

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_  
Р.А. Часнойть

13 ноября 2008 г.

Регистрационный № 079-0708

**ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ  
ТЕРАПИЯ С ФОТОЛОНОМ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук Ю.П. Истомин, д-р мед. наук, проф. Л.Б. Клюкина, канд. физ.-мат. наук В.Н. Чалов, мл. науч. сотр. Т.П. Лапцевич

Минск 2008

## Предпосылки к применению

Совокупность накопленных экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных позволяет утверждать, что рак шейки матки (РШМ) — первый выявленный тип рака, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), профилактика которого базируется на своевременном распознавании и лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН). Это способствует значительной экономии средств, затрачиваемых в дальнейшем на лечение больных РШМ.

Многообразие используемых сегодня способов лечения ЦИН (диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация, ножевая, лазерная, электрическая и радиоволновая эксцизии) ставят перед гинекологом проблему выбора оптимального метода, основанного на данных клинических, кольпоскопических и морфологических исследований, с учетом возраста пациентки, состояния ее менструальной и генеративной функций, показаний и противопоказаний, эффективности и атравматичности.

Недостатками методов диатермокоагуляции, криодеструкции и лазерной вапоризации являются кровотечения, образование грубых посткоагуляционных рубцов со стенозами и стриктурами цервикального канала, болевой синдром, травматизация подлежащих тканей, необходимость проведения повторных процедур для достижения полного эффекта, лимфорей, образование телеангиоэктазий и субэпителиальных гематом, что приводит к развитию синдрома коагулированной шейки матки и требует последующего лечения. При локализации ЦИН в цервикальном канале эти виды лечения являются неэффективными, а при их применении происходит выделение ВПЧ с дымом, что требует соблюдения врачами мер предосторожности.

Хирургические методы лечения (ножевая, лазерная, электрическая и радиоволновая эксцизии) также характеризуются значительной травматизацией шейки матки, кровотечениями, длительными сроками заживления, формированием выраженных рубцов, сужением цервикального канала, вероятностью преждевременных родов из-за разрыва плодных оболочек, высоким процентом рецидивов.

Помимо этого, ни один из данных методов лечения не приводит к полному излечению от папилломавирусной инфекции. Локальное воздействие не избавляет пациенток от ВПЧ из-за значительного числа мультифокальных поражений и наличия скрытого компонента, что обуславливает наступление рецидива заболевания.

В инструкции по применению освещен метод лечения больных ЦИН II-III с помощью фотодинамической терапии (ФДТ) с фотолоном, позволяющий получать 96% полную излеченность.

Метод ФДТ включает в себя 2 этапа. На первом — внутривенно вводят фотосенсибилизатор (фотолон), который избирательно накапливается в патологических тканях шейки матки. На втором этапе осуществляют облучение данной области оптическим излучением низкоинтенсивного лазера, длина волны которого соответствует пику поглощения

фотосенсибилизатора. При облучении цитотоксичность фотосенсибилизатора многократно возрастает, что приводит к образованию некроза тканей в облученной зоне.

Метод ФДТ отличается от традиционных способов лечения:

- отсутствием выраженных побочных реакций;
- сочетанием в одной процедуре диагностики и терапии;
- короткими сроками протекания репаративных процессов;
- отсутствием формирования рубцовой ткани;
- сохранением анатомической целостности шейки матки и архитектоники цервикального канала, менструальной и репродуктивной функций, что важно для женщин, планирующих роды;
- возможностью проведения повторных курсов фотооблучения.

Простота выполнения и эффективность ФДТ с фотолоном определяют целесообразность его использования в практическом здравоохранении при лечении больных ЦИН в Республике Беларусь.

Инструкция по применению предназначена для врачей-гинекологов поликлинического и стационарного профиля, обеспечивающих оказание помощи больным цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, а также для врачей-слушателей курсов последипломной подготовки и усовершенствования.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Лазерный флуоресцентный спектральный анализатор ЛЭСА 6 (Биоспек, Москва), предназначенный для контроля содержания фотосенсибилизатора в тканях до и после фотодинамической терапии.

Лазерная установка ЛД 680-2000 (Биоспек, Москва) или УП «ЛЭМТ» и «Аксикон» (Минск) с длиной волны излучения 660 нм для фотодинамической терапии.

Комплект оптоволоконных катетеров для поверхностного и внутрисполостного облучения (ООО Полироник, Москва).

Кольпоскоп ЭКС-1 (ЭКОМП, Могилев) с возможностью визуализации флуоресценции, предназначенный для диагностики дисплазии и контроля за качеством фотодинамической терапии.

Лекарственное средство — фотосенсибилизатор фотолон, производства РУП «Белмедпрепараты» (Минск). Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство. Препарат представляет собой комплекс тринатриевых солей хлорина  $e_6$  и его производных с поливинилпирролидоном низкомолекулярным медицинским. В фотолоне молекулы хлорина  $e_6$  включены в гидрофобные полимерные ячейки поливинилпирролидона, при этом исключается процесс ассоциации молекул хлорина  $e_6$  в водном растворе, поливинилпирролидон обеспечивает транспортную функцию и стабилизацию хлорина.

Фотолон представляет собой лиофилизированную сухую пористую массу зеленовато-черного цвета, допускается фиолетовый оттенок.

Выпускается в виде лиофильно высушенного порошка по 0,025 г во флаконах вместимостью 20 мл; по 0,05 и 0,1 г в стеклянных бутылках для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов вместимостью 50 и 100 мл, соответственно.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь и Министерством здравоохранения Российской Федерации фотолон зарегистрирован, разрешен к клиническому применению (рег. № 0106886 от 01.06.2001 г.).

*Условия хранения.* Список Б. Препарат следует хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше +10 °С. *Срок годности* — 2 года.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Пациентки с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями II–III степени.

Наличие морфологической верификации.

Возраст больной старше 18 лет.

Общий статус пациентки должен соответствовать 80–100% по шкале Карновского.

Способность пациентки выполнять предписания врача.

Наличие письменного согласия больной.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Индивидуальная непереносимость препарата.

Рак шейки матки.

Стеноз цервикального канала.

Беременность и период лактации. ФДТ проводится в I фазу менструального цикла, что позволяет исключить наличие беременности.

Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Почечная, печеночная или сердечная недостаточность II степени и более.

Правовая недееспособность или другие обстоятельства, вследствие которых пациентка не способна понять сущность, объем и возможные последствия лечения.

### **Объем обследования больных**

Клиническое обследование: анализ общего состояния пациентки, объективный статус, определение температуры тела и частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, регистрация артериального давления.

ЭКГ.

Общий анализ крови.

Биохимический анализ.

Общий анализ.

Анализ крови на глюкозу.

Анализ крови на группу и резус-фактор.

Анализ крови на RW.

Обзорная и расширенная кольпоскопия, проба Шиллера.

Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала.

Гистологическое исследование биоптатов шейки матки.

Бактериологическое и бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала.

ДНК-диагностика методом полимеразной цепной реакции на наличие ВПЧ из шейки матки и цервикального канала.

### **Алгоритм цитологического обследования больных ЦИН**

Алгоритм обследования женщин с предполагаемыми клинически диспластическими изменениями эпителия шейки матки включает проведение цитологического исследования мазков со слизистой оболочки шейки матки и цервикального канала.

До проведения сеанса ФДТ диагноз дисплазии эпителия шейки матки должен быть доказан гистологическим и цитологическим методом. Цитологические препараты используются в дальнейшем для сравнительной оценки цитограмм при динамическом наблюдении в сроки 1; 3; 6, 12, 18 и 24 месяца после ФДТ, при этом берутся контрольные мазки из шейки и цервикального канала.

Взятие цитологического материала производится до бимануального исследования, пробы с уксусной кислотой, пробы Шиллера и кольпоскопии.

Инструменты для взятия цитологического материала должны быть стерильными и сухими, так как вода, дезинфицирующие жидкости и формалин вызывают разрушение клеточных элементов.

Материал для цитологического исследования с поверхности шейки матки предпочтительно брать с помощью cervix brush, а из цервикального канала и трансформационной зоны лучше использовать специальные щеточки (cyto-brush). Полученный клеточный материал переносится на сухое обезжиренное предметное стекло толщиной 2 мм. Как правило, цитологический материал распределяется на 4 предметных стеклах (по 2 мазка из шейки и цервикального канала). В случаях, когда патологический очаг обширный или имеется несколько участков измененной слизистой оболочки, следует использовать большее количество предметных стекол, чтобы приготовить тонкие мазки, равномерно распределяя материал, и четко их маркировать.

Цитологические препараты в течение 30–40 мин подсушивают на воздухе, затем с направлением доставляют в цитологическую лабораторию (не позднее 1–2 дней после взятия мазка). В направлении указываются следующие сведения: фамилия, имя, отчество, возраст, клинический диагноз, откуда взят мазок (мазки), название лечебного учреждения, направившего цитологический материал.

В соответствии с системой Бетесда изменения эпителия, соответствующие CIN II, CIN II–III, CIN III относят к высокой степени интраэпителиального поражения и обозначают как HSIL.

Цитологический диагноз умеренной степени дисплазии эпителия шейки матки (CIN II) основывается на обнаружении групп и изолированно

лежащих клеток парабазального и промежуточного слоев плоского эпителия с признаками дискарриоза. При тяжелой степени дисплазии (CIN III) в цитограмме преобладают парабазальные и базальные клетки с умеренно полиморфными, гипертрофированными и гиперхромными ядрами, нередко митозы.

Сравнительная оценка цитограмм до сеанса ФДТ и в различные сроки после лечения дает возможность выявить характер изменений клеток плоского и цервикального эпителия в участках дисплазии и вне зоны диспластических процессов.

При изучении мазков, взятых в ходе динамического наблюдения за женщинами после сеанса ФДТ, цитолог должен обратить внимание на наличие в клеточных элементах признаков терапевтического патоморфоза и отразить это в своем заключении.

К признакам терапевтического патоморфоза относятся: увеличение размеров клеток плоского, цервикального и метаплазированного эпителия, изменение формы клеток призматического эпителия (приобретают шаровидную, уплощенную форму, с обильной гомогенной или слабо вакуолизированной цитоплазмой), гипертрофия и умеренный полиморфизм ядер, неровный контур ядерной оболочки, хроматин мелкозернистый (при нарастании дистрофии клеток – волокнистый, тяжистый), наличие ядрышек, иногда увеличенных и множественных, одиночных многоядерных клеток.

Если в контрольных мазках цитолог обнаруживает клетки диспластически измененного эпителия, то следует отметить, сохранены они или имеют признаки терапевтического патоморфоза. В случае сохраненных клеток дисплазированного эпителия в контрольных мазках гинеколог определяет тактику дальнейшего ведения больной с учетом данных клинического обследования (выполнение биопсии, проведение повторного сеанса ФДТ, наблюдение).

В ближайшие сроки после ФДТ (1–6 мес.) в цитологических препаратах в 45–47% случаев выявляется эпителий с признаками терапевтического патоморфоза.

В более отдаленные сроки (спустя 1–2 года) у большинства этих женщин цитограммы содержат скопления клеток плоского и цервикального эпителия без особенностей (85%).

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

### *Введение препарата*

Раствор фотолонa готовят *ex tempore*. Препарат применяют в диапазоне доз 2,0–2,5 мг на кг массы тела больного. Рассчитанную дозу фотолонa растворяют в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в вену, капельно, в течение 30 мин. Сеанс локального облучения ЦИН проводят через 3–4 часа после введения препарата (вводят в затемненном помещении).

### *Контроль накопления фотолонa в тканях*

Флуоресцентная диагностика уровней накопления фотолон перед сеансом ФДТ осуществляется в зоне дисплазии с помощью компьютеризированного лазерного флуоресцентного анализатора ЛЭСА 6. Для этого дистальный (диагностический) конец катетера приставляют к зоне поражения и нормальным тканям шейки матки в нескольких точках и осуществляют регистрацию интенсивности на длине волны, соответствующей максимуму флуоресценции.

#### *Определение зоны облучения*

Непосредственно перед проведением ФДТ осуществляют оценку формы и размера пораженной области. Для этого проводят кольпоскопическое исследование с использованием специализированного аппаратного комплекса для визуализации флуоресценции шейки матки. Фотолон избирательно накапливается в зоне дисплазии, что позволяет выявлять невидимые глазом в обычном свете патологические очаги. Аппаратный комплекс включает в себя: кольпоскоп, компьютер с устройством для видеозахвата и специализированное программное обеспечение. Кольпоскоп оснащен видеоадаптером, цветной видеокамерой для регистрации изображения в белом свете, высокочувствительной видеокамерой для регистрации флуоресцентных изображений и светодиодным источником возбуждения флуоресценции. Анализ флуоресцентных видеоизображений осуществляется их сравнением с видеоизображениями, полученными цветной камерой в белом свете. Зоны дисплазии, как правило, имеют более высокую интенсивность флуоресценции, чем здоровые ткани.

#### *Сеанс фотодинамической терапии*

Сеанс ФДТ проводится однократно с применением лазерной установки «ЛД680-2000» (БИОСПЕК, Москва) или УП «ЛЭМТ» и «Аксикон» (Минск) с длиной волны излучения 660 нм. Независимо от локализации патологического процесса и результатов цитологического и гистологического исследований облучению подвергается как влагалищная часть шейки матки, так и цервикальный канал. Облучение проводят в два этапа. Вначале осуществляют поверхностное облучение влагалищной части шейки матки с применением оптоволоконного катетера с микролинзой, обладающего гомогенным распределением излучения по световому пятну. Для того чтобы избежать непосредственного контакта катетера с тканями влагалища, его помещают до начала ФДТ в специальную стерильную насадку.

Количество и размер полей облучения определяют в зависимости от объема и формы пораженной области. В случае, если размер области дисплазии не превышает в любом измерении 3 см, облучение влагалищной части шейки матки осуществляется одним полем диаметром до 4 см. При этом границы поля лазерного облучения должны покрывать область дисплазии с запасом минимум 0,5 см. Если размеры зоны дисплазии превышают 3 см, облучение поверхности шейки матки осуществляют четырьмя полями диаметром 2–3 см так, чтобы обеспечить равномерное

облучение всей поверхности шейки матки, с обязательным перекрытием края каждого предыдущего поля облучения. Плотность энергии облучения (доза) составляет  $100 \text{ Дж/см}^2$  при плотности мощности облучения не более  $0,2 \text{ Вт/см}^2$ . Превышать указанную плотность мощности не рекомендуется, так как это может вызвать появление болезненных ощущений у пациентки.

После облучения влагалищной части шейки матки качество ФДТ контролируют по степени фотовыгорания фотолонна путем оценки кольпоскопических флуоресцентных изображений, зарегистрированных непосредственно после облучения последнего поля. Облученная зона выглядит значительно темнее, чем интактные ткани. В случае, если при флуоресцентной кольпоскопии облученная зона не совпадает полностью с ранее определенной зоной дисплазии, то допускается выполнение дополнительного облучения, вызывающих сомнение областей в дозе  $50 \text{ Дж/см}^2$ .

На втором этапе осуществляют внутривлагалищное облучение цервикального канала по всей его длине с помощью катетера с цилиндрическим диффузором. Длину диффузора выбирают индивидуально для каждой пациентки по результатам предварительного измерения длины канала маточным зондом. Как правило, длина диффузора лежит в пределах  $1,5\text{--}3 \text{ см}$ . Чтобы избежать непосредственного контакта катетера с тканями цервикального канала, дистальный конец катетера перед введением в цервикальный канал помещают в одноразовую стерильную насадку.

Энергия облучения цервикального канала составляет  $100 \text{ Дж}$  на  $1 \text{ см}$  длины диффузора. Мощность лазерного излучения устанавливают из расчета не более  $0,17 \text{ Вт}$  на  $1 \text{ см}$  длины диффузора. Как правило, пациентки без труда переносят облучение в указанном режиме. В некоторых случаях возможны жалобы на сильные тянущие боли в низу живота, тошноту, позывы на рвоту. В таких случаях допускается снижение мощности лазерного излучения в два раза (до  $0,08 \text{ Вт/см}$  длины диффузора) при соответственном увеличении в два раза времени облучения.

Во всех наблюдениях уже через несколько минут после начала ФДТ отмечается появление отека и гиперемии в зоне светового воздействия с нарастанием к концу сеанса лечения. За счет набухания участков пораженного эпителия визуально определяется четкое отграничение этих тканей от окружающих нормальных, которые также претерпевают изменения в виде незначительной гиперемии и отека. Через сутки после лечения некротические изменения и количество очаговых внутрислизистых кровоизлияний в зоне фотодинамического воздействия значительно нарастают.

На протяжении следующей недели происходит постепенное формирование некротического струпа, в цервикальном канале отмечается образование фибриновых пленок, частично закрывающих просвет шеечного канала. Реализация полного эффекта в виде нарастающего некроза обычно наступает к концу первой недели после лечения.

Через 2,5–3 недели происходит постепенное очищение зоны светового воздействия на шейке матки от некроза с четко визуализируемой границей между неизмененным и облученным эпителием. Завершение процессов эпителизации наступает к 5–6 неделе после лечения.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Основными побочными действиями, возникающими при фотодинамической терапии с использованием фотолона, являются повышение температуры тела и боли в зоне облучения, которые купируются введением анальгетиков. Возможно повышение артериального давления у лиц, с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Фотолон при введении в терапевтических дозах обладает слабо выраженной системной фототоксичностью. В первую неделю после введения препарата при нарушении светового режима у больных могут развиваться гиперемия и отек открытых поверхностей (без пигментации). В период лечения фотолоном необходимо избегать солнечного и УФ-облучения. Пациент должен быть проинструктирован о необходимости строгого соблюдения светового режима (исключается облучение прямым солнечным светом, просмотр телевизионных программ и т.д.).

Рекомендуется осуществлять контроль содержания фотолона в коже пациенток с помощью спектрально-флуоресцентного анализатора на 2–3-и сутки после введения фотолона.

Назначение антиоксидантов (витамины А, Е, С; Селенобел), препаратов полиненасыщенных жирных кислот (Биен) способствует ранней эпителизации раневого дефекта, усилению роста соединительной ткани, снижению выраженности болевого синдрома. Не допускается одновременно с фотолоном назначать препараты с известной фотосенсибилизирующей активностью (антибиотики тетрациклинового и фторхинолонового ряда).

#### **Контроль над состоянием больных после ФДТ**

Контроль над состоянием больных ЦИНН II–III степени и эффективностью данного метода лечения выполняется в течение года и включает в себя:

- бактериологическое и бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала (каждые 6 мес.);
- ДНК-диагностику методом полимеразной цепной реакции на наличие ВПЧ из шейки матки и цервикального канала (1 раз в год);
- обзорную и расширенную кольпоскопия, пробу Шиллера (каждые 3 мес.);
- онкоцитологическое исследование мазков по Паппенгейму с поверхности шейки матки и цервикального канала (каждые 3 мес.);
- гистологическое исследование биоптатов шейки матки (через 12 мес.).

При подозрении возврата болезни больная госпитализируется для дообследования и решения вопроса о повторном лечении.