

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СТОЙКОЙ КЕРАТОАКАНТОМЫ ЛБА

С.Д. Дибирова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Резюме

Приведены результаты клинического наблюдения за пациенткой со стойкой кератоакантомой лба. Пациентке проведен 1 курс фотодинамической терапии с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора радахлорин в дозе 0,75 мл/см² опухоли. Параметры облучения: плотность мощности лазерного излучения – 0,39 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения – 300 Дж/см². Через 2 нед на месте лечения остался удовлетворительный в косметическом отношении мягкий нормотрофический рубец, не спаившийся с окружающими тканями. При цитологическом исследовании опухолевые клетки не обнаружены. При наблюдении в течение 1 года – без рецидива.

Ключевые слова: кератоакантома, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, радахлорин.

Для цитирования: Дибирова С.Д. Фотодинамическая терапия стойкой кератоакантомы лба // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 44–47.

Контакты: Дибирова С.Д., e-mail: 7263820@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR RESISTANT FOREHEAD KERATOACANTHOMA

Dibirova S.D.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The results of the follow-up of the patient with persistent forehead keratoacanthoma are represented. The patient underwent one course of PDT with intralesional administration of photosensitizer radachlorin at a dose of 0.75 ml/cm² of tumor. The characteristics of the irradiation were as follows: the laser power density 0.39 W/cm², the light dose – 300 J/cm². Two weeks after treatment there was a cosmetically satisfying soft normotrophic scar with no attachment to underlying tissues in the site of the treatment. According to cytological study tumor cells were not detected. For one-year follow-up there was no recurrence.

Key words: keratoacanthoma, photodynamic therapy, photosensitizer, radachlorin.

For citations: Dibirova S.D. Photodynamic therapy for resistant forehead keratoacanthoma, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 4, pp. 44–47 (in Russian).

Contacts: Dibirova S.D., e-mail: 7263820@mail.ru

За последние годы в литературе появились многочисленные сообщения об экспериментальных исследованиях, послуживших основой для разработки новых медицинских технологий в фотодинамической терапии (ФДТ) [1-11]. К настоящему времени сформулированы основные тенденции развития ФДТ в различных областях медицины [12]. В том числе показана высокая эффективность ФДТ в дерматовенерологии и дерматоонкологии: в лечении базальноклеточного рака [13-19], актинического кератоза [20-22], остроконечных кондилом [23,24]. В то же время в мировой литературе представлены лишь единичные примеры лечения методом ФДТ атипичной кератоакантомы (КА). В 2012 г. Молочков В.А. и соавт. впервые в России

сообщили о собственном опыте лечения КА с помощью ФДТ. В исследовании была показана высокая клиническая и косметическая эффективность однократной ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора радахлорин у 6 (66,6%) из 9 пациентов с атипичными солитарными кератоакантомами, что существенно выше частоты спонтанного регресса атипичных КА [25].

Анализ данных литературы показывает, что применение ФДТ в комплексе лечебных мероприятий у больных КА повышает эффективность терапии, сокращает сроки лечения, имеет минимальное количество ограничений [26,27]. Но вопреки положительным результатам, полученным в клинической прак-

тике, при лечении этой патологии ФДТ применяют незаслуженно редко. Учитывая эффективность, простоту, отсутствие побочных реакций и ограниченность противопоказаний при проведении процедур, ФДТ можно отнести к числу наиболее перспективных направлений в лечении данной патологии, и весьма целесообразно продолжать дальнейшие работы по изучению эффективности ФДТ при лечении различных форм КА.

Наглядным доказательством этому служит приведенное клиническое наблюдение.

Пациентка С., 56 лет, находилась в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом стойкая кератоакантома лба. До попадания в стационар пациентка в течение 3,5 мес отмечала появление и увеличение в размерах узла на ранее неизменной коже лба. Субъективно пациентка ощущала незначительную болезненность при активных мимических движениях. За 2 мес новообразование увеличилось до 1,8 см в диаметре, и в его центральной части сформировалась массивная корка. Через 3 мес рост очага поражения прекратился.

При осмотре в области лба с левой стороны наблюдали куполообразный узел размером 1,8x1,8x0,5 см с четкими границами. В центре его находилась псевдоязва, покрытая светло-коричневыми роговыми массами, по периферии – валикообразная зона, покрытая растянутой кожей телесной окраски с телеангиэктазиями (рис. 1). Периферические лимфатические узлы не увеличены. После проведения цитологического исследования больной установлен диагноз: стойкая кератоакантома лба.



Рис. 1. Состояние до лечения: гигантская кератоакантома лба с центральной псевдоязвой, заполненной роговыми массами, и валикообразной зоной с множественными телеангиэктазиями

Fig. 1. Before treatment: giant keratoacanthoma of forehead with central pseudoulcer filled with horny masses and vallate area with multiple telangiectasias

Перед началом ФДТ пациентке выполнена инфильтрационная анестезия путем введения 4 мл 2%-го раствора лидокаина. Затем проведен 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением радахлорина (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011) в дозе 0,75 мл/см² опухоли (параметры облучения: плотность мощности лазерного излучения – 0,39 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения – 300 Дж/см²).

Переносимость лечения была удовлетворительной.

Сразу после проведения ФДТ за счет фотохимического воздействия произошел геморрагический некроз: опухоль изменила цвет на темно-фиолетовый, с поверхности начал выделяться геморрагический экссудат. На 2-е сутки вокруг опухоли отчетливо определялись два кольцевидных участка: примыкающий к основанию опухоли участок кожи шириной 1 см с бледно-цианотичной окраской и кнаружи от него участок воспалительной гиперемии шириной 1,5 см. Экссудация и темно-фиолетовая окраска очага сохранялись в течение 3 сут. На 4-е сутки на поверхности очага сформировалась плотная геморрагическая корка, начался регресс кератоакантомы с ее уменьшением до размеров 0,8x0,7x0,3 см. На 9-е сутки некротизированный очаг отторгся, а на его месте осталась эрозивная поверхность.

Через 2 нед на месте лечения остался удовлетворительный в косметическом отношении мягкий нормотрофический рубец, не спаянный с окружающими тканями (рис. 2). При цитологическом исследовании опухолевые клетки не обнаружены. При динамическом наблюдении в течение 1 года – без рецидива.



Рис. 2. Состояние через 2 нед после сеанса ФДТ: полная регрессия, рубец в зоне ФДТ

Fig. 2. 2 weeks after PDT session: complete regression, scar in PDT area

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С. и соавт. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных // *Лазерная медицина*. – 1998. – Т. 2, № 2-3. – С. 38-42.
2. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А. и соавт. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 19-22.
3. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. и соавт. Морфофункциональные особенности саркомы М-1 при фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 52.
4. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазин на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 658-664.
5. Каплан М.А., Романко Ю.С., Мардынская В.П. и соавт. Разработка метода фотодинамической терапии с Фотодитазин у экспериментальных животных с саркомой М-1 // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 52.
6. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. и соавт. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазин // *Лазерная медицина*. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 46-54.
7. Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С. и соавт. Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6 // *Радиация и Риск*. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 57-65.
8. Sun M., Zhou C., Zeng H, et al. Hiporfin-mediated photodynamic therapy in preclinical treatment of osteosarcoma // *Photochem Photobiol.* – 2015. – Vol. 91(3). – P. 533-544.
9. Zeng H., Sun M., Zhou C., et al. Hematoporphyrin monomethyl ether-mediated photodynamic therapy selectively kills sarcomas by inducing apoptosis // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(10). – e77727.
10. Xue J., Li C., Liu H., et al. Optimal light dose and drug dosage in the photodynamic treatment using PHOTOCYANINE // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2011. – Vol. 8(3). – P. 267-274.
11. Castano A.P., Mroz P., Wu M.X., Hamblin M.R. Photodynamic therapy plus low-dose cyclophosphamide generates antitumor immunity in a mouse model // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105(14). – P. 5495-5500.
12. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы) // *Исследования и практика в медицине*. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 98-105.
13. Капинус В.К., Романко Ю.С., Каплан М.А. и соавт. Эффективность флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 69-75.
14. Кацалап С.Н., Романко Ю.С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы // *Вестник эстетической медицины*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 44-48.
15. Каплан М.А., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия как новый радикальный метод лечения у больных с рецидивными опухолями «неудобной» локализации // *Вопросы онкологии*. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 238.
16. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В. и соавт. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2010. – № 2. – С. 4-10.

REFERENCES

1. Kaplan M.A., Nikitina R.G., Romanko Yu.S., Bozadzhiev L.L., Malygina A.I., Drozhzhina V.V. Photodynamic therapy sarcoma M-1 in experimental animals, *Lazernaya meditsina*, 1998, Vol. 2, No. 2-3, pp. 38-42. (in Russian).
2. Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Sokol N.I. Development of the method of photodynamic therapy for experimental tumor (sarcoma M-1) with local administration of photosensitizer, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003. – Vol. 2, No. 4, pp. 19-22. (in Russian).
3. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N. Morphofunctional features of sarcoma M-1 in photodynamic therapy using a photosensitizer photodithazine, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, Vol. 3, No. 2, p. 52. (in Russian).
4. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Impact of photodynamic therapy using photoditazin on the morphofunctional characteristics of sarcoma M-1, *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2004, Vol. 138, No. 12, pp. 658-664. (in Russian).
5. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Mardynskaya V.P., Malygina A.I., Burmistrova N.V., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.V. Development of a method of photodynamic therapy with photoditazin in experimental animals with sarcoma M-1, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, Vol. 3, No. 2, p. 52. (in Russian).
6. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Mikhina L.N., Fomina N.K., Malygina A.I., Ingel' I.E. Effect of light energy density on the antitumor efficacy of photodynamic therapy with photodithazine, *Lazernaya meditsina*, 2005, Vol. 9, No. 2, pp. 46-54. (in Russian).
7. Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Osipchuk Yu.S., Drozhzhina V.V., Malova T.I., Ol'shevskaya V.A. Study of effectiveness of photodynamic therapy for PC-1 experimental tumors with a liposomal photosensitizer chlorine e6 boronated, *Radiatsiya i Risk*, 2016, Vol. 25, No. 3, pp. 57-65. (in Russian).
8. Sun M., Zhou C., Zeng H, Puebla-Osorio N., Damiani E., Chen J., Wang H., Li G., Yin F., Shan L., Zuo D., Liao Y., Wang Z., Zheng L., Hua Y., Cai Z. Hiporfin-mediated photodynamic therapy in preclinical treatment of osteosarcoma, *Photochem Photobiol.*, 2015, Vol. 91(3), pp. 533-544.
9. Zeng H., Sun M., Zhou C., Yin F., Wang Z., Hua Y., Cai Z. Hematoporphyrin monomethyl ether-mediated photodynamic therapy selectively kills sarcomas by inducing apoptosis, *PLoS One*, 2013, Vol. 8(10), e77727.
10. Xue J., Li C., Liu H., Wei J., Chen N., Huang J. Optimal light dose and drug dosage in the photodynamic treatment using PHOTOCYANINE, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2011, Vol. 8(3), pp. 267-274.
11. Castano A.P., Mroz P., Wu M.X., Hamblin M.R. Photodynamic therapy plus low-dose cyclophosphamide generates antitumor immunity in a mouse model, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, Vol. 105(14), pp. 5495-5500.
12. Kuznetsov V.V. Application of photodynamic therapy in the national oncology (review of literature), *Issledovaniya i praktika v meditsine*, 2015, Vol. 2, No. 4, pp. 98-105. (in Russian).
13. Kapinus V.K., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Sokol N.I. The efficacy of fluorescence diagnostics and photodynamic therapy with photosensitizer photodithazine in patients with skin cancer Эффективность флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, Vol. 4, No. 3, pp. 69-75. (in Russian).
14. Katsalap S.N., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of recurrent basal cell carcinoma, *Vestnik estetikeskoi meditsiny*, 2012, Vol. 11, No. 1, pp. 44-48. (in Russian).
15. Kaplan M.A., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy as a new definitive method of treatment in patients with recurrent tumors of "uncomfortable" sites, *Voprosy onkologii*, 2000, Vol. 46, No. 2, pp. 238. (in Russian).

17. Молочков А.В., Сухова Т.Е., Третьякова Е.И. и соавт. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 30-36.
18. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А. и соавт. Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов // Вопросы онкологии. – 2016. – № 3. – С. 447-450.
19. Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma // *Future Oncol.* – 2015. – Vol. 11(22). – P. 2991-2996.
20. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С. и соавт. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 5. – С. 4-8.
21. Сухова Т.Е., Чанглян К.А., Молочков А.В. и соавт. Сравнительные исследования эффективности фотодинамической терапии и криодеструкции в лечении актинического кератоза // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 19-29.
22. Kessels J.P., Nelemans P.J., Mosterd K., et al. Laser-mediated Photodynamic Therapy: An Alternative Treatment for Actinic Keratosis? // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol. 96(3). – P. 351-354.
23. Галкин В.Н., Молочков А.В., Молочков В.А. и соавт. Фотодинамическая терапия остроконечных кондилом // *Исследования и практика в медицине.* – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 66-70.
24. Kacerovska D., Pizinger K., Kumpova M., Cetkovska P. Genital warts treated by photodynamic therapy // *Skinmed.* – 2007. – Vol. 6(6). – P. 295-297.
25. Молочков В.А., Молочков А.В., Сухова Т.Е. и соавт. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 21-24.
26. Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Сухова Т.Е., и соавт. Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы // *Альманах клинической медицины.* – 2016. – Т. 44, № 1. – С. 64-70.
27. Галкин В.Н., Романко Ю.С., Каплан М.А., и соавт. Применение фотодинамической терапии при лечении кератоакантомы // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 21-25.
16. Sukhova T.E., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Korenev S.V., Prokof'ev A.A. Interstitial mode of photosensitizer injection for photodynamic therapy for basal cell carcinoma, *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2010, No. 2, pp. 4-10. (in Russian).
17. Molochkov A.V., Sukhova T.E., Tret'yakova E.I., Akopova K.V., Koroleva L.P., Prokof'ev A.A., Rummyantsev S.A., Alieva P.M., Romanko Yu.S., Molochkov V.A. Comparative evaluation of the efficiency of laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy for superficial and micronodular basalomas, *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, No. 4, pp. 30-36. (in Russian).
18. Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Tret'yakova E.I., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Molochkov A.V. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes, *Voprosy onkologii*, 2016, No. 3, pp. 447-450. (in Russian).
19. Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma, *Future Oncol*, 2015, Vol. 11(22), pp. 2991-2996.
20. Sukhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Changlyan K.A., Tret'yakova E.I. Photodynamic therapy for actinic keratosis with topical application of the photosensitizer photoditazine, *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2010, No. 5, pp. 4-8. (in Russian).
21. Sukhova T.E., Changlyan K.A., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Korenev S.V., Kuntsevich Zh.S., Molochkova Yu.V., Galkin V.N., Romanko Yu.S. Comparative studies of efficacy of photodynamic therapy and kryotherapy for treatment of actinic keratosis, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 3, pp. 19-29. (in Russian).
22. Kessels J.P., Nelemans P.J., Mosterd K., Kelleners-Smeets N.W., Krekels G.A., Ostertag J.U. Laser-mediated Photodynamic Therapy: An Alternative Treatment for Actinic Keratosis?, *Acta Derm Venereol*, 2016, Vol. 96(3), pp. 351-354.
23. Galkin V.N., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Korenev S.V., Sukhova T.E., Kuntsevich Zh.S., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of condylomata acuminata, *Issledovaniya i praktika v meditsine*, 2016, Vol. 3, No. 2, pp. 66-70. (in Russian).
24. Kacerovska D., Pizinger K., Kumpova M., Cetkovska P. Genital warts treated by photodynamic therapy, *Skinmed*, 2007, Vol. 6(6), pp. 295-297.
25. Molochkov V.A., Molochkov A.V., Sukhova T.E., Khlebnikova A.N., Kuntsevich Zh.S., Romanko Yu.S., Dibirova S.D., Bochkareva E.V. Local photodynamic therapy for keratoacanthoma, *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, No. 4, pp. 21-24. (in Russian).
26. Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma, *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2016, Vol. 44, No. 1, pp. 64-70. (in Russian).
27. Galkin V.N., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Kuntsevich Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D. The use of photodynamic therapy in the treatment of keratoacanthomas, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 2, pp. 21-25. (in Russian).