

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С АЛАСЕНСОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ

Е.В. Филоненко

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Резюме

Приведены результаты флюоресцентной диагностики (ФД) с препаратом аласенс у 237 больных раком кожи. Средний возраст пациентов составил 63 ± 11 года. Показаниями к ФД служили уточнение границ рака кожи различной локализации перед проведением специализированного лечения, а также поиск скрытых очагов злокачественного поражения. Были выделены две группы пациентов: больные с местно-распространенными формами рака кожи головы и шеи, которым ФД проводили перед хирургическим лечением, и больные раком кожи различной локализации, которым ФД проводили перед фотодинамической терапией (ФДТ). ФД позволила уточнить границы ранее выявленных опухолевых очагов у 100% больных, что повлияло на объем резекции тканей во время оперативного вмешательства в 1-й группе пациентов и помогло спланировать поля лазерного облучения при проведении сеанса ФДТ во 2-й группе больных. В результате ФД с препаратом аласенс у 118 (53,1%) из 222 пациентов 2-й группы было выявлено 506 очагов дополнительной флюоресценции, из которых у 63 (28,4%) больных при морфологическом исследовании диагностирован рак кожи.

Ключевые слова: аласенс, флюоресцентная диагностика, рак кожи.

Введение

Опухолевые поражения кожи являются одними из наиболее часто встречающихся новообразований в структуре онкологической заболеваемости. В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост заболеваемости раком кожи. В России злокачественные новообразования кожи по частоте выявления занимают 2-е место у женщин (14,3%, с меланомой – 16,2%) после рака молочной железы (20,9%), и 3-е место у мужчин (10,0%, с меланомой – 11,4%) после злокачественных новообразований трахеи, легких и бронхов (18,4%) и предстательной железы (12,9%). Прирост заболеваемости с 2003 по 2013 гг. составил 27,02% у мужчин и 34,54% у женщин [1]. Большая частота рецидивов, увеличение числа пациентов с множественными формами заболевания ставят лечение и диагностику рака кожи в ряд важнейших проблем современной онкологии. В основе успешного лечения больных со злокачественными новообразованиями кожи лежит выполнение адекватного по объему специализированного лечения, которое обеспечивается только своевременной и точной диагностикой. Диагностика опухолей и опухолеподобных поражений кожи базируется на данных клинической картины, полученной при визуальном наружном осмотре пациента, и инструментальных методов исследования. Наиболее сложной задачей для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного опухолевого поражения кожи является группа больных с множественными образованиями кожи неуточненной морфологической структуры.

Для выявления рака кожи эффективна флюоресцентная диагностика (ФД) – исследование, основанное на избирательном накоплении фотосенси-

билизатора или индукции образования эндогенных порфиринов в ткани опухоли с последующей регистрацией их флюоресценции при облучении светом определенной длины волны.

В 1990 г. J.C. Kennedy и соавт. [2] впервые описали опыт успешного местного применения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) для фотодинамической терапии (ФДТ) заболеваний кожи. 5-АЛК является одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее избыточное введение в организм (системно или местно) приводит к накоплению его предшественника – эндогенного протопорфирина IX, обладающего интенсивной флюоресценцией и фотодинамической активностью. Поскольку протопорфирин IX интенсивно флюоресцирует в красной области спектра с максимумами на 635 нм и 710 нм, результатом его накопления в опухолевых клетках является возможность выявления опухолей по флюоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX. За прошедшие 25 лет с момента первого применения препарата на основе 5-АЛК в литературе появилось множество публикаций по клиническому использованию ФД с 5-АЛК, большинство из которых посвящено результатам флюоресцентной диагностики у больных центральным раком легкого и раком мочевого пузыря [3, 4].

Работ, посвященных применению ФД рака кожи, немного; в основном они посвящены анализу результатов проведения ФД для изучения кинетики накопления фотосенсибилизатора в опухолевых очагах и здоровой коже методом локальной флюоресцентной спектроскопии для оптимизации методик ФДТ с различными фотосенсибилизаторами: фотодитазинном [5, 6], фотосенсом [7]. В работе, посвященной ФД

рака кожи с препаратом аласенс (действующее вещество – 5-АЛК), авторы применяли мазевую аппликацию препарата на область верифицированной опухоли кожи для уточнения границ опухолевого поражения перед проведением ФДТ [8]. В зарубежной литературе работ посвященных ФД рака кожи с 5-АЛК также мало, единичные работы посвящены проведению ФД с эфирами 5-АЛК. В 2009 г. J. Liutkeviciute-Navickiene и соавт. провели ФД 126 больным с использованием местной аппликации 5-АЛК и метилового эфира 5-АЛК с целью определения границ очагов плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи. Чувствительность метода составила 95,4%, специфичность – 88,6% [9]. В опубликованных исследованиях, работ по применению ФД при системном введении 5-АЛК или ее эфиров с целью выявления скрытых очагов опухолевого поражения кожи нами не найдено.

Материал и методы

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» разработана технология проведения флюоресцентной диагностики рака кожи с системным введением препарата аласенс (5-аминолевулиновая кислота), выпускающегося в виде стерильного кристаллического порошка для приготовления раствора, расфасованного по 1,5 г (производитель: ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). За 3 ч до начала ФД больной принимал внутрь препарат аласенс в дозе 20–25 мг на 1 кг массы тела, растворенный непосредственно перед применением в 100 мл негазированной питьевой воды. Для возбуждения флюоресценции использовали диодный источник с длиной волны излучения 400–405 нм, флюоресценцию регистрировали визуально с использованием специальных очков со светофильтрами производства ООО «Биоспек», Россия.

Через 3 ч после приема раствора препарата аласенс проводили сеанс ФД. Вначале выполняли осмотр всей поверхности кожи в белом свете с регистрацией и измерением клинически определяемых, в том числе и морфологически подтвержденных, опухолевых очагов. Затем проводили осмотр опухолевых очагов во флюоресцентном режиме (в синем свете) с оценкой наличия флюоресценции опухолевых очагов и сопоставлением границ флюоресценции с границами опухоли, определяемыми при осмотре в белом свете. При несоответствии визуально определяемых в белом свете границ с границами флюоресценции опухоли осуществляли разметку границ опухоли под контролем флюоресцентного изображения.

Затем осматривали всю поверхность кожи во флюоресцентном режиме. При этом исследовали весь кожный покров больного с целью выявления дополнительных очагов флюоресценции. При выявлении дополнительных очагов флюоресценции проводили прицельную оценку данного очага в белом свете, в случае клинически неоднозначной картины, из зон подозрительных на злокачественность, брали материал для цитологического исследования.

У больных, получивших специализированное лечение по поводу рака кожи в анамнезе, дополнительно проводили прицельную оценку зон рубцовых изменений во флюоресцентном режиме на предмет возможного обнаружения рецидива заболевания.

В Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена ежегодно ФД с препаратом аласенс выполняют у более чем 100 больных. В статье приведены результаты ФД, проведенной у 237 больных. Женщин было 146 (61,6%), мужчин – 91 (38,4%). Средний возраст больных составил 63 ± 11 года. У всех больных был диагностирован базально-клеточный, плоскоклеточный или метатипичный рак кожи. В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: стадия $T_1N_0M_0$ была диагностирована у 172 (72,6%) больных, $T_2N_0M_0$ – у 35 (14,8%), $T_3N_0M_0$ – у 16 (6,7%), $T_4N_{0-1}M_0$ – у 14 (5,9%).

Показаниями к применению ФДТ являлись: 1) уточнение границ рака кожи головы и шеи перед хирургическим лечением для определения границ резекции; 2) уточнение границ рака кожи перед проведением ФДТ для планирования полей лазерного облучения; 3) поиск скрытых очагов первичного и рецидивного рака кожи у больных с множественным опухолевым поражением кожи и/или с наличием множественных очагов патологии кожи доброкачественной или неточной гистологической структуры.

В зависимости от цели ФД больные были распределены на две группы. В 1-ю группу включили пациентов с местно-распространенными формами рака кожи головы и шеи, которым ФД проводили для определения границ опухолевого поражения перед хирургическим лечением, во 2-ю группу вошли больные раком кожи различной локализации, которым ФД проводили для определения границ опухолевого поражения перед проведением ФДТ и для оценки состояния кожных покровов на наличие очагов множественного опухолевого поражения.

В 1-й группе было 15 больных с диагнозом рака кожи головы стадии $T_{3-4}N_{0-1}M_0$, которым после ФД было проведено хирургическое лечение. Количество опухолевых очагов в данной группе варьировало от 1 до 3. Во 2-й группе было 222 пациента с диагнозом рака кожи головы и/или туловища стадии $T_{1-3}N_0M_0$, которым после проведения ФД был проведен курс ФДТ. У 169 (76,1%) из 222 пациентов опухоли располагались в области лица и волосистой части головы. У 93 (42%) больных выявлена множественная форма рака кожи (551 очаг). Количество очагов варьировало от 2 до 75. У большинства больных верифицированные опухолевые очаги определялись на фоне множественных очагов гиперкератоза, возрастных, воспалительных, грибковых и других изменений кожи, что существенно осложняло визуальный наружный осмотр и дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных поражений кожных покровов.

Результаты

Проведение ФД позволило уточнить границы ранее выявленных опухолевых очагов у 100% больных, что повлияло на объем резекции тканей во время выполнения оперативного вмешательства в 1-й группе больных и позволило спланировать поля лазерного облучения при проведении сеанса ФДТ во 2-й группе больных. Кроме того, в ходе проведения ФД у 118 (53,1%) из 222 пациентов 2-й группы выявлено 506 очагов дополнительной флюоресценции, из них у 63 (28,4%) больных диагностировано наличие скрытых очагов рака кожи. Наличие раковых клеток морфологически подтверждено в 171 (33,8%) (истинно положительный результат) из 506 очагов дополнительной флюоресценции, 335 (66,2%) (ложноположительный результат) очагов охарактеризованы как пролиферация глубоких слоев плоского эпителия, гиперкератоз, элементы воспаления. Ложноотрицательных результатов не зарегистрировано. У каждого больного было взято от 1 до 2 соскобов с нефлюоресцирующих участков кожи – всего 420 очагов. Цитологически во всех контрольных очагах клеток рака не обнаружено (истинно отрицательный результат). Таким образом, чувствительность метода составила 100%, специфичность – 55,6%. Побочных реакций и осложнений при выполнении ФД зарегистрировано не было.

Заключение

Эффективность специализированного противоопухолевого лечения злокачественных опухолей кожи, т.е. достижение максимального радикализма и хороших косметических результатов, напрямую зависит от своевременности и точности проводимой диагностики. В настоящее время во всем мире ведется активный

поиск неинвазивных методов, позволяющих провести раннюю диагностику заболевания и, не травмируя объект исследования, получить о нем необходимую достоверную информацию. Ограничение объема удаляемых тканей в связи с наиболее частым расположением опухолей кожных покровов в области головы и шеи, отсутствие данных об истинных границах опухолевого поражения кожи и, как следствие, появление краевого рецидива являются одними из причин неудач традиционных видов лечения. Другой причиной возникновения рецидива заболевания является реализация субклинических очагов рака, не диагностированных и не леченых ранее. Достаточно часто злокачественное опухолевое поражение кожи встречается наряду с наличием у больного множественных очаговых образований кожи неуточненной морфологической структуры, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания в ходе выполнения визуального осмотра.

Выполнение флюоресцентной диагностики рака кожи с использованием отечественного препарата аласенс и лазерной диагностической аппаратуры показал, что данный метод позволяет уточнить границы опухолевого поражения кожи больных на предоперационном этапе или перед проведением фотодинамической терапии, выявить скрытые очаги множественного рака кожи, а также диагностировать рецидив злокачественного заболевания на ранней стадии. Наиболее актуальным является использование метода флюоресцентной диагностики у больных с множественным раком кожи и злокачественными поверхностными опухолями на фоне множественных возрастных и других изменений кожи неуточненной морфологической структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.
2. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience // *J. Photophem. Photobiol.* – 1990. – N 6. – P. 143–148.
3. Пикин О.В., Филоненко Е.В., Мироненко Д.Е. Эффективность флюоресцентной диагностики опухолевого поражения плевры с препаратом аласенс // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2013. – №4. – С. 11–14.
4. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Аполихин О.И., Ворожцов Г.Н., Словоходов Е.К., Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцентрового клинического исследования) // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2014. – №4. – С. 23–25.
5. Капинус В.Н., Романко Ю. С., Каплан М. А. и др. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин у больных раком кожи // *Рос. биотер. журн.* – 2005. – Т.4. – № 3. – С. 71–78.

REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovanija v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2013 (incidence and mortality)), pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj, M.: MNI OI im. P.A. Gercena, filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2015, pp. 1–250.
2. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience, *J. Photophem. Photobiol.*, 1990, № 6, pp. 143–148.
3. Pikin O.V., Filonenko E.V., Mironenko D.E. Jefferktivnost' fljuorescentnoj diagnostiki opuholevogo porazhenija plevry s preparatom alasens (Efficacy of fluorescence diagnosis for pleural tumors with alasens), *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika*, 2013, № 4, pp. 11–14.
4. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ja., Apolihin O.I., Vorozhcov G.N., Slovhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Machinskaja E.A. Intraoperacionnaja fotodinamicheskaja terapija raka mochevogo puzyrja s preparatom alasens (rezul'taty mnogocentrovogo klinicheskogo issledovanija) (Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter trial)), *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika*, 2014, № 4, pp. 23–25.
5. Kapinuz V.N., Romanko Ju. S., Kaplan M. A. i dr. Jefferktivnost' fljuorescentnoj diagnostiki i fotodinamicheskaj terapij

6. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 33–37.
7. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В., Кувшинов Ю.П., Поддубный Е.К. Фотодинамическая терапия у больных с опухолями головы и шеи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 2. – С. 46–49.
8. Вакуловская Е.Г. Флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором аласенс у больных опухолями головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № S1. – С. 22–23.
9. Liutkeviciūte-Navickiene J, Mordas A, Simkute S, Bloznyte-Plesniene L. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester // Medicina (Kaunas). – 2009. – 45 (12). – P. 937–42.
6. s fotosensibilizatorom Fotoditazin u bol'nyh rakom kozhi (Efficacy of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with photosensitizer Fotoditazin in patients with skin cancer), *Ros bioter zhur*, 2005, T. 4, № 3, pp. 71–78.
6. Volgin V.N., Stranadko E.F. Izuchenie farmakokinetiki fotoditazina pri bazal'no-kletochnom rake kozhi (Studies of Photoditazin pharmacokinetics in basal-cell skin cancer), *Lazernaja medicina*, 2011, T. 15, № 1, pp. 33–37.
7. Vakulovskaja E.G., Shental' V.V., Kuvshinov Ju.P., Poddubnyj E.K. Fotodinamicheskaja terapija u bol'nyh s opuholjami golovy i shei (Photodynamic therapy in patients with head and neck tumors), *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*, 2003, T. 14, № 2, pp. 46–49.
8. Vakulovskaja E.G. Fljuorescentnaja diagnostika s fotosensibilizatorom alasens u bol'nyh opuholjami golovy i shei (Fluorescence diagnosis with photosensitizer alasens in patients with head and neck tumors), *Sibirskij onkologičeskij zhurnal*, 2006, № S1, pp. 22–23.
9. Liutkeviciūte-Navickiene J, Mordas A, Simkute S, Bloznyte-Plesniene L. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester, *Medicina (Kaunas)*, 2009, № 45 (12), pp. 937–942.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS WITH ALASENS IN PATIENTS WITH SKIN CANCER

Filonenko EV

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

Results of fluorescence diagnosis (FD) with alasens in 237 patients with skin cancer are represented. The average age of patients accounted for 63±11 y.o. The indications for FD were the borders adjustment for skin cancer of different localizations prior to special treatment and also the search for occult foci of malignant lesion. There were two groups of patients: patients with locally advanced head and neck carcinomas, who had FD prior to surgical treatment, and patients with cancer of different localization, who had FD prior to photodynamic therapy (PDT). FD permitted to adjust borders of detected tumor foci in 100% of patients that impacted on extent of resection during surgery in group 1 of patients and helped planning fields of laser irradiation for PDT session in group 2 of patients. Due to FD with alasens 506 foci of additional fluorescence were detected in 118 (53.1%) of 222 patients in group 2, skin cancer was diagnosed morphologically in 63 patients (28.4%) of them.

Keywords: alasens, fluorescence diagnosis, skin cancer.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru