

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ЛОР-ОРГАНОВ

В.Н. Волгин¹, Е.Ф. Странадко², Р.В. Кагоянц³, М.А. Кабанова⁴

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», г. Москва

²ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Ставрополь

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

Резюме

Приведены результаты лечения методом фотодинамической терапии 96 пациентов с первичным и рецидивным базальноклеточным раком кожи ЛОР-органов. Для проведения фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор отечественного производства – фотодитазин – в дозе 0,6–1,4 мг/кг. Параметры облучения подбирались с учетом формы и распространенности опухолевого процесса и составляли: выходная мощность – 0,1–3,0 Вт, плотность мощности – 0,1–1,3 Вт/см², доза света – 100–400 Дж/см². Исследования показали высокую эффективность лечения первичного и рецидивного базальноклеточного рака кожи носа, ушной раковины и наружного слухового прохода – от 87,5 до 94,7% случаев полной регрессии. В статье приведены примеры, иллюстрирующие эффективность предложенной методики. Высокая эффективность и хорошие косметические результаты позволили сделать вывод о перспективности применения фотодинамической терапии в лечении базальноклеточного рака кожи ЛОР-органов.

Ключевые слова: фотодитазин, базальноклеточный рак, ЛОР-органы, фотодинамическая терапия, эффективность.

Введение

В последнее десятилетие во всём мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком кожи. Ежегодный прирост пациентов составляет от 3% до 10%, из них в 89% случаев поражается кожа головы и шеи. Среди заболеваний кожи ЛОР-органов чаще поражается кожа носа (30%) и ушной раковины (14%). Среди злокачественных новообразований кожи большая доля приходится на базальноклеточный рак кожи (БКРК), в общей структуре злокачественных опухолей кожи он составляет от 75% до 90% [2–6]. Поражение кожи ЛОР-органов опухолевым процессом имеет свои особенности: патологические ткани тесно прилегают к жизненно важным органам, даже относительно небольшие по размерам опухоли способны вызывать деструкцию хряща, поражение полости носа и органа слуха, в связи с чем лечение их является чрезвычайно сложным [1]. Проблема лечения БКРК ЛОР-органов крайне актуальна в связи с высоким уровнем заболеваемости и не вполне удовлетворительными результатами существующих методов лечения.

Для лечения БКРК ЛОР-органов применяются различные методы: хирургический, лучевой, химиотерапевтический, криодеструкция, диатермокоагуляция и др. У каждого из них наряду с положительными сторонами имеются существенные недостатки: результаты лечения не всегда оказываются достаточно эффективными и органосохраняющими, множество побочных эффектов, ограничения при необходимости повторного лечения.

В последнее время накоплен опыт лечения БКРК ЛОР-органов методом фотодинамической терапии (ФДТ) [3–4, 7]. ФДТ является консервативным методом и основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани. Под действием света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в присутствии кислорода возникает фотохимическая реакция, приводящая к избирательной гибели злокачественных клеток опухоли. Патологическая ткань резорбируется, замещается соединительной тканью, образуется нежный рубец. Красный свет, используемый при ФДТ, лежит в области максимума светопропускания биотканей, что соответствует длине волн 600–800 нм. В этот же интервал попадает и полоса поглощения используемых фотосенсибилизаторов. Красный свет практически полностью поглощается фотосенсибилизатором, возбуждает фотохимическую реакцию в коже на глубине до 1,0 см, что обуславливает эффективность метода ФДТ при лечении опухолей толщиной до 1 см при применении стандартных методик. При более массивных опухолях используется внутритканевое подведение световой энергии и другие варианты ФДТ. В обоих случаях фотодинамическое повреждение эффективно разрушает опухоль, максимально сохраняя окружающие здоровые ткани. По данным большинства исследователей, градиент накопления фотосенсибилизаторов между здоровой и патологической тканями может составлять от 1:2 до 1:15 в зависимости от типа фотосенсибилизатора и гистологической структуры опухоли.

ФДТ относится к органосохраняющим методам лечения, обладает высокой селективностью лечебного действия. Преимуществом ФДТ по сравнению с другими методами лечения БКРК ЛОР-органов является возможность многократного повторения процедуры в случае большого диаметра опухоли без риска осложнений. Эффективность ФДТ БКРК, в том числе и БКРК ЛОР-органов, по данным ряда авторов, достигает 90–100%. Следует отметить, что при сравнении результатов лечения БКРК методом ФДТ и хирургическим методом косметический результат выше у пациентов, получавших ФДТ [3, 5–9].

Материалы и методы

В главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко лечение БКРК ЛОР-органов с применением метода ФДТ проведено 96 пациентам в возрасте от 43 до 92 лет (средний возраст – 71 год), из них было 73 мужчины и 23 женщины. Пациентов с первичным БКРК ЛОР-органов было 60 человек (62,5%), с рецидивным – 36 человек (37,5%).

При лечении методом ФДТ пациентов информировали об особенностях данного метода, возможных осложнениях. Это было связано с необходимостью соблюдения пациентом ограниченного светового режима, длительность которого зависит от вводимого препарата. После установления показаний и подтверждения отсутствия противопоказаний для лечения методом ФДТ с каждым больным (а при необходимости и с его родственниками) проводили беседу. Больному разъяснялась сущность предлагаемого лечения, методика проведения, возможные исходы и осложнения, его обязательно предупреждали о возможном появлении отека прилежащих к опухоли зон в первые дни после лечения. Каждый пациент давал письменное согласие на проведение лечения.

Для лечения больных методом ФДТ применялись отечественные лазерные полупроводниковые уста-

новки: «Кристалл» (длина волны 662 нм, мощность до 2 Вт), «Аткус-2» (длина волны 662 нм, мощность до 3 Вт), «Латус» (длина волны 662 нм, мощность до 3 Вт). Измерение мощности светового потока на конце световода проводилось с помощью интегрального измерителя мощности лазерного излучения ИИМ-1П (Россия).

При проведении сеанса ФДТ применяли следующие параметры лазерного воздействия: минимальная выходная мощность составляла 0,1 Вт, максимальная – 3,0 Вт, средняя – 1,2 Вт. Минимальная плотность мощности составляла 0,1 Вт/см², максимальная – 1,3 Вт/см², средняя – 0,35 Вт/см². Минимальная световая доза составляла 100 Дж/см², максимальная – 400 Дж/см², средняя – 200 Дж/см². Подведение максимальной световой дозы производили при рецидивах рака и распространенных опухолях.

В работе использовали фотосенсибилизатор фотодитазин (Россия, регистрационный номер ЛС-001246 от 10.02.2006). Препарат вводили внутривенно в дозах 0,6–1,4 мг/кг массы тела пациента. Химическое название фотодитазина – N-диметилглюкаминовая соль хлорина е₆. Препарат представляет собой раствор темно-зеленого цвета с желтоватым оттенком. Это фотосенсибилизатор второго поколения, который используют также для флюоресцентной диагностики (ФД). Обладает высокой фототоксичностью по отношению к различным видам опухолевых тканей. Быстро (в течение 24–28 ч) выводится из организма. Обладает высокой тропностью, определяемой отношением концентраций препарата в опухоли к концентрации в нормальной ткани (до 15:1). Указанные особенности препарата практически исключают повреждающее действие на здоровые органы и ткани.

Результаты и обсуждение

Результаты, оцененные через 2 мес. после проведения ФДТ, в зависимости от локализации опухоли, приведены в табл. 1.

Таблица 1
 Эффективность ФДТ больных базальноклеточным раком кожи ЛОР-органов

Характер и локализация опухоли	Число больных	Результаты ФДТ через 2 мес., чел.	
		ПР	ЧР
Первичный БКРК, в том числе:	60	56 (93,3%)	4 (6,7%)
– носа	38	36 (94,7%)	2 (5,3%)
– ушной раковины и наружного слухового прохода	22	20 (90,9%)	2 (9,1%)
Рецидивный БКРК, в том числе:	36	33 (91,7%)	3 (8,3%)
– носа	28	26 (92,9%)	2 (7,1%)
– ушной раковины и наружного слухового прохода	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)
Всего	96	89	7

ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия

При анализе эффективности лечения больных БКРК ЛОР-органов методом ФДТ в зависимости от локализации было показано, что при лечении БКРК носа эффективность ФДТ несколько выше, чем при лечении БКРК ушной раковины и наружного слухового прохода, число полных регрессий опухоли составило: при

первичном БКРК – 94,7% и 90,9% соответственно, при рецидивном – 92,9% и 87,5% соответственно. Разница статистически недостоверна.

Данные по частоте рецидивов БКРК ЛОР-органов в сроки наблюдения от 6 мес. до 3 лет после ФДТ в зависимости от локализации опухоли приведены в табл. 2.

Таблица 2

Частота рецидивов БКРК ЛОР-органов при сроке наблюдения от 6 мес. до 3 лет после ФДТ в зависимости от локализации опухоли

Характер и локализация опухоли	Число больных	Отдалённые результаты ФДТ, чел.	
		без рецидива	рецидив
Первичный БКРК, в том числе:	56	52 (92,9%)	4 (7,1%)
– носа	36	32 (88,9%)	4 (11,1%)
– ушной раковины и наружного слухового прохода	20	20 (100%)	-
Рецидивный БКРК, в том числе:	33	28 (84,8%)	5 (15,2%)
– носа	26	23 (88,5%)	3 (11,5%)
– ушной раковины и наружного слухового прохода	7	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Всего	89	80	9

При анализе отдалённых результатов ФДТ, в зависимости от локализации БКРК ЛОР-органов, установлено, что при первичном БКРК ушной раковины и наружного слухового прохода эффективность ФДТ несколько выше, чем при лечении БКРК носа (наблюдались без рецидива – 100% и 88,9% соответственно), а при лечении рецидивного БКРК ушной раковины и наружного слухового прохода эффективность ФДТ ниже, чем при лечении БКРК носа (71,4% и 88,5% соответственно). Разница статистически недостоверна.

Полученные результаты проиллюстрированы несколькими примерами (рис. 1–4).

На рис. 1 и 2 представлены фотографии двух больных БКРК с поражением носа до лечения и после лече-

ния методом ФДТ. У первого пациента (рис. 1) через 2 мес. после проведения лечения получена полная регрессия опухоли с образованием нежного рубца и хорошими косметическими результатами. У другого пациента (рис. 2) через 2 мес. после лечения также достигнута полная регрессия опухоли и эпителизация дефекта, на месте опухоли образовался гладкий белесоватый рубчик.

Результаты лечения больных БКРК ушной раковины методом ФДТ представлены на рис. 3 и 4. У одного пациента с БКРК правой ушной раковины (рис. 3) была достигнута полная регрессия опухоли с краевым дефектом ушной раковины, обусловленным глубиной инвазии опухолевого процесса.



а



б

Рис. 1. Пациент с обширным БКРК правого ската носа с переходом на нижнее веко и правую щеку:

а – до лечения;

б – полная регрессия опухоли через 2 мес. после ФДТ (фотодитазин 1,0 мг/кг, лекарственно-световой интервал 2 ч)

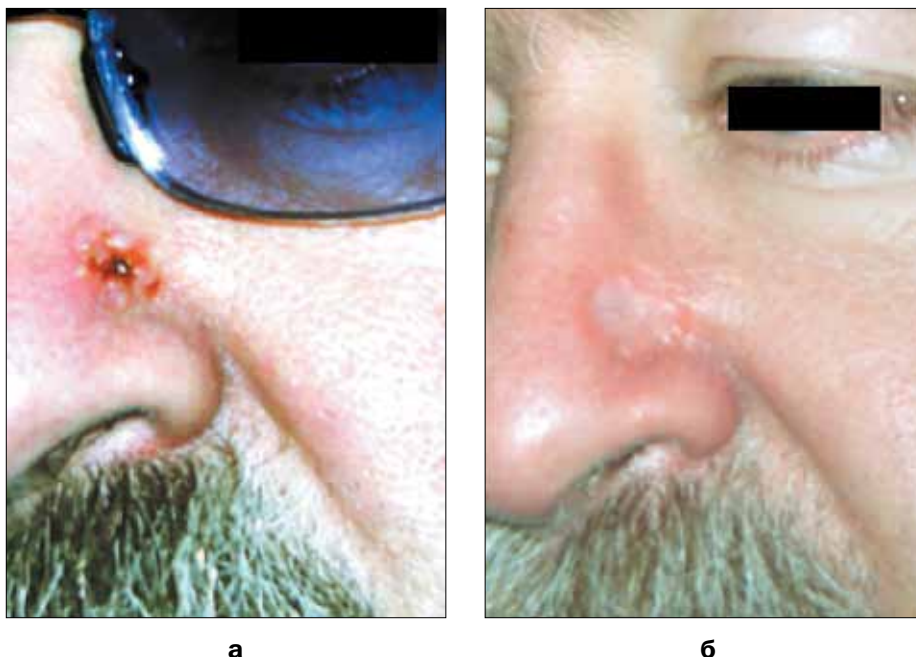


Рис. 2. Пациент с БКРК левого ската носа с переходом на крыло носа, язвенная форма:
а – до лечения;
б – полная регрессия опухоли через 2 мес. после ФДТ (фотодитазин 0,6 мг/кг, лекарственно-световой интервал 3 ч)



Рис. 3. Пациент с БКРК правой ушной раковины:
а – до лечения (размеры опухоли 25х30х3 мм);
б – полная регрессия опухоли через 2 мес. после ФДТ (фотодитазин 1,2 мг/кг, лекарственно-световой интервал 2 ч)

У другой пациентки с БКРК правой ушной раковины (рис. 4) после проведения ФДТ с фотодитазинном в дозе 0,7 мг/кг эффект от лечения через 1 мес. был также оценен как полная регрессия.

Заключение

Фотодинамическая терапия является эффективным методом лечения БКРК ЛОР-органов и отличается от других методов хорошими клиническими

результатами, органосохраняющим характером, отличными косметическими и функциональными результатами, отсутствием тяжелого системного влияния на организм. ФДТ является одним из перспективных методов лечения БКРК ЛОР-органов, представляя собой новое направление в лечении злокачественных опухолей, основанное на повреждении патологических клеток в ходе фотохимической реакции.



а



б

Рис. 4. Пациентка с БКРК правой ушной раковины:

а – до лечения;

б – полная регрессия опухоли через 1 мес. после ФДТ (фотодитазин 0,7 мг/кг, лекарственно-световой интервал 2 ч)

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
2. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базальноклеточного рака кожи // Российск. журн. кож. и вен. бол. – 1999. – №1. – С. 8–12.
3. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В., Садовская М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин // Рос. био-тер. журнал. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 7–11.
4. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. XIV, № 1. – С. 16–22.
5. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 283–288.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). – М.: Антиф, 2005. – С. 256.
7. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Рос. онкол. журнал. – 2000. – №4. – С. 52–56.
8. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия в самостоятельном и комбинированном лечении местнораспространенного базальноклеточного рака кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – №1. – С. 6–11.
9. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1. – С. 3–7.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR BASAL CELL SKIN CANCER ENT-ORGANS

V.N. Volgin¹, E.F. Stranadko², R.V. Kagouants³, M.A. Kabanova⁴

¹N.N. Burdenko Head military clinical hospital, Moscow

²State scientific center of laser medicine of FMBA of Russia, Moscow

³Stavropol state medical university, Stavropol

⁴Moscow scientific and practical center of dermatology and venereology and cosmetology of Moscow Health Care Department, Moscow

Results of photodynamic therapy in 96 patients with primary and recurrent basal cell skin cancer of ENT-organs are represented. For photodynamic therapy the Russian-made photosensitizer Photoditazine at dose of 0.6–1.4 mg/kg was used. Parameters were selected taking into account type and extent of tumor and were as follows: output power – 0.1–3.0 W, power density – 0.1–1.3 W/cm², light dose – 100–400 J/cm². The studies showed high efficacy of treatment for primary and recurrent basal cell skin cancer of nose, ear and external auditory canal – from 87.5 to 94.7% of complete regression. Examples of efficacy of the method are represented in the article. High efficacy and good cosmetic effects allowed to make a conclusion about perspectivity of photodynamic therapy for recurrent basal cell skin cancer of ENT-organs.

Keywords: Photoditazine, basal cell skin cancer, ENT-organs, photodynamic therapy, efficacy.

Контакты: Волгин В.Н., e-mail: vnvlgin@yandex.ru