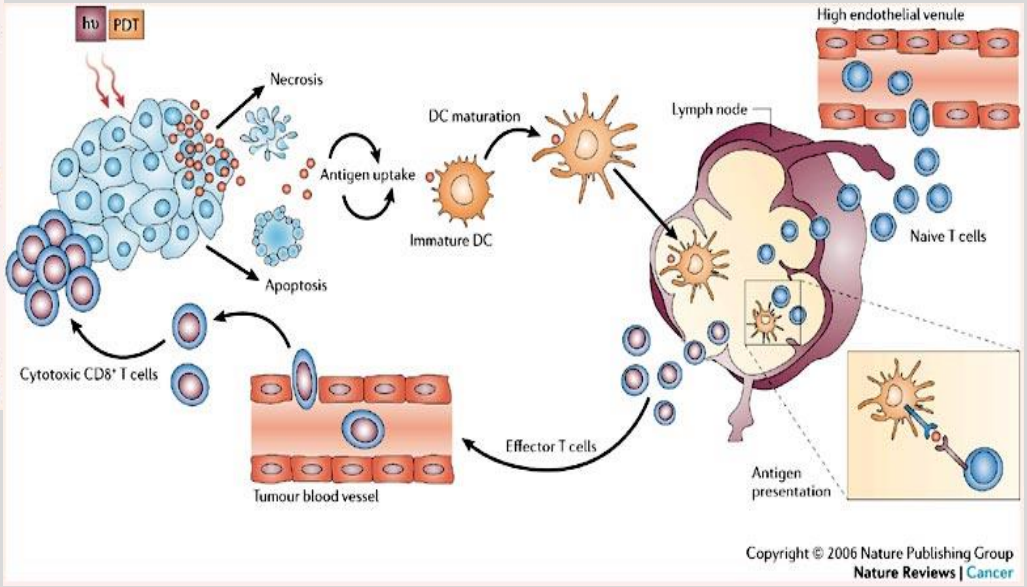


Photosensitization Processes Illustrated by a Modified Jablonski Diagram.

Механизмы противоопухолевого воздействия ФДТ

1. Прямое повреждающее действие на опухолевые клетки *(мишень: мембраны, митохондрии, лизосомы опухолевой клетки – некроз, апоптоз)*
2. Тромбоз сосудов, питающих опухоль *(ишемический некроз)*
3. Стимуляция иммунных противоопухолевых реакций *(выброс цитокинов, эффект аутовакцинации)*





Внедрение метода ФДТ в России



Основные показания для применения ФДТ в онкологии

1. Профилактика рака *(ФД и ФДТ предрака)*
2. Профилактика рецидива рака
   (Адьювантная ФДТ после операции)
3. Лечение раннего рака *(Альтернатива операции)*
4. Лечение местно распространенного рака (II-III ст.)
   (Операция + ФДТ; ЛТ + ФДТ; ХТ + ФДТ; Интраоперационная ФДТ)
5. Лечение резидуального и рецидивного рака
   (ЛТ + ФДТ ; ФДТ+ Гипертермия)
6. Лечение метастазов рака (IV ст.)
   (ФДТ + ХТ; ФДТ + ЛТ и др.)

ФД – флуоресцентная диагностика; ФДТ – фотодинамическая терапия; ЛТ - лучевая терапия; ХТ - химиотерапия;





ПРОТИВОВИРУСНАЯ ФДТ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена (2000-2006)

АЛАСЕНС - ФДТ *(ингаляция 10% раствора)*

Характеристика больных

Рецидивирующий папилломатоз гортани - - - - 33 б-х

ВПЧ + - – у 95%

Папиллома + дисплазия I-III + рак in situ - - - – у 48%

Результаты лечения

Полная регрессия папиллом, очагов предрака и раннего рака – 78%

Эрадикация ВПЧ - 60%

Увеличение межрецидивного периода (при частичной регрессии)– в 2,5 раза

ПАТЕНТ № 2194548 ***2002г.***

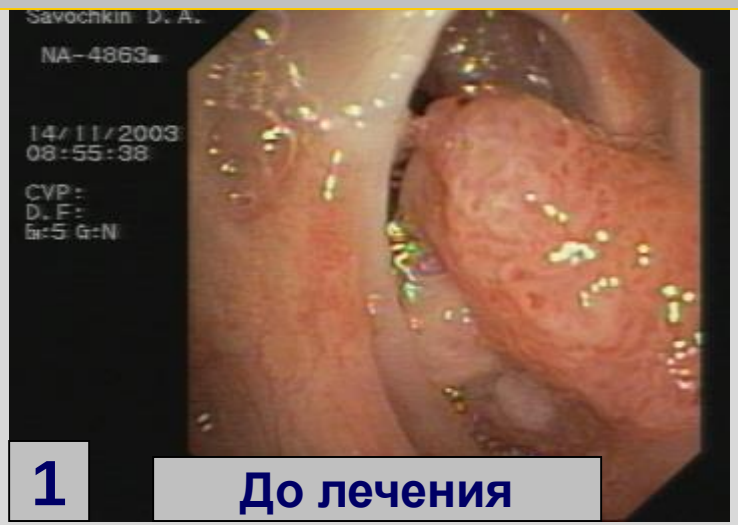
ФДТ вирусассоциированной папилломы гортани

ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена

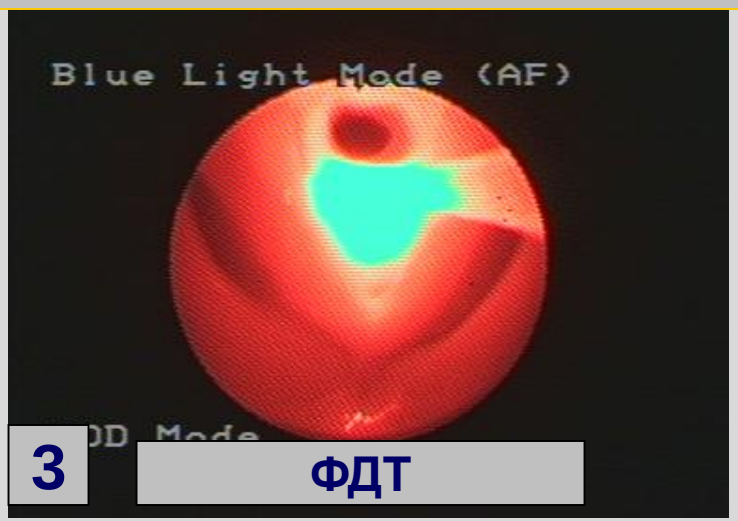
Пациент Ц, 49 лет.

Диагноз: **Рецидивирующий папилломатоз гортани, ВПЧ** ***+ (6 и 11 тип)***

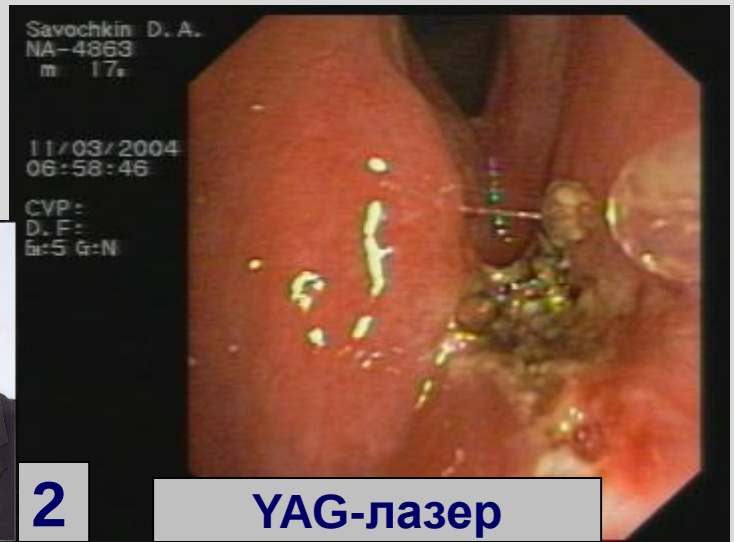




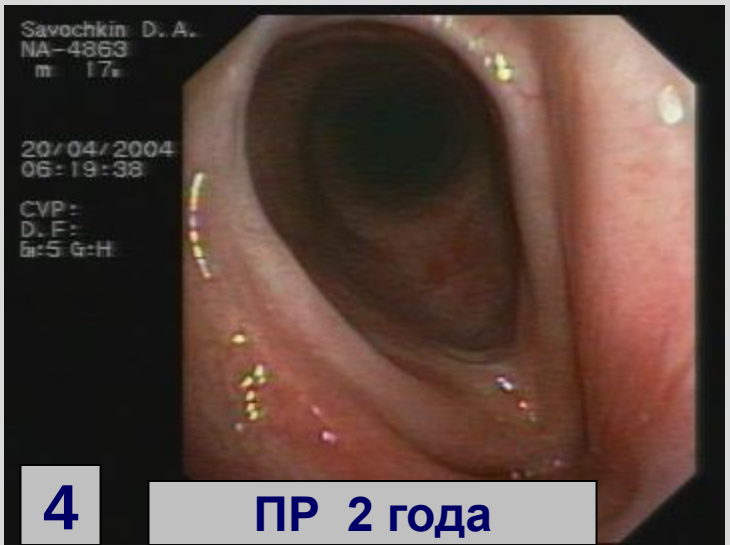
1 До лечения



3 ФДТ



2 YAG-лазер



4 ПР 2 года



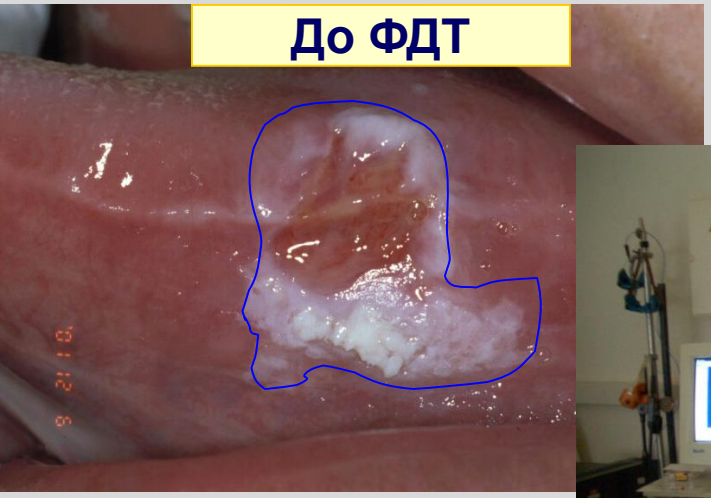
ФДТ предрака кожи и слизистой полости рта

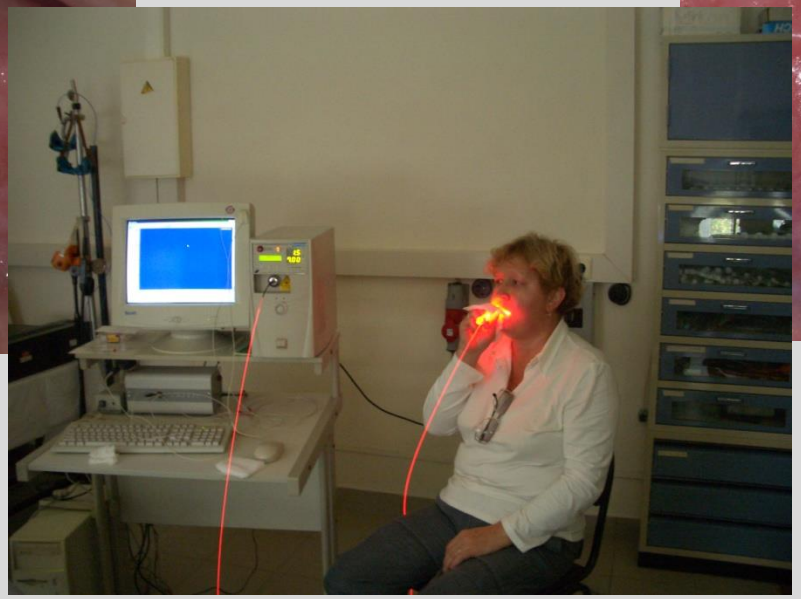
ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена, МГОБ № 62, МГОКД № 1,
ГУП МНКЦ «Интермедбиофизхим»

АЛАСЕНС–ФДТ лейкоплакии слизистой полости рта

N = **12** *(Полная регрессия – 96%)*

До ФДТ





После ФДТ



АЛАСЕНС–ФДТ предрака кожи

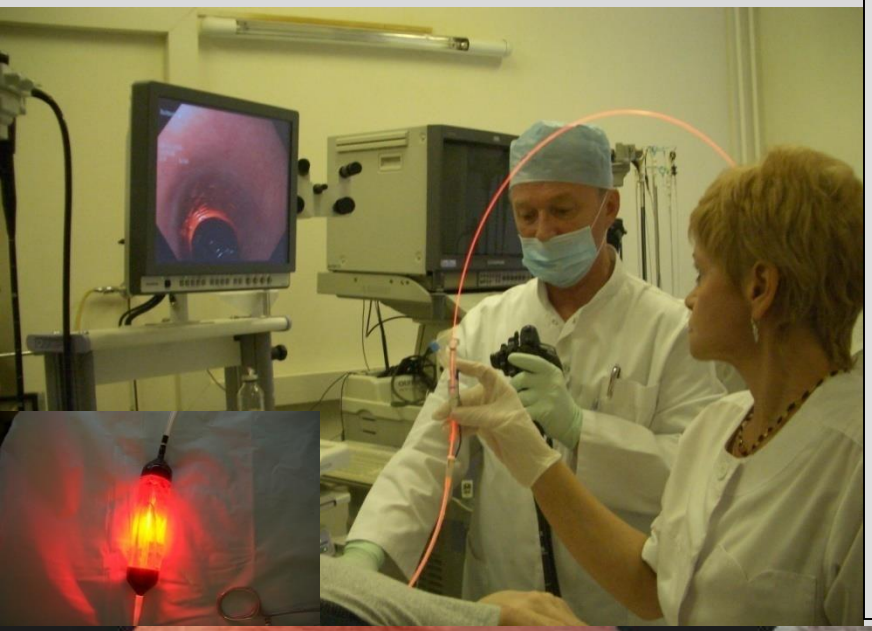
N = **128** *(Полная регрессия 68-93%)*

Актинический кератоз, Болезнь Боуэна, Псориаз, Крауроз, Дисплазия вульвы

ФДТ пищевода Барретта *(лечение предрака)*

ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена, Медицинский центр Центробанка РФ

N = 12



Пищевод Барретта (ПБ)–
замещение плоского эпителия кишечным.

При первичной диагностике ПБ

у **9%** выявляется дисплазия I-III,

у **1,7%** скрытый железистый рак.

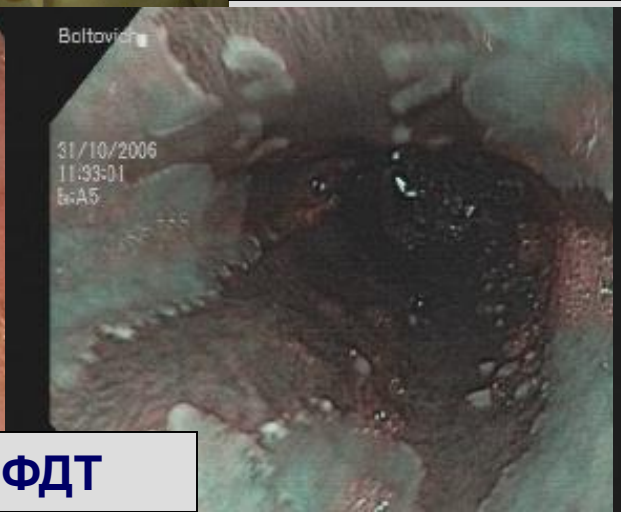
Индекс малигнизации ПБ – 30%

АЛАСЕНС-ФДТ пищевода Барретта

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



До ФДТ





Реакция на ФДТ



ФДТ раннего рака

ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена, МГОКД № 1, МГКОБ №62

Клинические примеры

1. **Ранний центральный рак легкого**

   *Полная регрессия **89 –100** %; рецидив - - - - **15**%*

2. **Ранний рак пищевода**

   *Полная регрессия **87 – 91**%; рецидив - - - - **14**%*

3. **Ранний рак желудка**

   *Полная регрессия **60 – 88**%; рецидив - - - - - **5**%*

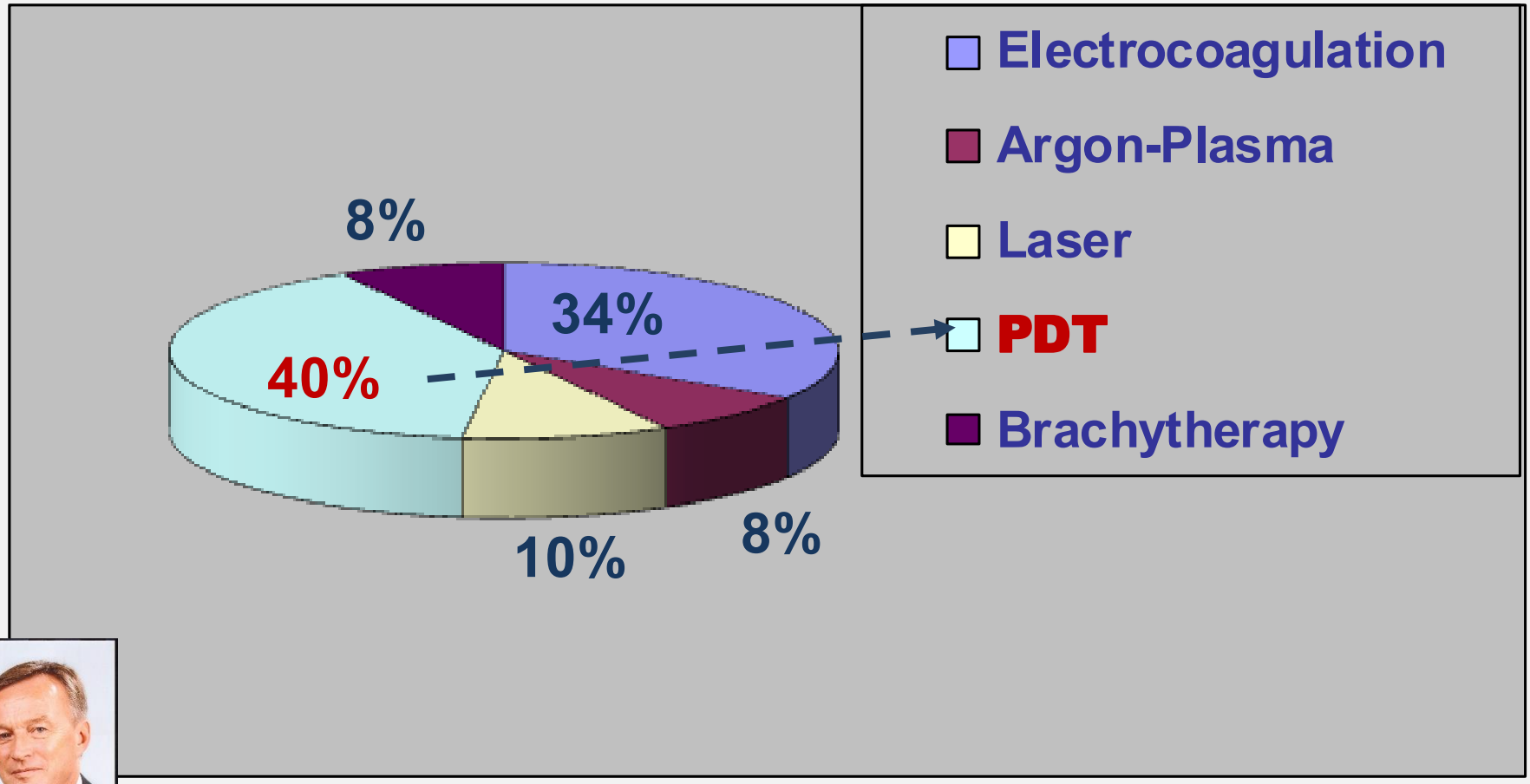
4. **Поверхностный базальноклеточный рак кожи**

   *Полная регрессия **86** - **93**%; рецидив - - - - - - **8**%*

Эндобронхиальное лечение при раннем центральном раке легкого МНИОИ им. П.А.Герцена

(1984 – 2017)

128 больной / 176 опухолей

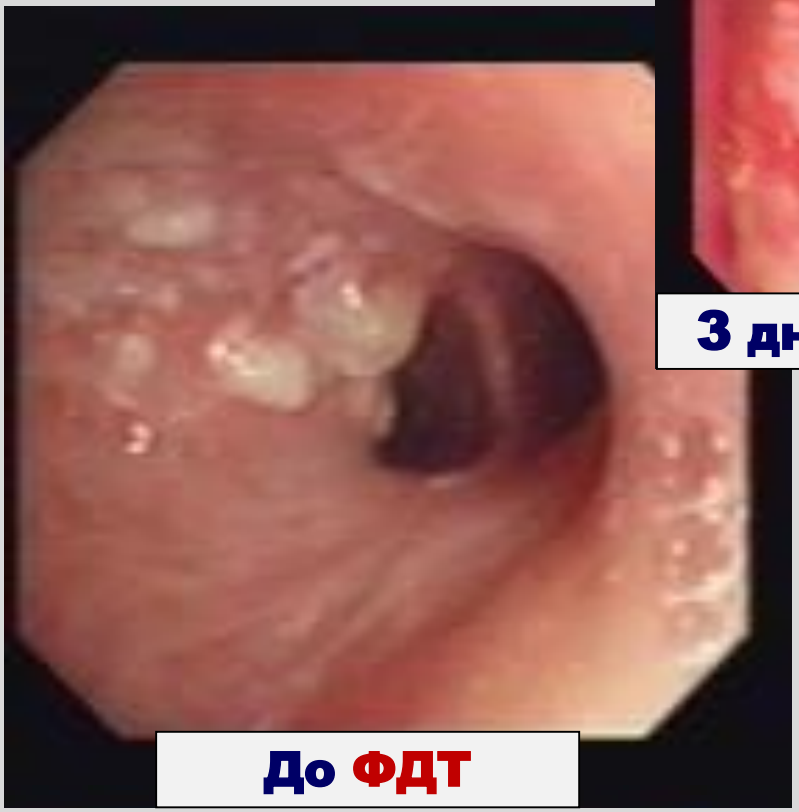






Фотогем – ФДТ раннего ЦРЛ

В/доля правого легкого (В2) Проф.Соколов В.В.



До ФДТ



3 дня после ФДТ



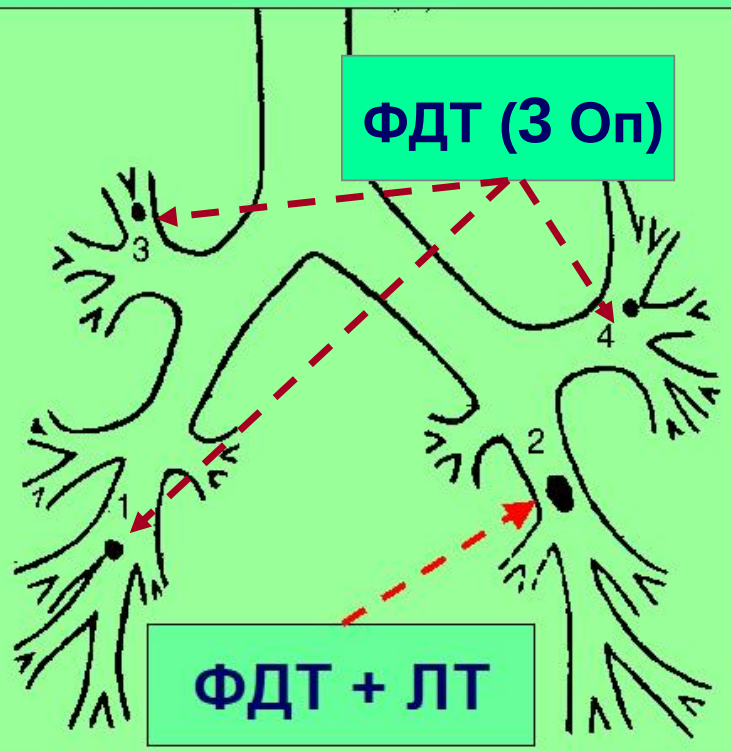
Полная регрессия РЦРЛ
Срок наблюдения 5 лет



ФДТ первично-множественного центрального раннего рака

ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена

Клинический пример ФДТ
Ранний ПМ рак легких (4 Оп)







МНИОИ

Полная регрессия
Ремиссия 2,5 года



ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ раннего центрального рака легкого

126 б-х 174 Оп

Осложнения у 7 (5,5%) из 126 б-х

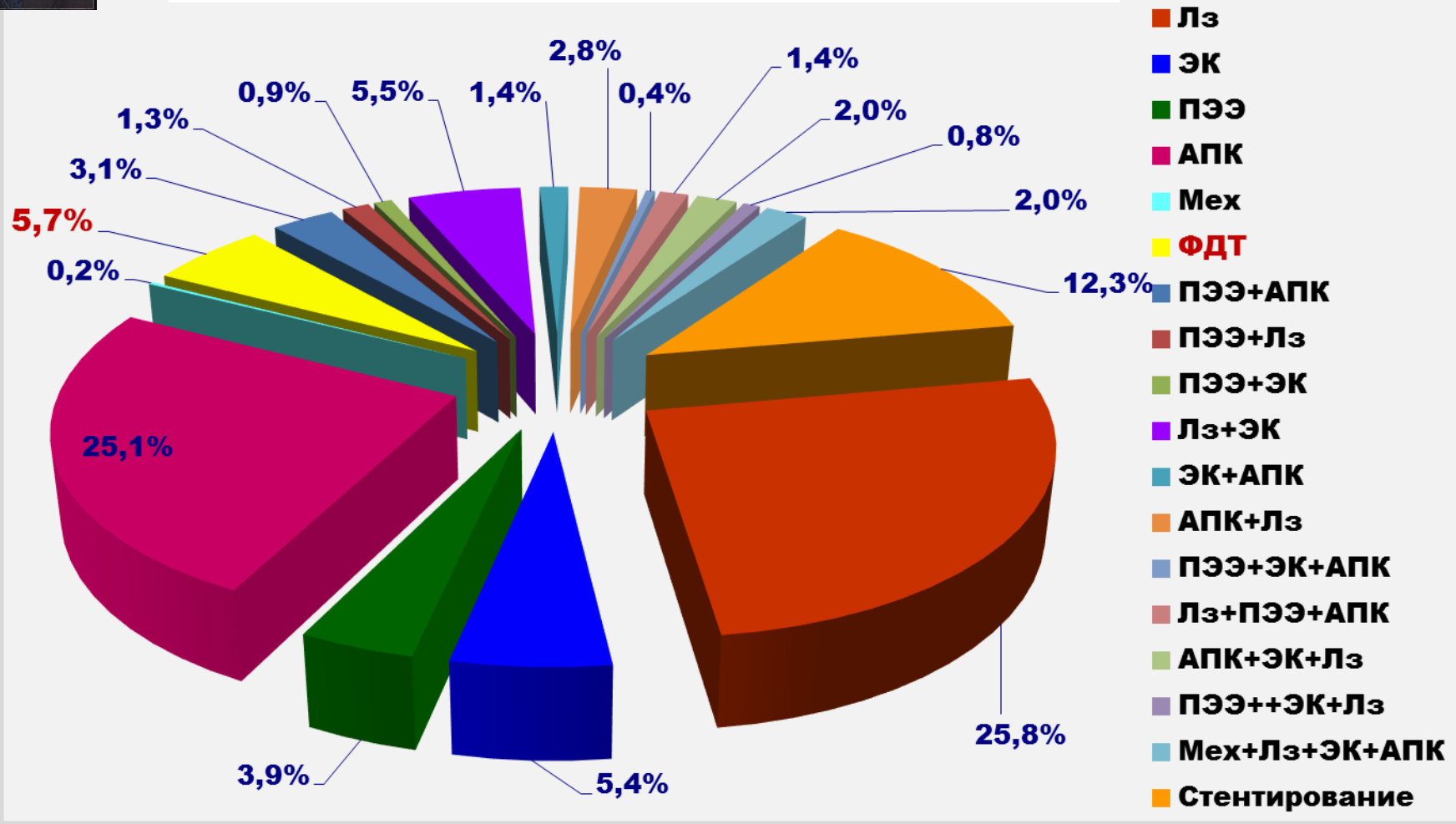
1. Обструктивный пневмонит - 3 (2,3%)
2. Рубцовый стеноз бронха - 3 (2,3%)
3. Летальность - 1 (0,8%)

Эндоскопическое лечение при стенозирующем раке трахеи и крупных бронхов

(Соколов В. В. Дис. д.м.н. — М., 1993,
Телегина Л.В. Дис. д.м.н. — М., 2017)



430 больных/1342 операции

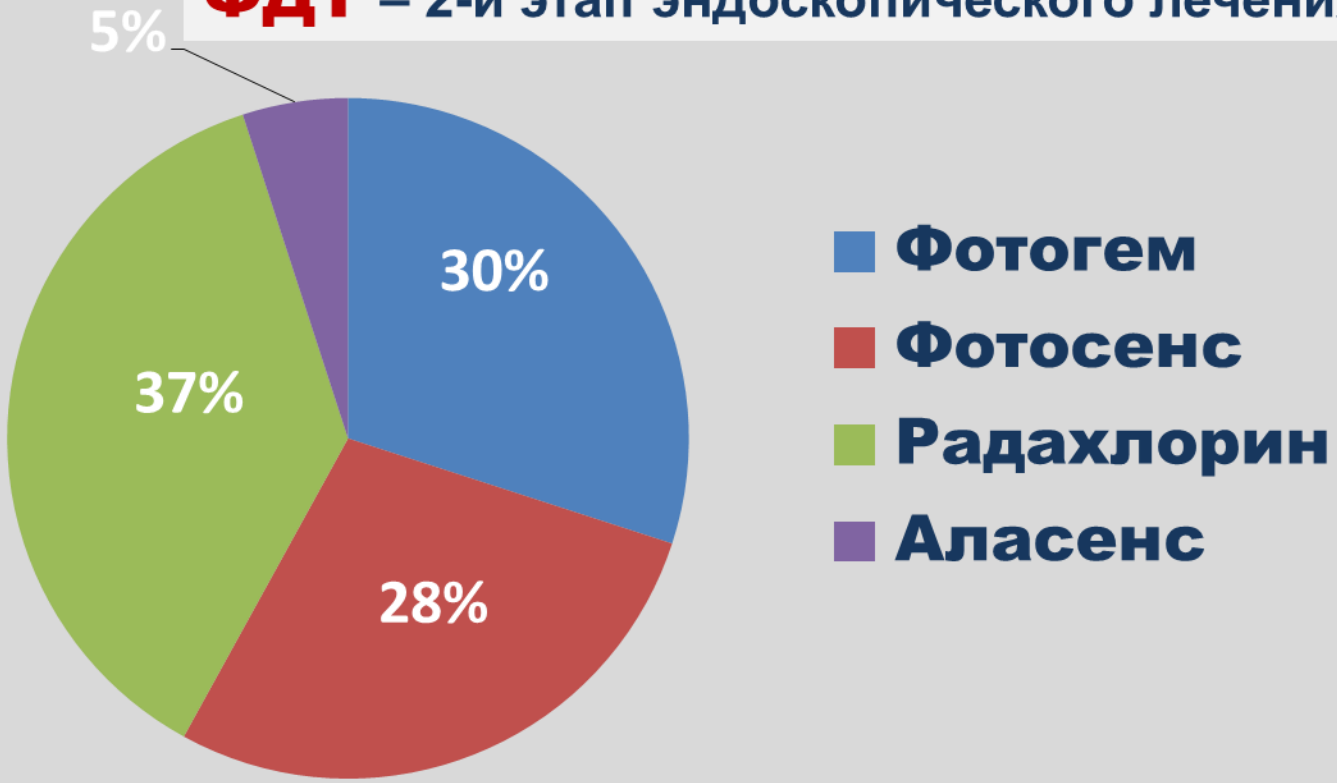




ФДТ при стенозирующем раке трахеи и бронхов

N = 31 (12%) из 258 опух

ФДТ – 2-й этап эндоскопического лечения



Результаты:

Реканализация трахеи и крупных бронхов – **100%**

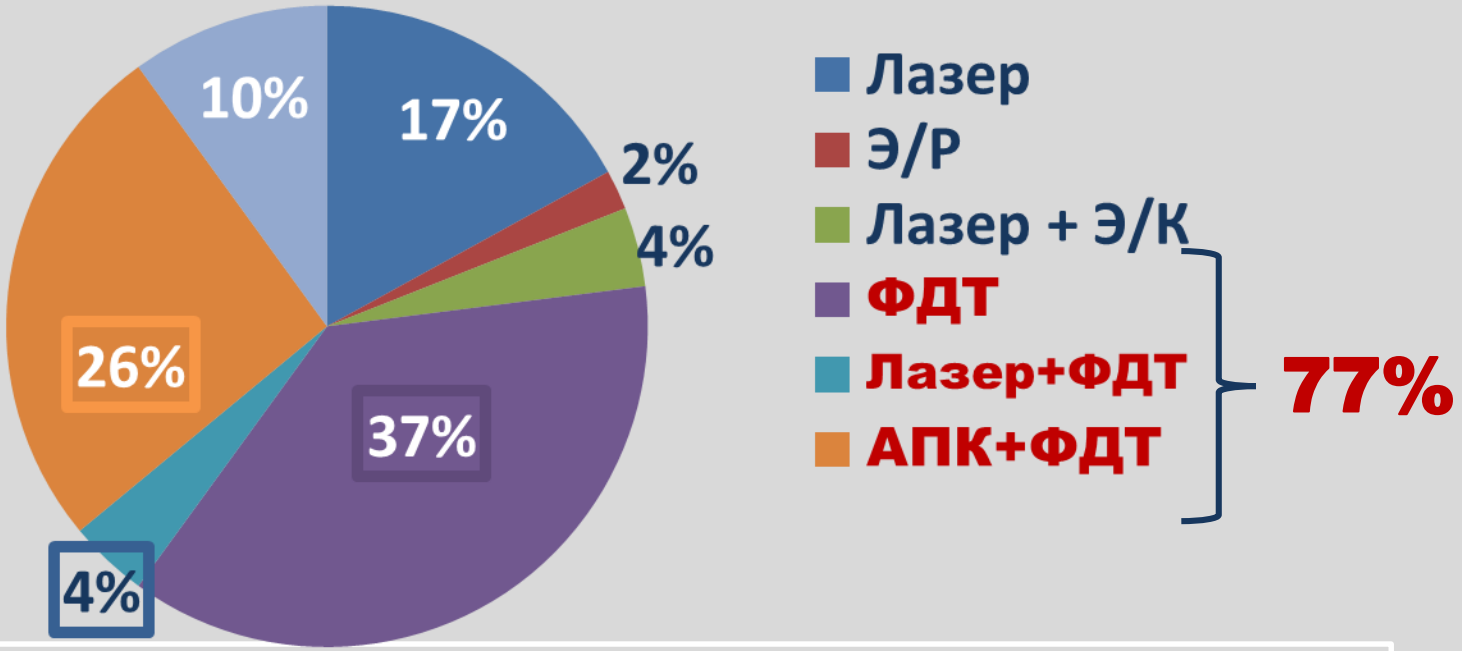
В последующем стентирование и многокурс. ФДТ через стент – у 2 б-х



Эндоскопическое лечение при раннем раке пищевода *(N = 83)* и желудка *(N =100)*

Всего 183 опухоли (Соколов В.В. и соавт. 2017)

Ранний рак пищевода



Результаты:

Эндохирургия без **ФДТ**	Полная регрессия	– **61%**
Эндохирургия → **ФДТ**	Полная регрессия	– **86%**
ФДТ без эндохирургии	Полная регрессия	– **72%**
*[При опухоли до 2 см (**ФДТ***	*Полная регрессия -*	***100%**]*

До ФДТ
1994

Многокурсовая ФДТ

Больной Г., м., 79 → 91 год



В процессе ФДТ

2007

Рак пищевода I стадия

Фотосенс (1,0 *мг/кг*)- ФДТ 5 курсов

Срок наблюдения без рецидива

12 лет **(1994 – 2007 гг)**

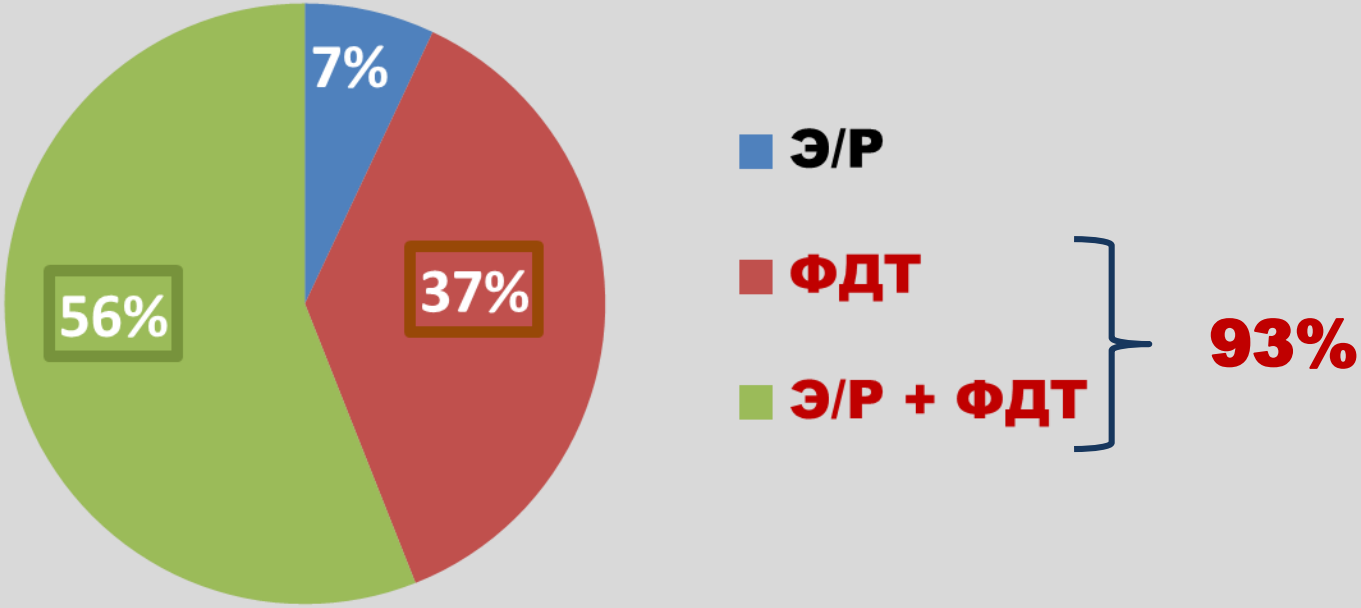
Полная регрессия опухоли



Эндоскопическое лечение при раннем раке пищевода *(N = 83)* и желудка *(N =100)*

Всего 183 опухоли (Соколов В.В. и соавт. 2017)

Ранний рак желудка *(N = 100)*



Результаты:

Эндохирургия без **ФДТ** *(до 2см)* — Полная регрессия – **100%**

Эндохирургия *(остат. опух)* → **ФДТ** — Полная регрессия – **86%**

При опухоли до 2см (**Эндохир.+ФДТ**) — Полная регрессия - **100%**

Б-я Л., ж, 83 - 90 лет

Диагноз: Рак желудкаI ст. (T1NxMo), Тип IIc

Гистология: перстневидно-клеточный рак

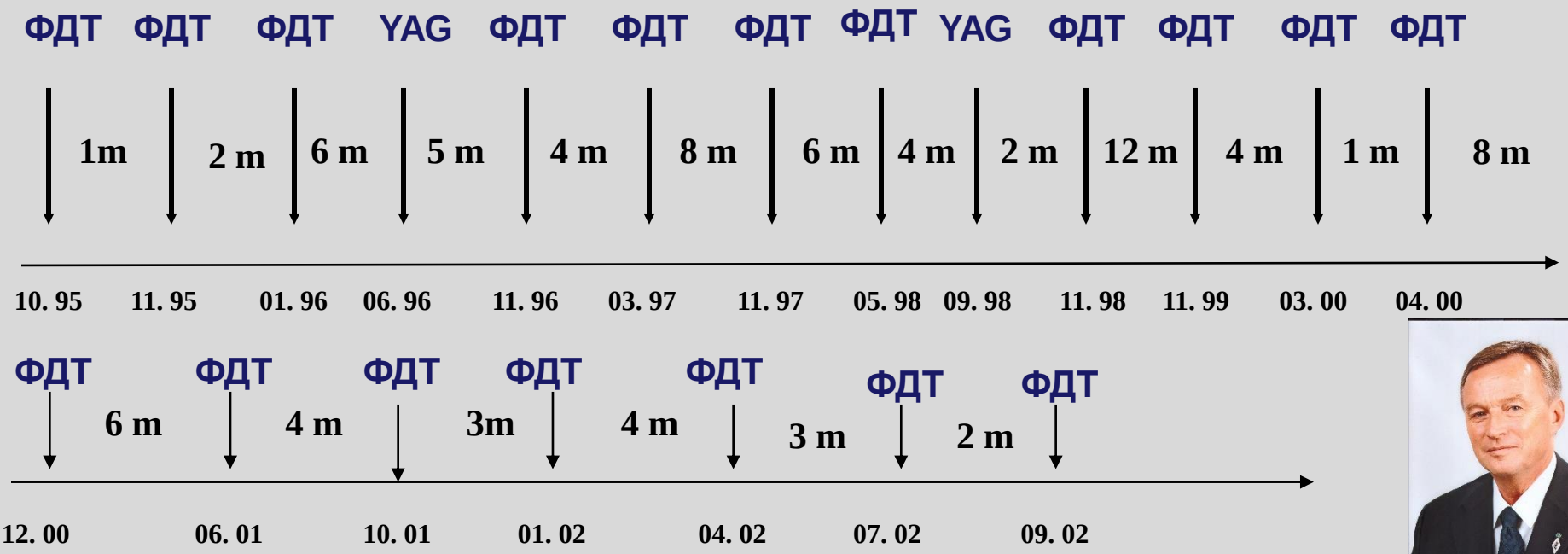
Лечение: **Многокурсовая ФДТ (18 курсов)** + Nd:YAG (2 курса)

Результат:

Частичная регрессия, стабилизация опухолевого процесса

Срок наблюдения: **7 лет. Без МТС (КТ+УЗИ)**



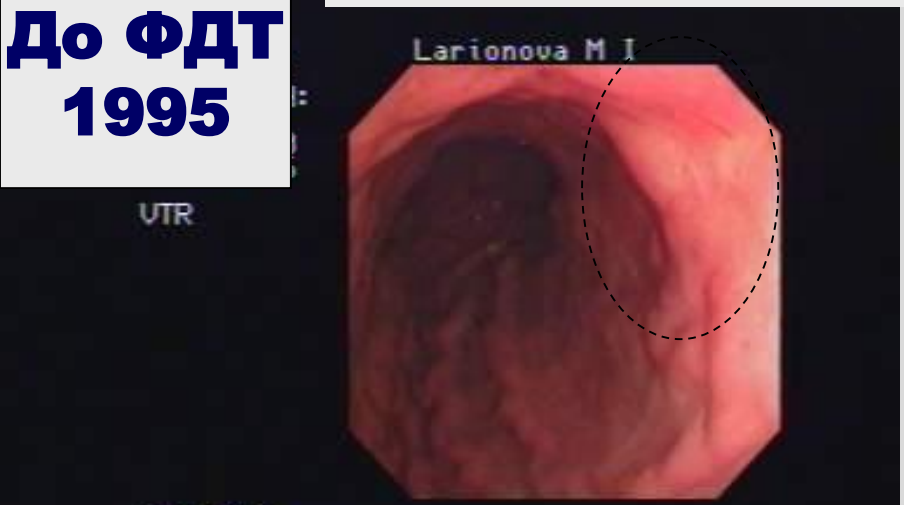


Б-я Л., ж, 83-90 лет

Мк ФДТ (№18) (Фотогем+Аласенс)

YAG лазер

До ФДТ 1995

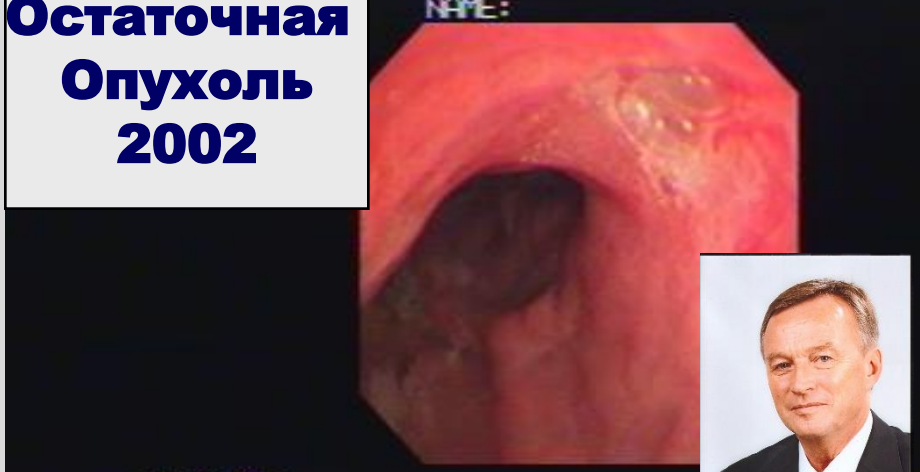




Этап мк ФДТ



Остаточная Опухоль 2002





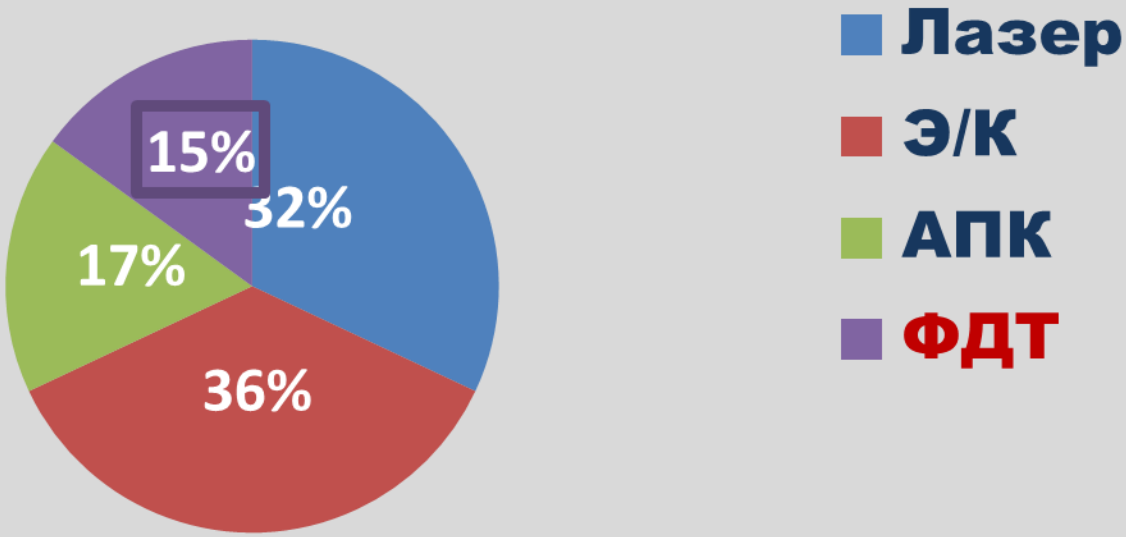
Эндоскопическое лечение при стенозирующем раке пищевода, желудка и БДС

(Соколов В.В., Павлов П.В. и соавт. 2015)

Реканализация без стентирования

(N = 60)

(1987-2011)



Результат:

Реканализация и устранение дисфагии у 95% больных

ФДТ имеет преимущество при протяженном (более 8-10см) и максимально выраженном (до 3-4мм) стенозе



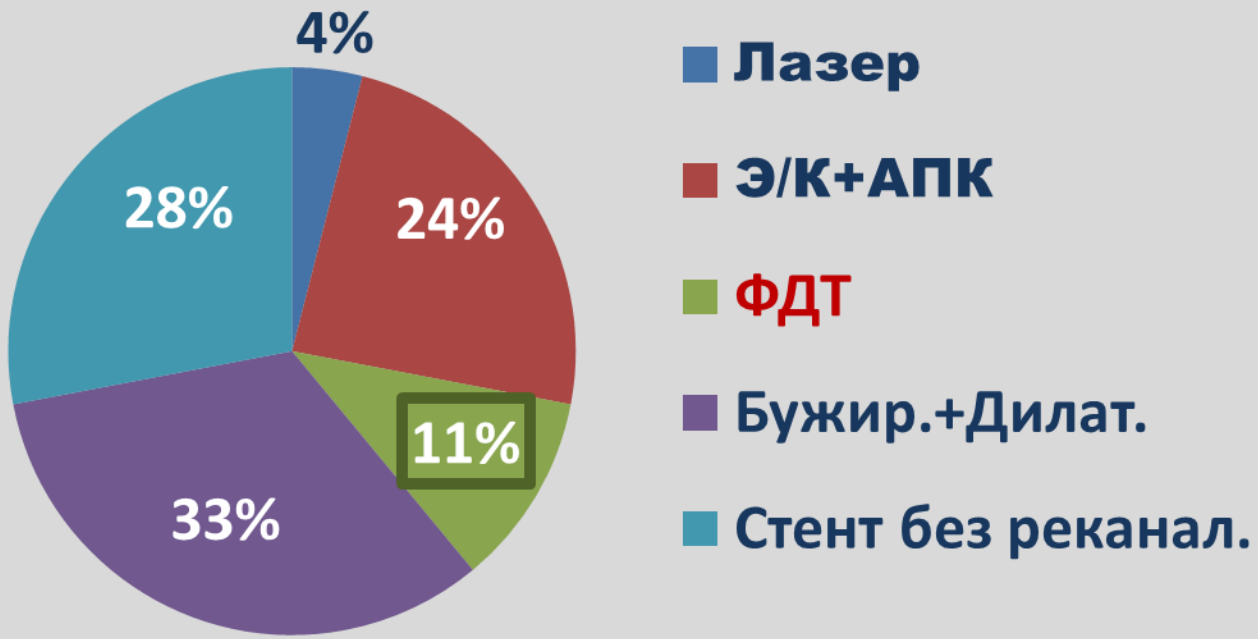
Эндоскопическое лечение при стенозирующем раке пищевода, желудка и БДС

(Соколов В.В., Павлов П.В. и соавт. 2015)

Реканализация и стентирование

(N = 380)

(2000-2011)



У 59 б-х (**15%**) проведена **многокурсовая ФДТ через стент**.
30-дневная летальность – **4%**, максимальный срок жизни - **23** мес.

Б-й Г., м., 68 лет

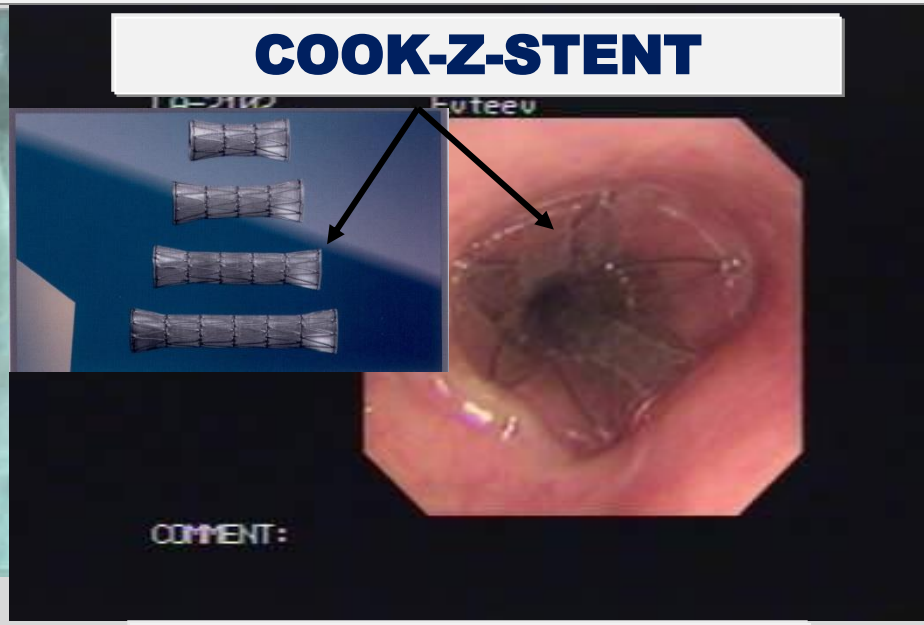
Диагноз: Плоскоклеточный рак пищевода. Стадия IV

До лечения (12.2000)





COOK-Z-STENT



ФДТ-реканализация



Стент Дюмона (трахея)



ФДТ *(№ 8)* **через стент**

Продолжительность жизни - **23** мес

З А К Л Ю Ч Е Н И Е

- **Сфера применения метода фотодинамической терапии активно расширяется, совершенствуются методики, повышается эффективность, отмечается тенденция к сочетанному применению ФДТ с другими методами лечения**

- **Сегодня ФДТ является общепризнанным методом лечения в онкологии и имеет потенциальные возможности для дальнейшего совершенствования**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ









