

Л.В. Иванова, А.А. Шмидт,
М.Т. Алиева, М.А. Джигкаев

Анализ применения фотодинамической терапии вирус-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии in situ в условиях многопрофильного стационара

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведено комплексное исследование с целью оптимизации параметров фотодинамического воздействия радахлорина у пациенток, страдающих опухолевой и предопухолевой патологией шейки матки. В исследование включены 37 пациенток с диагностированным вирус-ассоциированным злокачественным новообразованием шейки матки in situ. Во время проведения фотодинамической терапии использовался препарат группы хлоринов 2-го поколения «Радахлорин» 0,35% 10 мл/фл, который вводился внутривенно в дозе 1 мл/кг массы тела за 2–3 ч до облучения. Показано, что радахлорин хорошо накапливается в очагах злокачественной опухоли и тяжелой интраэпителиальной неоплазии. Максимум накопления препарата отмечается через 30 мин и сохраняется около 15 мин, а затем постепенно снижается. Для определения оптимальной световой дозы при облучении проведено цитологическое исследование мазков отпечатков с биопсийного материала после светового воздействия в различных световых дозах. Минимальная световая доза, необходимая для активации каскада фотохимических реакций, составляет 150 Дж/см², оптимальная – 300 Дж/см². Наиболее эффективным режимом фотодинамической терапии с применением радахлорина для лечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки является доза лазерного облучения 250 Дж/см² при продолжительности суммарного времени облучения 30–45 мин (по 9–10 мин на световое пятно). Установлено, что фотодинамическая терапия является методикой выбора при лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека преинвазивного рака шейки матки, оказывая выраженный противоопухолевый и противовирусный эффект.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия in situ, рак шейки матки, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, радахлорин, органосохраняющее лечение.

Введение. В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщин и занимает четвертое место в мире по частоте возникновения злокачественных новообразований и первое среди всех онкологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2012 г. было зарегистрировано 528000 новых случаев и 266000 случаев смерти от РШМ. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число смертей от цервикального рака возрастет в 2030-м году до 435 тыс. [5, 11]. В России заболеваемость РШМ за последние 10 лет увеличилась с 15,1 до 20,02 на 100 тыс. населения [2, 8, 14]. В то же время этот рак является одним из наиболее предотвратимых видов рака ввиду визуализации обнаруженных при осмотре изменений шейки матки, медленного прогрессирования заболевания, а также своевременного применения эффективных методов лечения [13].

Эпидемиологические и молекулярно-биологические исследования подтвердили, что более 95% цервикального рака ассоциировано с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [4].

Известно, что развитию РШМ предшествуют такие фоновые процессы, как цервикальные интраэпителиальные неоплазии всех степеней и рак in situ, которые могут длиться от 5 до 20 лет, но в редких случаях до 1–3 лет [10, 15].

Таким образом, увеличение заболеваемости РШМ, тенденция к омоложению болезни, доказанная этиологическая роль ВПЧ в цервикальном канцерогенезе, наличие предшествующих РШМ длительно текущих фоновых и преинвазивных заболеваний свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и поиска новых, патогенетически обоснованных, органосохраняющих методик лечения на стадии предракового заболевания с целью профилактики РШМ и сохранения репродуктивного потенциала женщины.

Одной из таких методик лечения, основанной на использовании последних достижений медицинских технологий в области химии, биологии и квантовой физики, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [3, 6]. Эта методика основана на деструкции опухолевых клеток в результате возникновения фотохимических реакций при взаимодействии фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухоли, и лазерного излучения определенной длины волны.

Цитотоксический эффект на опухолевые клетки и модифицирующее действие на их плазматические мембраны основано на способности фотосенсибилизатора генерировать токсичный синглетный кислород и другие свободные радикалы при воздействии света с длиной волны, соответствующей одному из пиков поглощения препарата [7]. Такой же механизм действия лежит и в основе противовирусного эффекта ФДТ, когда в результате фототоксического действия разрушаются инфицированные ВПЧ-клетки до базальных и парабазальных слоев, где происходит репликация вируса [16].

Таким образом, ФДТ является перспективной органосохраняющей методикой лечения, с одновременным противоопухолевым и противовирусным эффектом, которая требует дальнейшего изучения для увеличения возможностей применения и эффективности в онкогинекологии.

Цель исследования. Оценить эффективность фотодинамической терапии у больных, страдающих вирус-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией *in situ*.

Материалы и методы. В рамках исследования в системе оказания высокотехнологичной медицинской помощи в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с декабря 2015 по апрель 2018 г. было пролечено 37 пациенток с диагностированным вирус-ассоциированным злокачественным новообразованием шейки матки *in situ*. Возраст пациенток составлял от 21 года до 59 лет (средний возраст – 34,6 лет). Комплексное клиническое обследование для подготовки к ФДТ включало расширенную кольпоскопию, верификацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ и абсолютных патогенов с использованием молекулярно-биологической детекции – полимеразной цепной реакции (ПЦР), микроскопическое исследование мазка из влагалища и цервикального канала, цитологическое исследование. Всем пациенткам, не имевшим гистологического заключения, до начала проведения ФДТ выполнялась радиоволновая биопсия шейки матки.

Критерии включения – подтвержденное с помощью цитологического или морфологического исследования заключение – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести (HSIL) или *carcinoma in situ*; наличие ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска.

Критерии исключения – беременность, острые воспалительные заболевания органов малого таза, инвазивный РШМ и другие злокачественные новообразования женских половых органов и молочных желез.

Больным проводилась ФДТ с использованием фотосенсибилизатора второго поколения из группы хлоринов «Радахлорин» 0,35% 10 мл/фл. Дозировку фотосенсибилизатора, который вводили внутривенно за 2,5–3 ч до сеанса ФДТ, рассчитывали исходя из массы тела (1 мг/кг). В качестве источника светового

излучения применяли лазерный диодный аппарат «Лахта Милон» с длиной волны 662 ± 3 нм и мощностью излучения до 2 Вт. ФДТ цервикального канала проводили в импульсном режиме с использованием гибкого кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной от 1 до 4 см, дающим матрицу света 360° . Время облучения составляло от 5 до 15 мин в дозе 250 Дж/см². Облучение влагалищной части шейки матки выполнялось в непрерывном режиме через кварцевый световод с применением макролинзы со световым пятном диаметром 1,5–2 см. Время облучения составляло от 25 до 40 мин, в дозе 300–350 Дж/см².

Далее проводилось динамическое наблюдение через 10 и 30 дней, 3, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения, которое включало цервикальный скрининг, выполнение расширенной кольпоскопии, ВПЧ-тестирование.

Результаты и их обсуждение. По данным ВПЧ-тестирования самым распространенным оказался 16-й тип ДНК ВПЧ, который был выявлен в 45,9% случаев. На втором месте по частоте распространенности был 18-й тип (8,1%), остальные встречались гораздо реже: 31-й, 35-й, 45-й, 51-й, 56-й в 2,7% случаев. При исследовании инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (ИППП), были выявлены уреaplазменная (21,6%) и хламидийная (16,2%) инфекции, бактериальный вагиноз/неспецифический вагинит отмечен в 100%. При сборе анамнеза доля курящих женщин составила 18,9%, что является одним из факторов риска развития РШМ [9].

Во время проведения сеанса ФДТ практически все пациентки отмечали местную реакцию в виде боли в месте облучаемого очага, причем болевой синдром проявлялся во время воздействия излучения на влагалищную часть шейки матки. С целью купирования болевого синдрома применялись нестероидные противовоспалительные средства и местная инфильтрационная анестезия 2% sol. lidocaini. Все пациентки в тот же день были выписаны в удовлетворительном состоянии с соблюдением светового режима в течение 48 ч.

После проведения сеанса ФДТ сначала в зоне облучения формировались отек и гиперемия, далее к моменту осмотра на 10-й день после лечения – некроз опухолевой ткани. Через 4–8 недель после завершения процессов эпителизации шейки матки оценивалась противоопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ. По результатам цервикального скрининга и ВПЧ-тестирования, полная эрадикация вируса была достигнута у 33 (89,1%) женщин, у 4 (10,8%) пациенток был проведен повторный курс ФДТ. В результате за весь период наблюдения у 36 (97,3%) женщин сохранился стойкий терапевтический эффект ФДТ, что подтверждается данными цитологического исследования и ВПЧ-тестирования. У одной (2,7%) пациентки спустя два года после проведенного лечения развился рецидив заболевания – CIN III. Ей был проведен третий курс ФДТ, после которого через 8 недель

результаты цитологического исследования соответствуют норме (NILM). В настоящее время пациентка находится в стадии динамического наблюдения.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ФДТ является методом выбора при лечении ВПЧ-ассоциированного преинвазивного рака шейки матки, поскольку обладает выраженным противоопухолевым и противовирусным эффектом, оказывая влияние на патогенетическое звено развития РШМ. ФДТ может быть рекомендована как альтернативная методика органосохраняющего лечения, не меняющая структурно-функциональных характеристик шейки матки, что играет важную роль в реализации репродуктивной функции. В то же время внедрение данной методики в клиническую практику может дать существенный экономический эффект, поскольку лечение проводится амбулаторно, не требует длительного пребывания в стационаре и применения анестезиологического пособия.

Литература

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов / Е.М. Аксель // Клин. лекции по онкогинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 12–19.
2. Комплексная борьба с раком шейки матки: краткое руководство // ВОЗ, 2010. – 278 с.
3. Рехвиашвили, С.А. Фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Рехвиашвили. – М., 2005. – 28 с.
4. Роговская, С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / С.И. Роговская, Е.В. Липова // Руководство для практикующих врачей. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
5. Сухих, Г.Т. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
6. Трушина, О.И. Фотодинамическая терапия вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.И. Трушина. – М., 2012. – 50 с.
7. Филоненко, Е.В. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика / Е.В. Филоненко. – М.: Агенство Море. – 2015. – № 1. – С. 28.
8. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. – 289 с.
9. Bosch, F.X., Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer / F.X. Bosch, N. Muñoz // Virus Research. – 2002. – Vol. 89 (2). – P. 183–190.
10. Bruni, L. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 202 (12). – P. 1789–1799.
11. Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
12. Hodgkinson, N. Cervical cancer cells (HeLa) response to photodynamic therapy using a zinc phthalocyanine photosensitizer / N. Hodgkinson [et al.] // J. Photochem. Photobiol. – 2017. – № 177. – P. 32–38.
13. Momenimovahed, Z. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world / Z. Momenimovahed, H. Salehiniya // Biomedical Research and Therapy. – 2017. – № 4 (12). – P. 1795–1811.
14. Torre, L.A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – An update / L.A. Torre [et al.] // Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 16–27.
15. Plummer, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis / M. Plummer // The Lancet. Global Health. – 2016. – Vol. 4 (9). – P. 609–616.
16. Park, Y-K, Park C-H. Clinical efficacy of photodynamic therapy / Y-K. Park, C-H. Park // Obstetrics & Gynecology Science. – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 479–488.

L.V. Ivanova, A.A. Shmidt, M.T. Alieva, M.A. Dzhigkaev

Analysis of the use of photodynamic therapy of virus-associated cervical intraepithelial neoplasia in situ in a multidisciplinary hospital

Abstract. A comprehensive study was conducted to optimize the photodynamic effects of radachlorine in patients suffering from neoplastic and precancerous cervical pathology. The study included 37 patients with a diagnosis of a virus-associated malignant neoplasm of the cervix in situ. During photodynamic therapy, a second-generation “Radachlorin” group of chlorins of 0.35% 10 ml / fl was used, which was administered intravenously at a dose of 1 ml / kg body weight 2–3 hours before irradiation. It is shown that radachlorin is well accumulated in the foci of a malignant tumor and severe intraepithelial neoplasia. The maximum accumulation of the drug is noted after 30 minutes and lasts about 15 minutes, and then gradually decreases. To determine the optimal light dose during irradiation, a cytological study of smears of imprints from the biopsy material after light exposure in various light doses was carried out. The minimum light dose needed to activate a cascade of photochemical reactions is 150 J/cm², the optimum is 300 J/cm².

The most effective mode of photodynamic therapy with the use of radachlorine for the treatment of dysplasia and pre-invasive cervical cancer is the dose of laser irradiation of 250 J/cm² with a duration of the total irradiation time of 30–45 min (9–10 min per light spot). It has been established that photodynamic therapy is the method of choice in the treatment of pre-invasive cervical cancer associated with the human papillomavirus, providing a pronounced antitumor and antiviral effect.

Key words: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia in situ, cervical cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, radachlorin, organ preservation treatment.

Контактный телефон: 8-921-941-15-94; e-mail: vmada-nio@mil.ru