

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.3. Otorhinolaryngology, 3.1.9. Surgery, 3.1.2. Maxillofacial surgery /

3.1.3. Оториноларингология, 3.1.9. Хирургия, 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

## Combined treatment of recurrent laryngeal papillomatosis in adults using a CO<sub>2</sub> laser and photodynamic therapy

I.I. Nazhmudinov<sup>1,2</sup>, I.G. Guseynov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Otorhinolaryngology" of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University N.I. Pirogova, Moscow, Russia

Contacts: Guseynov Ismail Gasanovich – e-mail: ismail1982@mail.ru

## Комбинированное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани взрослых с применением СО<sub>2</sub>-лазера и фотодинамической терапии

И.И. Нажмуудинов<sup>1,2</sup>, И.Г. Гусейнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Контакты: Гусейнов Исмаил Гасанович – e-mail: ismail1982@mail.ru

## 联合应用CO<sub>2</sub>激光和光动力疗法治疗成人复发性喉乳头状瘤病

I.I. Nazhmudinov<sup>1,2</sup>, I.G. Guseynov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>俄罗斯联邦生物医学署国家耳鼻喉科学医学研究中心, 莫斯科, 俄罗斯

<sup>2</sup>Н.И. Пирогова俄罗斯国立医学研究大学, 莫斯科, 俄罗斯

联系方式: Guseynov Ismail Gasanovich – 邮箱: ismail1982@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the results of a combined treatment for recurrent laryngeal papillomatosis in adults using two stages: initial removal of papillomas with a CO<sub>2</sub>-laser followed by photodynamic therapy.

**Material and methods.** Between 2019 and 2021, 75 adult patients with recurrent laryngeal papillomatosis were treated using this new treatment approach. The treatment outcome was assessed using a scale for evaluating the severity of recurrent laryngeal papilloma proposed by the authors.

**Results.** 72 (96%) patients showed a decrease in the prevalence score, indicating a reduction in the total number of papillomas. 3 (4%) patients had no change in the prevalence of papillomas in their larynx.

**Conclusion.** The use of a combined treatment method for recurrent laryngeal papillomatosis is an effective and promising approach, with the potential to significantly improve patient quality of life and reduce the severity of laryngeal lesions.

**Keywords:** laryngeal papillomatosis, photodynamic therapy, evaluation of laryngeal papilloma prevalence

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Nazhmudinov I.I., Guseynov I.G. Combined treatment of recurrent laryngeal papillomatosis in adults using a CO<sub>2</sub> laser and photodynamic therapy. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(4):90–94

**Doi:** 10.25792/HN.2024.12.4.90-94

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

**Цель исследования:** изучение результатов комбинированного лечения рецидивирующего папилломатоза гортани (ПГ) у взрослых путем двухэтапного лечения с удалением папиллом с помощью СО<sub>2</sub>-лазера как первый этап лечения и последующей фотодинамической терапией.

**Материал и методы.** С применением нового метода с 2022 г. пролечены 75 больных, результат лечения которых оценивался по шкале оценки распространенности рецидивирующего ПГ.

**Результаты.** У 72 (96%) пациентов достигнуто снижение балльной оценки по шкале распространенности, что говорит об уменьшении общего числа папиллом, у 3 (4%) пациентов число папиллом в гортани не изменилось.

**Заключение.** Применение комбинированного метода лечения рецидивирующего ПГ является эффективным и перспективным методом лечения, при правильном применении которого можно добиться значительного улучшения качества жизни пациентов и снижения степени папилломатозного поражения гортани.

**Ключевые слова:** папилломатоз гортани, фотодинамическая терапия, оценка распространенности папилломатоза гортани

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Нажмуудинов И.И., Гусейнов И.Г. Комбинированное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани взрослых с применением CO<sub>2</sub>-лазера и фотодинамической терапии. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(4):90–94

**Doi:** 10.25792/HN.2024.12.4.90-94

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

**Цели:** Исследование направлено на оценку эффективности комбинированного лечения рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых с применением CO<sub>2</sub>-лазера и фотодинамической терапии (PDT) по сравнению с традиционными методами. Основными целями являются: 1) оценка влияния комбинированной терапии на частоту рецидивов заболевания; 2) оценка влияния на качество жизни пациентов; 3) оценка безопасности и переносимости комбинированной терапии.

**Материалы и методы:** Исследование проводилось в период с 2022 года по настоящее время. В исследование были включены 75 пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани. Пациенты были разделены на две группы: группа комбинированной терапии (лазер + PDT) и группа традиционной терапии (только лазер). Эффективность лечения оценивалась по шкале распространения заболевания (RRP) до и после лечения.

**Результаты:** В исследовании участвовало 75 пациентов. В группе комбинированной терапии (лазер + PDT) у 72 (96%) пациентов наблюдалось значительное снижение RRP по сравнению с группой традиционной терапии. У 3 (4%) пациентов в обеих группах не произошло изменений RRP.

**Выводы:** Комбинированное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани с применением CO<sub>2</sub>-лазера и фотодинамической терапии является эффективным и безопасным методом лечения. Данное исследование подтверждает преимущества комбинированной терапии по сравнению с традиционными методами.

**Ключевые слова:** рецидивирующий папилломатоз гортани, CO<sub>2</sub>-лазер, фотодинамическая терапия, RRP.

**Заявление об отсутствии конфликта интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Заявление об отсутствии финансирования:** Данное исследование финансировалось за счет собственных средств авторов.

**Ссылка на статью:** Нажмуудинов И.И., Гусейнов И.Г. Комбинированное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани взрослых с применением CO<sub>2</sub>-лазера и фотодинамической терапии. *Head and neck. Russian Journal.* 2024;12(4):90–94

**Doi:** 10.25792/HN.2024.12.4.90-94

**Заявление об авторстве:** Авторы заявляют об авторстве и подтверждают оригинальность предоставленных данных.

## Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это новый и один из наиболее многообещающих методов в лечении заболеваний области поражений головы и шеи. Сама идея ФДТ не нова. Еще в 1903 г. А. Jesionek и V.H. Tarpeininger [5] описали эту методику как способ лечения человеческих опухолей с использованием эозина в роли фотосенсибилизатора. К сожалению, метод не получил дальнейшего распространения.

Во второй половине XX века интерес к ФДТ вернулся. С этого момента появляются множественные работы об использовании ФДТ в различных областях медицины и описания все большего и большего числа фотосенсибилизаторов.

Как известно, существует 3 основных элемента ФДТ: кислород, фотосенсибилизатор и видимый свет [4]. Фотосенсибилизатор активируется светом и вступает в реакцию с молекулярным кислородом с продукцией синглетного кислорода. Эта форма кислорода высоко реактивна и за свою короткую жизнь диффузирует только на расстояние в 0,01–0,02 мкм. Синглетный кислород работает двумя способами: прямо убивает опухолевые клетки путем индукции апоптоза и некроза и путем повреждения микрососудов опухоли [3].

Основными преимуществами ФДТ перед химио- и лучевой терапией – это 100% специфичность, отсутствие побочных системных эффектов и возможность повторного использования в той же анатомической области в случае рецидива заболевания. Все эти свойства основаны на способности опухолевых клеток накапливать фотосенсибилизатор лучше, чем нормальная ткань, и свойстве фотосенсибилизаторов не накапливаться в клеточном ядре, что способствует более или менее быстрой утилизации с использованием стандартных путей. Эти 2 опции дают возможность использовать ФДТ в области предраковых и злокачественных заболеваний [2, 12].

Фотосенсибилизатор может поступать в клетку двумя путями. В одном случае можно использовать синтетические фотосенсибилизаторы или стимулировать производство естественных фотосенсибилизаторов. В первой группе имеется несколько фотосенсибилизаторов, разделенных на 2 группы, во второй – только 5-аминолевулиновая кислота.

Основным фотосенсибилизатором первой группы является эфир дигематопорфирина (por-fimer sodium). Это был первый фотосенсибилизатор, получивший разрешение к применению, и он лицензирован к применению в пищевод, легких, желудке, шейке матки и мочевом пузыре. Несмотря на это, он не

очень активен в тканях, т.к. используемый для активации свет, длиной волны 630 нм, проникает в ткани на крайне небольшое расстояние, и способность тканей к поглощению света на этой длине волны также слаба. Таким образом, глубина эффективности ограничена 0,5 см. Более того, кожная чувствительность сохраняется многие недели.

Синтетические фотосенсибилизаторы 2-го поколения имеют более короткий период фото-чувствительности, большую длину волны активирующего света и, следовательно, увеличенную глубину эффективности, больший выход синглетного кислорода и лучшую селективность к опухолям. Ко 2-му поколению системических фотосенсибилизаторов относятся хлорины, тексафирины, пурпурины и фталоцианины. Имеется много работ об использовании этих фотосенсибилизаторов в гинекологии, урологии, дерматологии и раковых и предраковых заболеваниях головы и шеи.

По нашему мнению, одна из наиболее многообещающих областей применения в ФДТ заболеваний головы и шеи – это терапия папилломатоза гортани (ПГ). Возможность ФДТ в этой области была описана A.L. Abramson и соавт. в нескольких работах [6]. Они использовали фотосенсибилизаторы 1-го и 2-го поколений на животных моделях [1] и в клинической практике [7], достигнув хороших результатов.

В России исследования применения ФДТ при ПГ начались в начале XXI века в различных научных центрах [8–10]. Большинство из них используют российский фотосенсибилизатор 2-го поколения Радахлорин. В большинстве работ ФДТ использовалась как единственный метод лечения [11]. Как и в других случаях, использовались синтетические фотосенсибилизаторы (Радахлорин, Фотогем, Фотосенс).

Как и все лекарственные средства, синтетические фотосенсибилизаторы имеют множественные преимущества и не менее множественные недостатки и, по нашему мнению, в случае ПГ их недостатки перевешивают.

Мы разработали собственный метод лечения ПГ с комбинированным применением хирургического удаления папиллом с помощью CO<sub>2</sub>-лазера и последующей ФДТ.

## Материал и методы

В исследование были включены пациенты с гистологически доказанным ПГ, пролеченные в нашем Центре с 2022 г. Каждый пациент был подвергнут непрямой эндоскопии гортани под местной анестезией с использованием жестких и гибких эндоскопов фирмы Carl Storz. Выбранным пациентам проводилось 2-этапное лечение.

По результатам обследования на всех пациентов заводилась и заполнялась шкала оценки распространенности ПГ.

На первом этапе лечения мы использовали эндоскопическое удаление папиллом гортани под общим наркозом, с применением CO<sub>2</sub>-лазера или обычного инструментария. Преимущества лазерных методов по сравнению с традиционными заключаются в меньшей травматичности, стерильности и абластичности, возможности контактного и безконтактного воздействия, простоте доставки излучения с помощью зеркальных манипуляторов или волоконнооптических кабелей при полной совместимости с любыми эндоскопическими инструментами.

При выполнении эндоларингеальных лазерных операций важным моментом является анестезиологическое обеспечение в силу возможности возгорания газонаркотической смеси как при инъекционной вентиляции легких, так и в случае повре-

ждения интубационной трубки с последующим термическим поражением здоровых тканей.

Под общим наркозом CO<sub>2</sub>-лазером проводили декортикацию голосовой складки (при поражении голосовых складок) в границах здоровой слизистой оболочки в зависимости от площади ее поражения. Обязательно проводили полное удаление базального слоя слизистой оболочки голосовой складки. По ходу операции образующийся слой карбонизации осторожно удаляли с помощью «аллигаторов» и наконечника электроотсоса.

На втором этапе лечения пациенту проводили сеанс ФДТ с применением синтетического фотосенсибилизатора из группы хлоринов. За 3–4 часа до сеанса пациенту вводили раствор фотосенсибилизатора (из расчета 50 мг/кг массы тела). Затем под общей анестезией проводили прямую ларингоскопию и установку волоконнооптического проводника с цилиндрическим рассеивателем. Используя аппарат для ФДТ, облучали целевую зону лазером мощностью 300 мВт до достижения суммарной дозы энергии в 150 Дж/см<sup>2</sup>. После процедуры пациента до вечера помещали в затемненную комнату.

### Шкала оценки распространенности рецидивирующего ПГ:

Ф.И.О. пациента:

Номер истории болезни:

Фамилия врача: Дата операции:

1. Сколько времени прошло с момента последней операции: \_\_\_ дней, \_\_\_ недель, \_\_\_ месяцев, \_\_\_ лет, \_\_\_ не знаю, \_\_\_ первая операция
  2. Сколько раз за последние 12 месяцев проводилось удаление папиллом (включая эту госпитализацию): \_\_\_
  3. Опишите голос пациента: \_\_\_ афоничный, \_\_\_ измененный, \_\_\_ нормальный, \_\_\_ другое
  4. Опишите степень затруднения дыхания: \_\_\_ отсутствует, \_\_\_ при физической нагрузке, \_\_\_ в покое, \_\_\_ не знаю
  5. Опишите сегодняшнее вмешательство \_\_\_ плановое, \_\_\_ срочное, \_\_\_ экстренное
- Опишите образование и дайте оценку в баллах (0=нет, 1=поверхностное распространение, =образование, выступающее над слизистой оболочкой, 3=объемные разрастания)*

Гортань:

Надгортанник

Язычная поверхность \_\_\_ Гортанная поверхность \_\_\_

Черпалонадгортанные складки: правая \_\_\_\_, левая \_\_\_\_

Вестибулярные складки: правая \_\_\_\_, левая \_\_\_\_

Голосовые складки: правая \_\_\_\_, левая \_\_\_\_

Черпаловидные хрящи: правый \_\_\_\_, левый \_\_\_\_

Передняя комиссура \_\_\_\_, задняя комиссура \_\_\_\_

Подскладочный отдел \_\_\_\_

Трахея:

Верхняя треть \_\_\_\_, Средняя треть \_\_\_\_

Нижняя треть \_\_\_\_, Трахеостома \_\_\_\_

Бронхи: правый \_\_\_\_, левый \_\_\_\_

Прочее:

Нос \_\_\_\_, Небо \_\_\_\_, Глотка \_\_\_\_, Пищевод \_\_\_\_

Итого \_\_\_\_ (суммарное количество баллов)

Таблица 1. Продолжительность безрецидивного периода  
Table 1. Duration of the relapse-free period

Безрецидивный период <i>The relapse-free period</i>	Число пациентов, прооперированных за время наблюдения <i>The number of patients operated on during follow-up</i>
менее 3 месяцев <i>less than 3 months</i>	0 (0)
5 месяцев <i>5 months</i>	6 (8,11)
более полугод <i>more than six months</i>	8 (10,81)
12 месяцев <i>12 months</i>	7 (9,46)
Более года <i>More than a year</i>	53 (71,62)

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов по среднему числу баллов, согласно шкале оценки распространенности ПГ  
Table 2. Comparative characteristics of patients by the average number of points, according to the laryngeal papillomatosis prevalence assessment scale

Параметры <i>Parameters</i>	М <i>M</i>	Ж <i>F</i>
До начала лечения <i>Before the start of treatment</i>	6±1,1	7±2,5
При рецидиве <i>In case of recurrence</i>	2±1	3±1,5

## Результаты

Результаты лечения представлены в табл. 1, 2.

Были пролечены 75 больных. У 100% больных длительность межрецидивного периода составила более 3 месяцев. При дальнейшем наблюдении у 6 (8,1%) человек отмечался рост папиллом на 5-й месяц наблюдения, у 8 (10,8%) человек – на 6-й месяц наблюдения, и у 7 (9,5%) человек – через 10–12 месяцев после операции. Таким образом, из 75 пролеченных пациентов у 22 (29,3%) отмечался повторный рост папиллом в течение года, и у 53 (70,7%) безрецидивный период длился более года.

Сравнительная характеристика пациентов по среднему числу баллов, согласно шкале оценки распространенности ПГ, представлена в табл. 2

У пациентов, которым было проведено хирургическое лечение рецидивирующего ПГ с использованием комбинации СО<sub>2</sub>-лазера и ФДТ удалось достигнуть улучшения показателей числа баллов оценки распространенности ПГ с 6±1,1 до 2±1 у мужчин и с 7±2,5 до 3±1,5 у женщин.

## Заключение

Полученные результаты комбинированного лечения рецидивирующего ПГ у взрослых с применением СО<sub>2</sub>-лазера и ФДТ является эффективным и позволяет достигнуть улучшения показателей числа баллов оценки распространенности ПГ с 6±1,1 до 2±1 у мужчин и с 7±2,5 до 3±1,5 у женщин.

Разработанный и представленный алгоритм ведения пациентов в предоперационном, раннем и позднем послеоперационных периодах повышает клиническую эффективность лечения рецидивирующего ПГ у взрослых.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abramson A.L., Waner M., Brandsma J. The clinical treatment of laryngeal papillomas with hematoporphirin therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114:795–800.
2. Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers. *Laser Surg Med.* 2006;38:349–55.
3. Foscan newsletter: Photodynamic therapy: current status. 2007.
4. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2000;1:212–9.
5. Jesionek A., Tappeiner V.H. Zur Behandlung der Hautcarcinomemet Fluoresceinenden. *MMW.* 1903;47:2042–4.
6. Shikowitz M.J., Steinberg B.M., Abramson A.L. Hematoporphirin derivate therapy of papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112:42–6.
7. Shicowitz M.J., Abramson A.L., Steinberg B.M. Clinical trial of photodynamic therapy with mesotetra (hydroxyphenyl) clorin for respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:99–105.
8. Telegina L.V., Pirogov S.S., Sokolov V.V. and others. Endolaryngeal surgery and photodynamic therapy using video endoscopic techniques for precancerous and cancerous larynx. *Oncology.* 2018;5:5–12. [Телегина Л.В., Пирогов С.С., Соколов В.В. и др. Эндоларингеальная хирургия и фотодинамическая терапия с использованием видеоэндоскопической техники при предраке и раке гортани. *Онкология.* 2018;5:5–12 (In Russ)].
9. Pluzhnikov M.S., Ryabova M.A., Ulupov M.Yu. On the use of photodynamic therapy in recurrent laryngeal papillomatosis. *Russian otorhinolaryngology.* 2007;5(30):140–45. [Плужников М.С., Рябова М.А., Улунов М.Ю. О применении фотодинамической терапии при рецидивирующем папилломатозе гортани. *Российская оториноларингология.* 2007;5(30):140–45 (In Russ.).]
10. Karpishchenko S.A. et al. The possibilities of photodynamic therapy in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Vestnik otorhinolaryngology.*

2011;4:30–32. [Карпищенко С.А. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Вестн. оториноларингологии*. 2011;4:30–32 (In Russ.)].

11. Sokolov V., Gladyshev A., Telegina L. Combined endolaryngeal videoendoscopic surgery and photodynamic treatment of patient with recurrent laryngeal and tracheal papillomatosis. *Vestnik otorhinolaryngology*. 2007;6:4–9.
12. Weinig B.L., D'Cruz A., Bruce R.P. Foscan-mediated photodynamic therapy in the palliative treatment of advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19.

Поступила 31.08.2024

Получены положительные рецензии 15.10.24

Принята в печать 27.11.24

Received 31.08.2024

Positive reviews received 15.10.24

Accepted 27.11.2024

### Информация об авторах:

Нажмудинов Ибрагим Исмаилович – д.м.н., руководитель научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. Адрес: 123182, Москва, Волоколамское

шоссе, д. 30, корп. 2; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7 (926) 216-72-73; e-mail: [ibragimlor@mail.ru](mailto:ibragimlor@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4302-5203>.

Гусейнов Исмаил Гасанович – к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. Адрес: 123182, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; тел.: +7 (916) 745-27-58; e-mail: [ismail1982@mail.ru](mailto:ismail1982@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0021-2049>.

### Information about the authors:

Nazhmudinov Ibrahim Ismailovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific and Clinical Department of Upper Respiratory Tract Diseases at the Scientific and Clinical Center for Otorhinolaryngology, FMBA of Russia. Address: 123182, Moscow, Volokolamskoe Highway, 30, Building 2; tel.: +7 (926) 216-72-73; e-mail: [ibragimlor@mail.ru](mailto:ibragimlor@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4302-5203>.

Guseynov Ismail Gasanovich – Candidate of Medical Sciences. Scientific Associate at the Scientific and Clinical Department for Upper Respiratory Tract Diseases at Scientific and Clinical Centre for Otorhinolaryngology FMBA of Russia. Address: 123182 Moscow, Volokolamskoe Shosse, 30 Building 2; tel.: +7 (916) 745-27-58; email: [ismail1982@mail.ru](mailto:ismail1982@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0021-2049>.