

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

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

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск

Резюме

В статье приведены результаты лечения 33 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) с распространенностью первичного процесса Т3-Т4N0M0 методом фотодинамической терапии (ФДТ). Облучение проводили дистанционно через 3 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора фотолон в дозе 0,8–1,0 мг/кг; доза света составила 200–400 Дж/см². Дистанционную ФДТ проводили в режиме монотерапии, а также в сочетании с электрохимическим лизисом, лучевой терапией или внутритканевой ФДТ. В результате лечения у 84,6% пациентов с БКРК стадии Т3N0M0 получена полная регрессия опухоли, у 15,4% пациентов – частичная регрессия. Лечение больных БКРК стадии Т4N0M0 проводилось с паллиативной целью и в 100% случаев позволило уменьшить размеры опухоли (эффект оценен как частичная регрессия опухоли), замедлить сроки прогрессирования, улучшить качество жизни. Внутритканевая ФДТ и электрохимический лизис повысили эффективность дистанционной ФДТ (увеличен объем деструкции опухоли) и тем самым позволили сократить сроки лечения. Комбинация ФДТ с лучевой терапией дала возможность снизить на 20–30% дозу лучевой терапии и, следовательно, уменьшить риски развития лучевых осложнений.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор фотолон, внутритканевое лазерное облучение, электрохимический лизис, базальноклеточный рак кожи.

Введение

Злокачественные новообразования кожи (исключая меланому) занимают в России 2-е место в структуре онкологической заболеваемости населения у женщин и 3-е место среди мужчин. В 2010 г. в России выявлено 236,4 случая на 100 000 населения [1]. К эпителиальным опухолям кожи относятся базальноклеточный, плоскоклеточный рак, рак придатков кожи. Наиболее часто встречающаяся опухоль кожи (90% всех случаев злокачественных новообразований кожи) – это базально-клеточный рак кожи (БКРК) – базалиома, базоцеллюлярный рак Кромпехера, basalcell epithelioma, Rodent-carcinoma. Существуют различные клинические классификации заболевания. Например, классификация Кромпехера выделяет три типа рака: экзофитный (опухолевый), язвенный и поверхностный с 11 подтипами. Помимо разнообразия клинических типов, имеется множество морфологических вариантов, что важно учитывать при прогнозе рецидивирования и метастазирования. Рецидивы БКРК (по сводным данным) встречаются в 11–15% случаев, при этом 50% рецидивов реализуются в первые 2 года. Частота метастазирования составляет от 0,0028 до 3,5%. Метастазы возникают за счет лимфогенного и гематогенного распространения. В работе [2] описаны морфологически доказанные метастазы рака в лимфатические узлы, кости, легкие. 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 хирургическим, крио- и лазерным воздействием, близкофокусной рентгенотерапией.

Сложности лечения возникают при образованиях более 5 см [3]. Таких пациентов немного (в 2009 г. среди больных раком кожи стадия Т3N0M0 была в 3,5%,

стадия Т4N0M0 – в 0,7% случаев), но их лечение часто требует применения комбинированных и комплексных методов. Внедрение в клиническую практику фотодинамической терапии (ФДТ) расширило возможности оказания медицинской помощи больным БКРК [4, 5, 6, 7]. ФДТ не сопровождается развитием системных осложнений, а использование в качестве фотосенсибилизаторов хлориноподобных соединений исключает развитие длинного периода кожной фототоксичности [8, 9, 10].

Материалы и методы

С 2005 по 2011 гг. в отделе лазерной и фотодинамической терапии проведено лечение 33 больных БКРК стадии Т3-4N0M0 (табл. 1). Лечение проводили 20 мужчинам и 13 женщинам в возрасте от 44 до 86 лет.

Клинический диагноз во всех случаях был подтвержден морфологически, при гистологическом исследовании встречался также смешанный вариант.

У 26 больных диагностирован БКРК стадии Т3N0M0, из них первичные опухоли были у 10 пациентов, рецидивы БКРК – у 16. Рецидив после лучевой терапии (близкофокусная рентгенотерапия СОД от 60 до 83 Гр) был у восьми больных, после криодеструкции – у пяти, после ФДТ – у двух, после электрокоагуляции – у одного. Множественная форма БКРК выявлена у семи пациентов. Опухоли локализовались на коже туловища у 10 пациентов, волосистой части головы – у пяти, ушной раковине и околоушной области – у четырех, лица – у пяти, голени – у одного, паховой области – у одного.

У семи пациентов диагностирован БКРК стадии Т4N0M0. В данной группе первичные опухоли были у трех больных, рецидив после лучевого и хирургического лечения – у двух, рецидив после ФДТ – у двух. Локализация опухоли на волосистой части головы была у трех боль-

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от локализации и стадии БКРК

Локализация опухоли	Число больных	Число больных БКРК стадии	
		Т3N0M0 /из них рецидивные	Т4N0M0 /из них рецидивные
Волосистая часть головы	8	5 / 4	3 / 2
Туловище (из них – спина)	10 (8)	10 / 6 (8/5)	–
Околоушная область, ушная раковина	4	4 / 2	–
Нос	1	–	1 / 1
Височная, скуловая область, лоб, веки	7	5 / 4	3 / 1
Паховая область	1	1 / 0	–
Голень	2	1 / 0	–
Всего	33	26/16	7/4

ных, на лбу – у одного, на носу – у одного, поражение половины лица с деструкцией век, ушной раковины – у двух больных. Регионарных и отдаленных метастазов выявлено не было.

Для лечения использовали фотосенсибилизатор второго поколения фотолон (РУП «Белмедпрепараты») в дозе 0,8–1,5 мг/кг массы тела больного. Дозу фотосенсибилизатора растворяли в 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида и вводили в два этапа: 1 этап – внутривенно капельно 80% дозы фотолон за 3 часа до лазерного облучения; 2 этап – оставшиеся 20% внутривенно струйно за 10 минут до лазерного облучения. Всем пациентам одновременно с введением фотолон на 1 м этапе проводили внутривенное облучение крови на лазерном аппарате «Латус 0,4» (системная ФДТ), мощность излучения на выходе световода 20 мВт, время воздействия 50 мин.

Перед лазерным облучением опухоли оценивалась степень накопления фотосенсибилизатора методом локальной флуоресцентной спектроскопии на оптоволоконном спектроанализаторе «ЛЭСА-6» с гелий-неоновым диагностическим лазером «ЛГН 633-25» (ЗАО «БИОСПЕК», Москва). Световод устанавливали перпендикулярно опухолевому очагу в 1–3 точках в центре и по периферии, и в 1–2 точках на здоровой коже. Оценивали также индекс контрастности опухолевой и здоровой тканей (рис. 1).

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

Лечение каждого пациента проводилось по индивидуальному

плану, в котором учитывались размеры образования, локализация, а при рецидивных опухолях – ранее проведенное лечение. Перед сеансом лазерного облучения применялась премедикация (наркотические и ненаркотические анальгетики, местные анестетики).

В процессе лечения нами применялись различные методики:

1. Дистанционная ФДТ. Лечение провели 20 больным (2–6 сеансов). Использовали полупроводниковые лазерные аппараты «Латус-2», «Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», г. Санкт-Петербург), с волной излучения длиной 661 ± 1 нм, плотностью мощности лазерного излучения от 0,3 до 0,5 Вт/см², доза лазерного облучения от 200 до 400 Дж/см².
2. Внутритканевая фотодинамическая терапия (ВТФДТ). Проведена у 5 больных. Лазерное облучение проводили на аппарате «Латус-0,4»

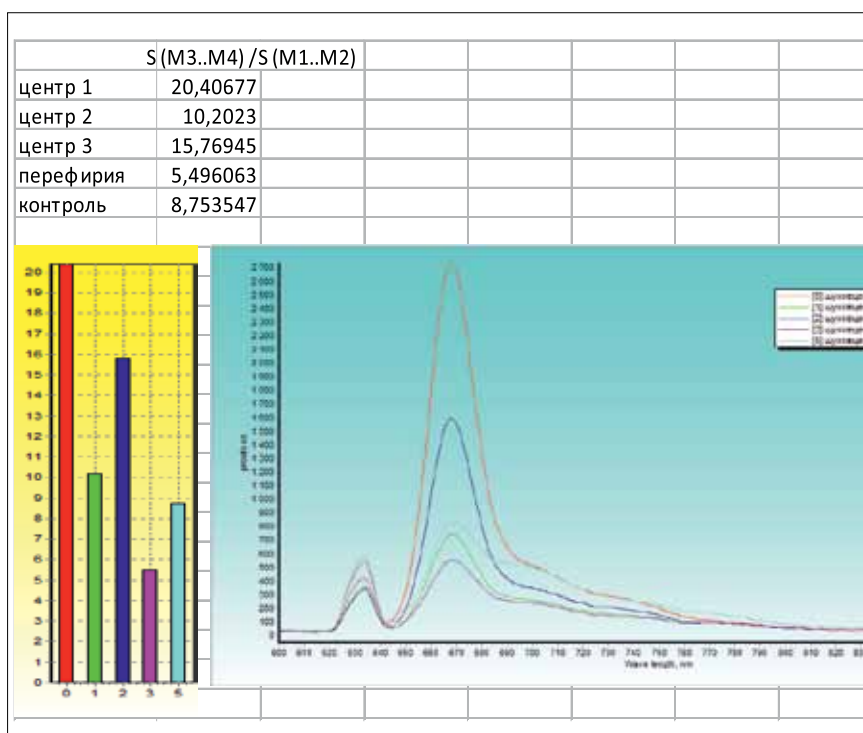


Рис. 1. Протокол локальной флуоресцентной спектроскопии

с использованием световодов с гибким цилиндрическим диффузором длиной 1,0 и 1,5 см (ООО «Полироник», 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. ВТФДТ проводили одновременно с дистанционной ФДТ (ФДТ+ВТФДТ).

3. Сочетанная ФДТ и лучевая терапия (ЛТ). Применялась у 6 пациентов с выраженной инфильтрацией подлежащих тканей. Лучевая терапия проводилась на ускорителе SL-20 (12МэВ) РД 2-3Гр до СОД 40Гр. После ЛТ проводили от 2 до 4 сеансов дистанционной ФДТ на остаточную опухоль (ФДТ+ЛТ).
4. Электрохимический лизис (ЭХЛ) в комбинации с ФДТ. Проводили двум пациентам на аппарате ECU-300 фирмы Soring. В лечении использовали монополярные платиновые электроды, длину активной дистальной части электродов регулировали с помощью пластиковых канюль, которые вводили в ткани с помощью троакаров под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина. Число электродов 4, расстояние между ними 1,5–2 см, длина активной части 3 см, сила тока 80 мА, напряжение 25 мВ, время воздействия 20–40 мин. В тот же день до или после ЭХЛ проводили ФДТ.

Результаты

Введение фотосенсибилизатора протекало без побочных реакций. При соблюдении светового режима в течение трех дней после введения фотосенсибилизатора проявлений кожной фототоксичности не наблюдали. При проведении локальной флуоресцентной спектроскопии флуоресцентная контрастность опухоль/здоровая кожа через 3 часа после введения фотолонна варьировала от 2 до 30, в среднем в опухоли интенсивность флуоресценции соответствовала $39,2 \pm 4,3$ относительным единицам, в здоровой ткани – $13,2 \pm 0,83$ относительным единицам.

После сеанса дистанционной ФДТ отмечали характерные реакции: изменение цвета опухоли, экссудацию из разрушающейся опухоли, побледнение кожи по периферии, отечность окружающих тканей (рис. 2,б).

Во время проведения дистанционной ФДТ пациенты испытывали болевые ощущения от незначительных до выраженных. При внутритканевом лазерном облучении выраженных болей не отмечали. Проведение ВТФДТ позволило увеличить объем деструкции опухоли, в результате более глубокого проникновения лазерного излучения, зона некроза составляла 0,8–1,3 см от поверхности диффузора.

При проведении ЭХЛ в месте введения электродов наблюдали гиперемию, выделение пузырьков газа (рис. 3,б), непосредственно после сеанса отмечали крепитацию. По данным морфологических исследований, после ЭХЛ в зоне анода формировался коагуляционный некроз, в зоне катода – колликативный некроз на протяжении около 1 см от поверхности электрода. Применение ЭХЛ, как и ВТФДТ, позволило увели-



Рис. 2. Б-ная К., 78 лет, диагноз: базальноклеточный рак кожи спины стадии Т3N0M0:

а – опухоль до ФДТ;
б – непосредственная реакция опухоли на лечение (5-е сутки после ФДТ);
в – полная регрессия опухоли через год после ФДТ. Срок безрецидивного наблюдения 3,5 года

чить размеры деструкции опухолевого узла и сократить сроки лечения. ФДТ в комбинации с лучевой терапией дала возможность уменьшить суммарную очаговую дозу до 40Гр. Перед выпиской из стационара у всех пациентов наблюдали формирование струпа, который отторгался через 1–2 месяца, и формировался рубец. После лечения пациентов осматривали через 1, 2, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Непосредственные результаты оценивали через 2 месяца после курса лечения по критериям ВОЗ (табл. 2).

Полную регрессию БКРК стадии Т3N0M0 наблюдали у 22 (84,6%) пациентов, частичную регрессию у 4 (15,4%). При проведении только ФДТ БКРК у 17 (89%) пациентов достигнута полная регрессия опухоли, у 2 (11%) – частичная регрессия. При проведении дистанционной ФДТ в сочетании с внутритканевой достигнута полная регрессия у одного больного. Пациент наблюдается без рецидива более года. Из четырех больных после лучевой терапии с последующей ФДТ у двух достигнута полная регрессия, у двух – частичная. ФДТ в сочетании с электрохимическим лизисом проведена

двум больным, достигнута полная регрессия опухолей, время наблюдения без рецидива 1,5 года (рис. 3) и 6 месяцев.

Из 22 больных без рецидива наблюдаются 16. У 6 больных безрецидивный период составил 5 лет, у 10 – от 6 мес. до 3 лет. Рецидивы выявлены у 6 больных (27,3%) через 1–2,5 года после проведенного лечения. Этим больным с успехом проведены повторные курсы ФДТ.

В группе из четырех больных с частичной регрессией опухоли проведены повторные курсы ФДТ: у троих достигнута полная регрессия (наблюдаются без рецидива от 1 до 3 лет); у одного – прогрессирование опухолевого процесса (у пациентки с БКРК волосистой части головы стадии Т3N0M0, которой проводили комбинированное лечение ФДТ+ЛТ, наблюдалось прогрессирование процесса – разрушение хряща ушной раковины), в связи с чем проведена ФДТ с паллиативной целью, достигнута стабилизация процесса, в настоящее время прогрессирования не наблюдается.

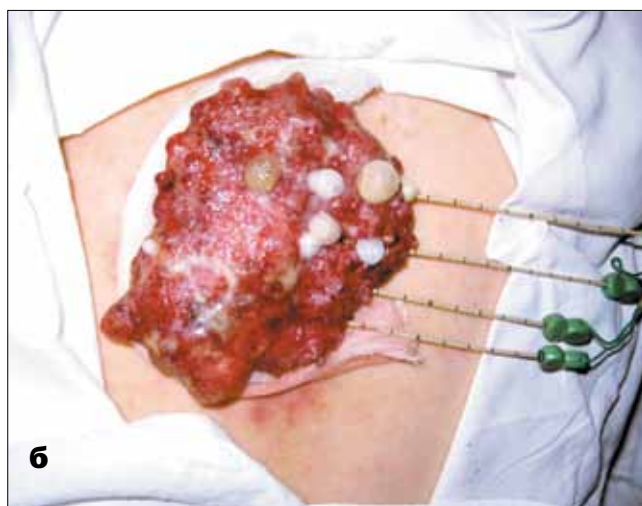


Рис. 3. Б-ная Г., 68 лет, диагноз: базальноклеточный рак кожи спины стадии Т3N0M0 (размеры опухоли 14,0 x 9,0 x 3,0 см):

а – опухоль до лечения;

б – во время сеанса ЭХЛ;

в – через 1 месяц после ФДТ+ЭХЛ (частично сохранен струп);

г – полная регрессия опухоли через 1 год после ФДТ+ЭХЛ (2 курса с интервалом в 5 дней). Срок безрецидивного наблюдения – 1,5 года

Таблица 2

Непосредственные результаты ФДТ в зависимости от применяемых методик и распространенности опухолевого процесса

Метод лечения	Число больных	Результат ФДТ*	Число больных БКРК стадии	
			T3N0M0	T4N0M0
ФДТ	20	ПР	17	–
		ЧР	2	1
ФДТ + ВТФДТ	5	ПР	1	–
		ЧР	–	4
ФДТ + ЭХЛ	2	ПР	2	–
		ЧР	–	–
ФДТ + ДЛТ	6	ПР	2	–
		ЧР	2	2
Всего	33	ПР	22 (84,6%)	–
		ЧР	4 (15,4%)	7 (100%)

* ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия.



Рис. 4. Б-ной Г., 64 года, диагноз: базальноклеточный рак кожи головы стадии T4N0M0:

а – опухоль до ФДТ;

б – сеанс внутритканевой ФДТ;

в – некроз опухоли через 1 неделю после сочетанной дистанционной и внутритканевой ФДТ;

г – частичная регрессия опухоли через 3 мес. после ФДТ

Всем больным БКРК стадии T4N0M0 лечение проводили с паллиативной целью. У всех отмечена частичная регрессия через 2 месяца после лечения (рис. 4), через 6–8 месяцев наблюдалось прогрессирование заболевания, поэтому проводили повторные курсы ФДТ с хорошим паллиативным эффектом.

Заключение

Фотодинамическая терапия больных базальноклеточным раком кожи стадии T3N0M0 в самостоятельном и комбинированном вариантах позволяет достигнуть полной регрессии опухоли в 84,6% наблюдений, рецидивы выявлены в 27,3% случаев на сроках наблюдения до 2,5 лет. Отсутствие системных осложнений дает возможность всем больным с частичной регрессией, продолженным ростом, выявленными рециди-

вами проводить повторные курсы фотодинамической терапии до достижения полной регрессии. Внутритканевая фотодинамическая терапия и электрохимический лизис повышают эффективность лечения за счет увеличения объема деструкции опухоли и тем самым дают возможность сократить сроки лечения. Больным с рецидивным раком кожи с инфильтративным ростом в подлежащие ткани, ранее не получавшим лучевую терапию, возможно комбинировать ее с ФДТ, которая позволит уменьшить дозу лучевой терапии на 20–30% и снизить риски развития лучевых осложнений. Использование методик с паллиативной целью больным базальноклеточным раком кожи стадии T4N0M0 приводит к уменьшению размеров опухоли, замедляет сроки прогрессирования и улучшает качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 г. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.
2. Онкология // Справочник под ред. чл.-корр. РАМН проф. И.В. Поддубной. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – С. 93–107.
3. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
4. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 52.
5. 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.
6. Korbek M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy // Int. J. Cancer. – 2008. – V. 122. – № 6. – P. 1411–1417.
7. 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. – № 8. – P. 784–788.
8. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 62–68.
9. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. // Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Изд. науч. лит. Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.
10. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R. et al. Photosensitizers in clinical PDT // Photodiag Photodyn Ther. – 2004. – V. 1, № 1. – P. 27–42.

PHOTODYNAMIC THERAPY ALONE AND IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED BASAL CELL SKIN CANCER

E.V.Yaroslavl'tseva-Isaeva, M.A.Kaplan, V.N.Kapinus, I.S.Spichenkova, A.M.Shubina, E.V.Goranskaya, Russian Medical Radiology Research Centre, Obninsk

Outcomes after photodynamic therapy (PDT) in 33 patients with basal cell skin cancer T3-T4N0M0 primary stage are represented in the article. The irradiation was performed distantly 3h after intravenous injection of photosensitizer photolon with dose 0.8-1.0 mg/kg; light dose accounted for 200-400 J/cm². Distant PDT was applied as monotherapy or in combination with electrochemical lysis, radiotherapy or interstitial PDT. 84.6% of patients with T3N0M0 stage basal cell skin carcinoma had complete regression, 15.4% of patients – partial regression. The treatment for T4N0M0 stage basal cell skin carcinoma was palliative and in 100% of cases it allows to shrink the tumor (defined as partial tumor regression), retard the progression time, improve quality of life. Interstitial PDT and electrochemical lysis improved the efficacy of distant PDT (increased volume of tumor destruction) and, thus, allowed to decrease treatment period. Combination of PDT with radiotherapy allowed to decrease radiation dose for 20-30% and, thus, to decrease the risk of radiation-induced complications.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer photolon, interstitial laser irradiation, electrochemical lysis, basal cell skin cancer.

Контакты: Каплан М.А. E-mail: kaplan@mrrc.obninsk.ru