

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан, В.Н. Капинус, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, Е.В. Горанская, О.А. Скугарева, Ю.А. Рагулин

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, г. Обнинск

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор «Фотолон», интерстициальное лазерное облучение, электрохимический лизис

Цель исследования. Оценить эффективность различных методик фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором «Фотолон» у больных базально-клеточным раком кожи (БКРК) с опухолями более 5 см.

Материалы и методы. Проведено лечение 32 больных базально-клеточным раком кожи с распространенностью первичного процесса Т3-Т4N0M0. Использовали методики фотодинамической терапии с наружным и интерстициальным лазерным облучением, а также в сочетании с электрохимическим лизисом и лучевой терапией.

Результаты. Полную регрессию при БКРК Т3 наблюдали в 84% случаев, частичную регрессию – в 16%, рецидивы выявлены в 28,6% случаев. У всех больных БКРК с Т4 достигнута частичная регрессия. Отсутствие системных осложнений при проведении ФДТ дало возможность всем больным с частичной регрессией, продолженным ростом, выявленными рецидивами проводить повторные курсы до достижения полной регрессии. Применение методик с паллиативной целью больным БКРК с Т4N0M0 позволило уменьшить размеры опухоли, замедлить сроки прогрессирования, улучшить качество жизни больных. Интерстициальная ФДТ и электрохимический лизис повысили эффективность лечения. ФДТ в комбинации с лучевой терапией позволили уменьшить дозу лучевой терапии на 20–30% и снизить риск развития лучевых осложнений.

Заключение. ФДТ эффективна при лечении местнораспространенного БКРК, может применяться самостоятельно, а также в комбинации с другими методами.

Введение

Немеланомные злокачественные новообразования кожи занимают 2-е место в структуре онкологической заболеваемости населения РФ у женщин и 3-е место среди мужчин, в 2010 г. в России выявлено 59 238 новых случаев заболевания [1]. К эпителиальным опухолям кожи относятся базально-клеточный (БКРК), плоскоклеточный рак, рак придатков кожи. 90% всех случаев злокачественных новообразований кожи представлено базально-клеточным раком (базалиома, базоцеллюлярный рак Кромпехера, basal-cell epithelioma, Rodent-carcinoma). Существуют различные клинические классификации заболевания, например, классификация Кромпехера выделяет три типа: экзодиффундированный (опухолевый), язвенный и поверхностный с 11 подтипами. Помимо разнообразия клинических типов имеется множество морфологических вариантов, что важно учитывать

для прогноза рецидивирования и метастазирования. По сводным данным, рецидивы БКРК встречаются в 11–15% случаев, при этом около 50% реализуются в первые 2 года. Частота метастазирования составляет от 0,0028 до 3,5%. Метастазы возникают за счет лимфогенного и гематогенного распространения. Описаны морфологически доказанные метастазы рака в лимфатические узлы, кости, легкие [2, 3]. Выбор лечения БКРК и его эффективность зависят от характера опухоли (первичная, рецидивная), клинического типа, локализации, размеров, глубины инвазии. Первичные опухоли размерами до 5 см успешно удаляются хирургически, крио- и лазерным воздействием, близкофокусной рентгенотерапией. Несмотря на достаточно высокую эффективность терапии БКРК, возникают сложности лечения при образованиях более 5 см [4]. С одной стороны, таких пациентов немного (в 2009 году среди больных раком кожи на Т3 пришлось 3,5%, на Т4 – 0,7%), но их лечение часто требует применения комбинированных и комплексных методов. Внедрение в клиническую практику фотодинамической терапии (ФДТ) расширило возможности оказания меди-

Адрес для корреспонденции

Ярославцева-Исаева Е.В.
E-mail: elena.yaris@gmail.com

цинской помощи больным БКРК [5–9]. ФДТ не сопровождается развитием системных осложнений, а использование в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) хлориноподобных соединений исключает длительный период кожной фототоксичности [10–12]. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности различных методик фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотолон» в лечении больных базально-клеточным раком кожи Т3-4N0M0.

Материалы и методы

С 2005 по 2010 г. в отделе лазерной и фотодинамической терапии проведено лечение 32 больным БКРК с распространенностью первичного процесса Т3-4N0M0 (табл. 1). Клинический диагноз во всех случаях был подтвержден морфологически, при гистологическом исследовании встречались солидный, смешанный, метатипический варианты. Лечение проведено 19 мужчинам, 13 женщинам в возрасте от 44 до 86 лет, средний возраст 67,6 года.

ты») в дозе 0,8–1,5 мг/кг массы тела больного. Указанную дозу ФС растворяли в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили в два этапа: 1-й этап – внутривенно капельно 80% дозы ФС за 3 ч до лазерного облучения, 2-й этап – оставшиеся 20% внутривенно струйно за 10 мин до лазерного облучения. Всем пациентам одновременно с 1-м этапом введения ФС проводили внутривенное облучение крови на лазерном аппарате «Латус 0,4» (системная ФДТ) мощность лазерного излучения на выходе световода 20 мВт, время воздействия 50 мин.

Перед лазерным облучением оценивали степень накопления ФС методом локальной флуоресцентной спектроскопии на оптоволоконном спектроанализаторе «Леса-6» с гелий-неоновым диагностическим лазером «ЛГН 633-25» (ЗАО «БИОСПЕК», г. Москва). Световод устанавливали перпендикулярно опухолевому очагу в 1–3 точках в центре и по периферии и в 1–2 точках на здоровой коже. Оценивали индекс контрастности здоровая/опухолевая ткань. Визуализацию и мониторинг

Таблица 1. Распределение больных по локализации, распространенности БКРК

Локализация	Количество больных	Распространенность опухолевого процесса	
		T3 / рецидивные	T4 / рецидивные
Волосистая часть головы	8	5/4	3/2
Туловище (спина)	10 (7)	10/6 (7/4)	–
Околоушная область, ушная раковина	4	4/2	–
Нос	1	–	1/1
Височная, скуловая область, лоб (в т. ч. веки)	6	4/3	2/1
Паховая область	1	1/0	–
Голень	2	1/0	1/1
Всего	32	25/15	7/5

У 25 больных диагностирован БКРК Т3N0M0, из них первичный у 10, у 15 – рецидивы БКРК: 8 – после лучевой терапии (близкофокусная рентгенотерапия, СОД от 40 до 83 Гр), 4 с рецидивом после криодеструкции, 2 после ФДТ, 1 – после электрокоагуляции. Множественная форма БКРК диагностирована у 7 больных. По локализации процесса: кожа туловища – 10 больных (из них 7 (28%) на коже спины), волосистая часть головы – 5, ушная раковина и околоушная область – 4, кожа лица – 4, кожа голени – 1, паховая область – 1. У 7 больных диагностирован БКРК Т4N0M0, из них первичные – 3, с рецидивом после лучевого и хирургического лечения – 2, рецидив после ФДТ – 2.

По локализации: волосистая часть головы – 3, у 2 поражена половина лица с деструкцией век, ушной раковины, лоб – 1, нос – 1. Регионарных и отдаленных метастазов при проведении стандартного набора диагностических процедур не выявили.

В работе использовали фотосенсибилизатор второго поколения «Фотолон» (РУП «Белмедпрепара-

области поражения проводили с использованием матричного светодиодного облучателя (длина волны 665 нм, мощность излучения 40 мВт/см²) с встроенной высокочувствительной видеокамерой – «Камин-видео-3» (БИОСПЕК, г. Москва).

Каждому пациенту лечение осуществляли по индивидуальному плану, в зависимости от размеров образования, локализации, а при рецидивных образованиях – с учетом проведенного ранее лечения. Перед сеансом лазерного облучения проводили премедикацию (наркотические и ненаркотические анальгетики, местные анестетики).

Методики лечения

1. Для дистанционной фотодинамической терапии (ФДТ) применяли полупроводниковые лазерные аппараты «Латус-2, Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», г. Санкт-Петербург), длина волны излучения 661±1 нм. Использовали плотность мощности лазерного излучения от 0,3 до 0,5 Вт/см², дозу лазерного облучения от 200 до

400 Дж/см². Лечение по указанной методике провели 20 больным (количество сеансов от 2 до 6).

2. Интерстициальную фотодинамическую терапию (ИФДТ) выполняли на лазерном аппарате «Латус-0,4» с использованием световодов с гибким цилиндрическим диффузором, длиной 1,0 и 1,5 см (ООО «Полироник», г. Москва). Световоды вводили через ангиокатетер параллельно друг другу, расстояние между диффузорами составляло 7–8 мм. Выходная мощность лазерного излучения 150–200 мВт, время воздействия 15–25 мин. ИФДТ проводили одновременно дистанционной ФДТ (ФДТ+ИФДТ). Лечение по указанной методике получили 5 больных.

3. 6 больным с выраженной инфильтрацией подлежащих тканей на первом этапе провели лучевую терапию (электронным пучком) на ускорителе SL-20 (12 МэВ) РД 2–3 Гр до СОД 40–45 Гр (ЛТ). Затем от 2 до 4 сеансов дистанционной ФДТ на остаточную опухоль (ФДТ+ЛТ).

4. Одной больной провели ФДТ в комбинации с электрохимическим лизисом (ЭХЛ). ЭХЛ опухоли выполняли на аппарате «ECU-300» фирмы «Soring». В лечении использовали монополярные платиновые электроды, длину активной дистальной части электродов регулировали с помощью пластиковых канюль, канюли вводили в ткани с помощью троакаров, под местной анестезией 2% раствором лидокаина. Всего провели 2 сеанса ЭХЛ с интервалом 5 дней больной БКРК спины Т3N0M0 (размеры опухоли 14,0×9,0×3,0 см), параметры сеанса: одновременно 4 электрода, расстояние между ними 1,5–2 см, длина активной части 3 см, сила тока 80 мА, напряжение 25 мВ, время воздействия 20 мин. После ЭХЛ в тот же день проводили сеанс ФДТ, доза лазерного облучения 200 Дж/см², количество полей 12, диаметр поля 3 см (ФДТ+ЭХЛ).

Результаты

Введение ФС протекало без побочных реакций. При соблюдении светового режима в течение 3 дней после введения ФС проявлений кожной

фототоксичности не наблюдали. При проведении флуоресцентной спектроскопии контрастность опухоль/здоровая кожа через 3 ч после введения «Фотолон» варьировала от 2 до 30 относительных единиц, в среднем в опухоли интенсивность флуоресценции соответствовала 39,2±4,3 относительной единицы, в здоровой ткани 13,2±0,83 относительной единицы.

После сеанса дистанционной ФДТ отмечали характерные реакции: изменение цвета опухоли, экссудацию из разрушающейся опухоли, побледнение кожи по периферии, отечность окружающих тканей. Во время проведения дистанционного лазерного облучения пациенты испытывали болевые ощущения от незначительных до выраженных. При интерстициальном лазерном облучении сильных болей не отмечали. Проведение ИФДТ позволило увеличить объем деструкции опухоли в результате более глубокого проникновения лазерного излучения, зона некроза составила 0,8–1,3 см от поверхности диффузора. При проведении ЭХЛ в месте введения электродов отмечали гиперемию, выделение пузырьков газа (рис. 2 б), непосредственно после сеанса отмечали крепитацию. По данным морфологических исследований, после ЭХЛ в зоне анода сформировался коагуляционный некроз, в зоне катода — колликвационный некроз около 1 см от поверхности электрода. Применение ЭХЛ, так же как и ИФДТ, в комбинации с дистанционным лазерным облучением позволило увеличить размеры деструкции опухолевого узла. ФДТ, проведенная в комбинации с лучевой терапией, дала возможность уменьшить суммарную очаговую дозу последней до 40–45 Гр. Перед выпиской из стационара у всех пациентов наблюдали формирование струпа, который отторгнулся через 1–2 мес с формированием рубца. После лечения пациентов осматривали через 1, 2, 3, 6, 12 мес и далее ежегодно. Непосредственные результаты оценивали через 2 мес после курса лечения по критериям ВОЗ (табл. 2). Полную регрессию БКРК Т3N0M0 наблюдали у 21 (84%) больного,

Таблица 2. Непосредственные результаты при различных методиках лечения и распространенности процесса

Метод лечения	Количество больных	Эффект лечения	Распространенность опухолевого процесса	
			T3 (n=25)	T4 (n=7)
ФДТ	20	ПР	17	—
		ЧР	2	1
ФДТ + ИФДТ	5	ПР	1	—
		ЧР	—	4
ФДТ + ЭХЛ	1	ПР	1	—
		ЧР	—	—
ФДТ + ДЛТ	6	ПР	2	—
		ЧР	2	2
Всего	32	ПР	21 (84%)	—
		ЧР	4 (16%)	7 (100%)

ПР — полная регрессия, ЧР — частичная регрессия.

частичную регрессию – у 4 (16%). При проведении ФДТ больным БКРК T3N0M0 в самостоятельном варианте у 17 (89%) достигнута полная регрессия (рис. 1). Дистанционная ФДТ в сочетании с интестициальной проведена 1 больному с распространенностью процесса T3N0M0, достигнута полная регрессия, пациент наблюдается без рецидива более года. Лучевая терапия с последующей ФДТ проведена 4 больным, у двух достигнута полная регрессия. ФДТ+ЭХЛ проведена 1 пациентке, достигнута пол-



Рис. 1. а) БКРК T3N0M0 до лечения, размеры опухоли 6,5×9,0×2,0 см;
б) 5-е сут после 1-го сеанса ФДТ; в) 1 год после лечения

ная регрессия, наблюдается без рецидива более года (рис. 2). Методики лечения продемонстрировали эффективность как при лечении первичного (n=10), так и рецидивного (n=11) БКРК. У 6 больных с полной регрессией безрецидивный период составил 5 лет. 9 пациентов наблюдаются без рецидива от 6 мес до 3 лет. Рецидивы выявлены в 28,6% случаев (n=6) на сроках от 1 до 2,5 лет, в 10% случаев при первичном и в 45% случаев при рецидивном БКРК. Больным проведены повторные курсы ФДТ. 5 пациентам с частичной регрессией продолжена ФДТ, у 3 достигнута полная регрессия, до настоящего времени наблюдаются без рецидива. У 1 пациентки с БКРК волосистой части головы T3N0M0, которой проводили комбинированное лечение (ФДТ+ЛТ), отметили прогрессирование процесса (разрушение хряща ушной раковины), в связи с чем проведена ФДТ с паллиативной целью, достигнута стабилизация процесса, в настоящее время прогрессирования не наблюдается.

Больным БКРК с T4N0M0 лечение проводили с паллиативной целью. У всех отмечена частичная регрессия через 2 мес после ФДТ, у всех через 6–8 мес было выявлено прогрессирование заболевания, по поводу чего проводили повторные курсы ФДТ с частичным эффектом, позволявшим контролировать течение заболевания.

Клиническое наблюдение

Больная К., 78 лет (а/к № 5124/07), находилась в отделе лазерной и фотодинамической терапии с 24.04.07 г. по 08.05.07 г.

Диагноз: базально-клеточный рак кожи спины T3N0M0.

Поступила с жалобами на новообразование на спине в течение 6 мес, кровоточащее при контакте. Из истории заболевания: на верхней части спины

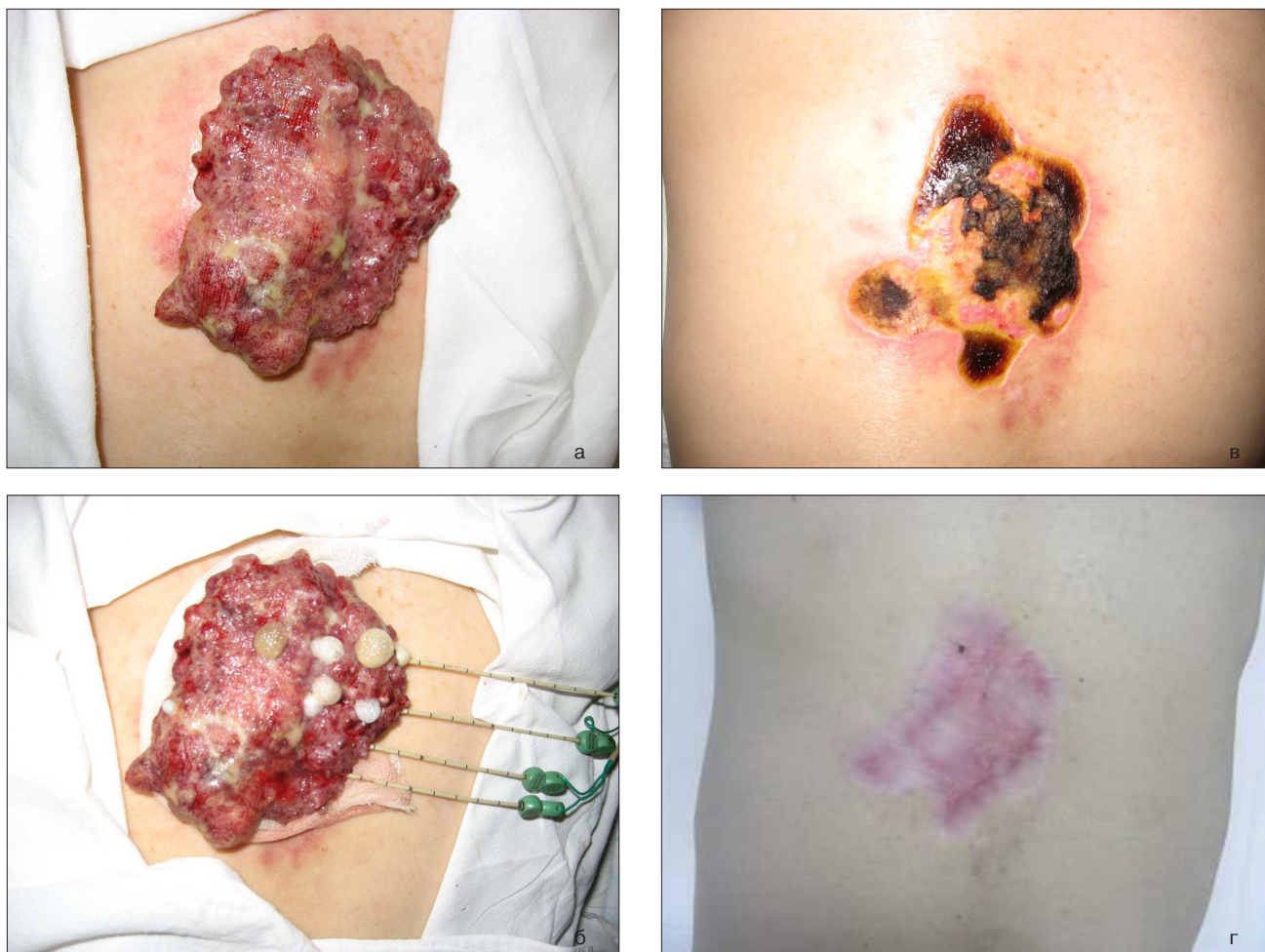


Рис. 2. а) БКРК T3N0M0 до лечения, размеры опухоли 14,0×9,0×3,0 см; б) сеанс ЭХЛ; в) 1 мес после лечения, частично сохранен струп; г) 1 год после лечения

между лопатками отмечала коричневую родинку, которую около 2 лет назад травмировала. На ее месте постепенно появилось объемное образование, которое начало кровоточить за 2 мес до обращения к врачу.

St. localis: на коже спины в межлопаточной области экзофитное бугристое образование, 9,0×7,0×1,5 см, контактно кровоточащее, с изъязвленной поверхностью. Цитологическое исследование — базалиома (см. рис. 1).

Лечение: 27.04.07 г. и 03.05.07 г. проведено 2 сеанса дистанционной ФДТ с в/венным введением фотосенсибилизатора «Фотолон» в дозе 1 мг/кг, на лазерном аппарате «Аткус 2» при следующих параметрах: $E - 200 \text{ Дж/см}^2$, $P - 0,95-1,2 \text{ Вт}$, $P_s - 0,3-0,24 \text{ Вт/см}^2$, $d - 2,0-2,5 \text{ см}$. После лечения изменение окраски опухоли, по периферии побледнение и отечность окружающих тканей. При выписке в области ФДТ сформирован струп. Через 1 мес струп сохранялся, через 2 мес струп частично удален, по периферии — эпителизация. Через 3 мес сформировался рубец. Наблюдается без рецидива 4 года.

Выводы

1. Применение фотодинамической терапии больным базально-клеточным раком кожи с распространенностью первичного процесса T3N0M0 позволило достигнуть полной регрессии опухоли в 84% случаев, рецидивы выявлены в 28,6% случаев на сроках наблюдения до 2,5 года.

2. Отсутствие системных осложнений дает возможность всем больным с частичной регрессией, продолженным ростом, выявленными рецидивами проводить повторные курсы фотодинамической терапии до достижения полной регрессии.

3. Интерстициальная фотодинамическая терапия и электрохимический лизис повышают эффективность лечения за счет увеличения зоны некроза опухоли.

4. Больным с рецидивным раком кожи с инфильтрованными подлежащими тканями, ранее не получавшим лучевую терапию, возможно комбинировать ее с ФДТ, которая позволяет уменьшать дозу лучевой терапии на 20–30% и снижает риски развития постлучевых осложнений.

5. Использование методик с паллиативной целью больным базально-клеточным раком кожи с распространенностью первичного процесса T4N0M0 приводит к уменьшению размеров опухоли, замедляет сроки прогрессирования и улучшает качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
2. Онкология. Справочник под редакцией члена-корреспондента РАМН проф. И.В. Поддубной. М., «МЕДпресс-информ». 2009, с. 93-107.
3. Сухова Т. Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора Фотосенса. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2001, 25 с.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., Медицина. 2000, 480 с.
5. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. Российский онкологический журнал. 2008, т. 4, № 4, с. 52.
6. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. Тверь, ООО «Губернская медицина». 2002, 22 с.
7. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., 2006.
8. Korbelik M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy. Int. J. Cancer. 2008, v. 122, No. 6, p. 1411-1417.
9. Rigual N.R., Thankappan K., Cooper M. et al. Photodynamic therapy for head and neck dysplasia and cancer. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009, v. 135, No. 8, p. 784-788.
10. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом. Российские медицинские вести. 2009, т. 14, № 1, с. 62-68.
11. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Изд. научной литературы Н.Ф. Бочкаревой. 2009, 204 с.
12. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R. et al. Photosensitizers in clinical PDT. Photodiag Photodyn Ther. 2004, v. 1, No. 1, p. 27-42.

Статья поступила 20.11.2011 г., принята к печати 10.01.2012 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояханом

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED FORMS OF BASAL CELL SKIN CARCINOMA

Jaroslavceva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Kapinus V.N., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Goranskaja E.V., Skugareva O.A., Ragulin Y.A.

Federal state institution of The Ministry of Health and Social development of The Russian Federation Medical Radiological Research Centre

Key words: basal cell skin carcinoma, photodynamic therapy, photosensitizer «Photolon», interstitial laser irradiation, electrochemical lysis

Aim of the study. To estimate efficiency of photodynamic therapy (PDT) with the photosensitizer «Photolon» in the treatment of patients with basal cell skin carcinoma by size of tumor more than 5 cm.

Materials and methods. 32 patients with basal cell skin carcinoma by tumor size appropriate to T3-T4N0M0 were treated. PDT methods with external and interstitial laser irradiation and their combination with electrochemical lysis and radiotherapy were used.

Results. The full regression of tumors T3N0M0 was observed in 84% cases, the partial regression in 16%, the relapses were revealed in 28,6% cases. The partial regression was marked in all patients with tumor size appropriate to T4N0M0. Absence of side reactions and complications allows to all patients with partial regression, extended growth of tumor and relapses to use repeated courses of PDT until achievement of full regression of tumor. Use of PDT methods with palliative aim to patients with basal cell skin carcinoma by tumor size appropriate to T4N0M0 allows tumor sizes to decrease, slow down tumor progression and improve life quality. Interstitial PDT and electrochemical lysis are increase efficiency of treatment. PDT in combination with radiotherapy allows dose of ionizing radiation (on 20–30%) and decrease risk of radiation complications.

Conclusion. Photodynamic therapy is effective in the treatment of locally advanced basal cell skin carcinoma. PDT can be used alone and in combination with other methods.