



Фотодинамическая терапия различных клинических форм базальноклеточного рака кожи

Матвеева О.В. • Сухова Т.Е. • Третьякова Е.И.

Матвеева Олеся Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования¹

✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 206 24 43.
E-mail: mmacosmetology@mail.ru

Сухова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии²

Третьякова Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Фотодинамическая терапия (ФДТ) все более часто применяется для неинвазивной деструкции базальноклеточного рака кожи (БКРК), однако надежная доказательная база эффективности этого метода пока отсутствует.

Цель – оценка объективного ответа БКРК на ФДТ с внутриочаговым способом введения фотосенсибилизатора Радахлорина у пациентов с разными клиническими формами, стадиями, характером течения и локализацией БКРК.

Материал и методы. В период с марта 2004 по март 2007 г. в исследование включили 45 больных первичным и рецидивным солитарным (язвенная, поверхностная, склеродермоподобная и нодулярная клинические формы), а также множественным БКРК I–II стадии (преимущественно T₁–T₂N₀M₀) с неблагоприятной в отношении развития рецидива и неудобной для традиционных методов лечения локализацией. Всем больным проводился 1 курс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорин (в объеме 0,5–1 мл на 1 см² поверхности опухоли) и световой дозой 300 Дж/см² (длина волны 662 нм). В качестве первичного результата была выбрана клинически и цитологически оцененная степень регресса очага через 3 месяца после лечения. Вторичным результатом считалась устойчивая

клиническая и цитологическая реакция на месте бывшей опухоли через 12 месяцев после лечения. Оценка отдаленного безрецидивного периода осуществлялась 1 раз в год в течение 5 лет.

Результаты. Установлен полный регресс БКРК у 43 (95,5%) больных в 47 (95,9%) очагах. У 2 (4,5%) больных с частичным регрессом в 2 (4,1%) очагах опухоли были излечены повторными курсами ФДТ. У больных БКРК в стадии T₁N₀M₀ ближайший результат лечения достоверно не различался в зависимости от клинической формы, в то время как у пациентов с БКРК в стадии T₂N₀M₀ отмечалась тенденция к снижению эффективности лечения склеродермоподобной формы БКРК (66,7%) по сравнению с нодулярной (100%), поверхностной (100%) и язвенной (92,8%). В ходе отдаленного наблюдения выявлен рецидив у 1 больного на месте полностью регрессировавшего язвенного очага через 29 месяцев после лечения.

Заключение. ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорин является эффективным методом лечения различных клинических форм БКРК.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, фотодинамическая терапия, внутриочаговое применение фотосенсибилизатора.

В последние годы метод фотодинамической терапии (ФДТ) активно развивается. Он зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных методов лечения больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) различных клинических форм и локализаций [1–3]. Сегодня ведутся исследования в области применения ФДТ для лечения неонкологических заболеваний, и уже получены многообещающие результаты [4, 5].

ФДТ – разновидность фотохимиотерапии, основанная на фотодинамическом повреждении клеточных и тканевых мишеней за счет сочетанного действия фотосенсибилизатора, света и кислорода [6–14]. Первоначально возможности метода

ограничивались парентеральным способом введения в организм фотосенсибилизатора. Однако к настоящему времени в онкологии накоплен богатый опыт применения ФДТ с внутриочаговым способом доставки фотосенсибилизатора в ткани. Его бесспорными преимуществами являются высокая избирательность в отношении опухолевых клеток, доступность и хорошие тканесохраняющие свойства [15–21].

Материал и методы

В исследование вошли 45 больных с БКРК (всего 49 очагов), которые находились на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. У 19 (42,2%) пациентов наблюдалась



язвенная форма БКРК, у 15 (33,3%) – поверхностная, у 6 (13,3%) – склеродермоподобная, у 5 (11,2%) – нодулярная. Мужчин было 14, женщин – 31; средний возраст больных – $61,51 \pm 9,34$ года. Продолжительность заболевания на момент обращения составляла от 1 месяца до 13 лет (в среднем $2,9 \pm 2,7$ года). Рецидивные опухоли были у 6 пациентов. У 34 (75,6%) больных опухоли локализовались в труднодоступных для других методов лечения местах: у 29 (64,4%) – в центре лица, у 5 (11,2%) – на волосистой части головы, ушной раковине и в околоушной области. В 3 (6,7%) случаях опухоли располагались на виске, у 8 (17,7%) больных 11 опухолей были на теле.

До начала исследования всем больным проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование. Диагноз БКРК устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов гистологического и цитологического исследований.

Критериями отбора больных для ФДТ служили: наличие солитарных и множественных форм $T_1-N_0M_0$, труднодоступная локализация опухоли, отказ от лучевого и хирургического лечения, пожилой и старческий возраст.

После обработки поверхности опухолевого очага 70% этиловым спиртом за 15 минут до облучения инъецировали фотосенсибилизатор Радахлорин с пиком поглощения 662 нм (производство ООО «РАДА-ФАРМА», Москва) непосредственно в опухоль и в ее окружение в пределах 0,5–1 см здоровой кожи. Объем фотосенсибилизатора составлял 0,5–1 мл на 1 см^2 опухоли, что соответствовало дозе 1,75–3,5 мг/см². Перед сеансом лазерного облучения использовали местные анестетики (2% раствор лидокаина).

В качестве источника светового излучения применяли полупроводниковый лазерный аппарат ЛАМИ (регистрационный номер – 29/10020203/5212-03 (20.05.2003), код – ОКП 944420, класс – ПА) с длиной волны лазерного излучения 662 нм, мощностью излучения на конце световода 1,3 Вт.

Излучение с помощью световода подводилось к поверхности опухоли перпендикулярно, диаметр светового пятна соответствовал размеру новообразования, включая 0,5–1 см окружающей видимо здоровой кожи. Плотность мощности составляла от 0,141 до 0,390 Вт/см², плотность поглощенной световой энергии – 300 Дж/см².

Облучение одного поля длилось от 13 до 35 минут и рассчитывалось по формуле:

$$T = E/P_s,$$

где E – заданная величина плотности энергии (доза лазерного облучения);

P_s – плотность мощности излучения, Вт/см².

В свою очередь, мощность излучения (P_s) рассчитывалась по формуле:

$$P_s = P_v/S,$$

где P_v – мощность лазерного излучения на выходе световода, Вт;

S – площадь светового пятна, см².

После ФДТ очаги деструкции обрабатывались 5% раствором перманганата калия и мазью на основе хлорамфеникола и метилурацила (Левомеколь), окружающая здоровая кожа – 20% спиртом.

Эффективность лечения различных клинических форм БКРК оценивалась по степени регресса опухоли и подтверждалась цитологическим методом исследования. Ближайшие результаты лечения оценивались через 3 месяца после ФДТ, отдаленные – через 6 и 12 месяцев, далее в течение 5 лет – 1 раз в год. Рецидив БКРК расценивался в случае появления клинических и/или цитологических признаков опухолевого роста в области рубца более чем через 6 месяцев после ФДТ.

Результаты

На 2–4-е сутки (в среднем через $3,7 \pm 0,8$ дня) на месте деструкции очагов формировались некротические корки, самопроизвольное отторжение которых происходило на 28–41-е сутки с формированием удовлетворительного в косметическом отношении бледно-розового не спаянного с подлежащими тканями рубца.

При оценке ближайших результатов лечения полный регресс БКРК установлен у 43 (95,5%) больных в 47 (95,9%) очагах. Частичный регресс отмечался впоследствии у 2 (4,5%) больных в 2 (4,1%) очагах; этим пациентам был дополнительно проведен 1 сеанс ФДТ, в результате которого наступил полный регресс опухолевых очагов.

При множественной, поверхностной и нодулярной формах БКРК полный регресс новообразований отмечался у всех пациентов, при язвенной форме – у 94,4%, при склеродермоподобной – у 83,3%. Полный регресс наблюдался у 19 (100%) больных БКРК в 20 очагах при стадии $T_1N_0M_0$ и у 24 (92,3%) – в 27 (93,1%) очагах при стадии $T_2N_0M_0$.

В рамках исследования проведена оценка эффективности ФДТ с внутриочаговым применением фотосенсибилизатора Радахлорин. При оценке ближайших результатов лечения всех клинических форм БКРК в стадии $T_1-N_0M_0$ выявлена высокая



эффektivность ФДТ. Полный регресс отмечен при поверхностной и нодулярной формах БКРК – 100%, при язвенной – 92,8%, при склеродермоподобной – 66,7%. Анализ отдаленных результатов ФДТ показал, что рецидив произошел у 1 (2,3%) больного, 5-летний безрецидивный период составил 97,7%.

Заключение

Как показали ближайшие и отдаленные результаты лечения, ФДТ с внутриочаговым применением фотосенсибилизатора Радахлорин является эффективным методом терапии различных клинических форм БКРК. ☼

Литература (References)

1. Каплан МА, Романко ЮС. Фотодинамическая терапия. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004;(1):43–8. (Kaplan MA, Romanko YuS. [Laser photodynamic therapy]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2004;(1):43–8. Russian).
2. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Молочков ВА, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Таранец ТА. Базальноклеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004;(6):6–10. (Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Molochkov VA, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Taranets TA. [Basal cell carcinoma of the skin: treatment problems and current issues of photodynamic therapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2004;(6):6–10. Russian).
3. Молочков ВА, Молочков АВ, Сухова ТЕ, Хлебникова АН, Кунцевич ЖС, Романко ЮС, Дибирова СД, Бочкарева ЕВ. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;(4):21–4. (Molochkov VA, Molochkov AV, Sukhova TE, Khlebnikova AN, Kuntsevich ZhS, Romanko YuS, Dibirova SD, Bochkareva EV. [Local photodynamic therapy for keratoacanthoma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012;(4):21–4. Russian).
4. Романко ЮС, Каплан МА, Попучиев ВВ, Сурова ЛВ, Эпатова ТВ. Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита. *Радиация и риск*. 2014;23(1):66–77. (Romanko YuS, Kaplan MA, Popuchiev VV, Surova LV, Epatova TV. [Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis]. *Radiatsiya i risk*. 2014;23(1):66–77. Russian).
5. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой; 2009. 204 с. (Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. *Clinical aspects of photodynamic therapy*. Kaluga: Izdatel'stvo nauchnoy literatury N.F. Bochkarevoy; 2009. 204 p. Russian).
6. Каплан МА, Никитина РГ, Романко ЮС, Бозаджиев ЛЛ, Малыгина АИ, Дрожжина ВВ. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных. *Лазерная медицина*. 1998;2(2–3):38–42. (Kaplan MA, Nikitina RG, Romanko YuS, Bozadzhiev LL, Malygina AI, Drozhzhina VV. [Photodynamic therapy for experimental sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina*. 1998;2(2–3):38–42. Russian).
7. Каплан МА, Пономарев ГВ, Баум РФ, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ. Изучение специфической фотодинамической активности Фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003;2(4):23–30. (Kaplan MA, Ponomarev GV, Baum RF, Romanko YuS, Mardynskaya VP, Malygina AI. [Study of photodynamic activity Photoditazini at photodynamic therapy of experimental animals with tumor]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2003;2(4):23–30. Russian).
8. Каплан МА, Романко ЮС, Мардынская ВП, Малыгина АИ, Бурмистрова НВ, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИВ. Разработка метода фотодинамической терапии с Фотодитазиним у экспериментальных животных с саркомой М-1. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004;3(2):52. (Kaplan MA, Romanko YuS, Mardynskaya VP, Malygina AI, Burmistrova NV, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IV. [Development of the method of Photodithazine photodynamic therapy for experimental sarcoma M-1]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2004;3(2):52. Russian).
9. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Михина ЛН, Фомина НК, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазиним. *Лазерная медицина*. 2005;9(2):46–54. (Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Mikhina LN, Fomina NK, Malygina AI, Ingel' IE. [The influence of luminous density on the anti-tumor efficacy of Photodithazine photodynamic therapy]. *Lazernaya meditsina*. 2005;9(2):46–54. Russian).
10. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Фомина НК, Михина ЛН, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1. *Лазерная медицина*. 2005;9(4):41–7. (Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Fomina NK, Mikhina LN, Malygina AI, Ingel' IE. [Effects of photodynamic therapy on the growth and functional morphology of sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina*. 2005;9(4):41–7. Russian).
11. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазиним на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004;138(12):658–64. (Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. [Effects of Photodithazine photodynamic therapy on the morphofunctional characteristics of sarcoma M-1]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004;138(12):658–64. Russian).
12. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотодитазиним от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;139(4):456–61. (Romanko YuS, Tsyb AF, Kaplan MA, Popuchiev VV. [Anti-tumor efficacy of Photodithazine photodynamic therapy and its relation to luminous density]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005;139(4):456–61. Russian).
13. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Эффект фотодинамической терапии с фотодитазиним на морфофункциональные параметры М-1 саркомы. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(6):584–9.
14. Романко ЮС, Цыб АФ, Каплан МА, Попучиев ВВ. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(4):460–4.
15. Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИС, Шубина АМ, Боргуль ОВ, Горанская ЕВ. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск*. 2013;22(3):115–23. (Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul' OV, Goranskaya EV. [Photodynamic therapy: results and prospects]. *Radiatsiya i risk*. 2013;22(3):115–23. Russian).
16. Молочков ВА, Снарская ЕС, Поляков ПЮ, Афонин АВ, Сухова ТЕ, Романко ЮС, Хлебникова АН, Таранец ТА, Королева ЛП, Кладо-



- ва АЮ, Челюканова МВ, Козлова ЕС. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;6:4–9.
(Molochkov VA, Snarskaya ES, Polyakov PYu, Afonin AV, Sukhova TE, Romanko YuS, Khlebnikova AN, Taraney TA, Koroleva LP, Klodova AYu, Chelyukanova MV, Kozlova ES. [Treatment of skin basalomas revisited]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2005;6:4–9. Russian).
17. Молочков АВ, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Акопова КВ, Королева ЛП, Прокофьев АА, Румянцев СА, Алиева ПМ, Романко ЮС, Молочков ВА. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(4):30–6.
(Molochkov AV, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Akopova KV, Koroleva LP, Prokof'ev AA, Rumyantsev SA, Alieva PM, Romanko YuS, Molochkov VA. [Comparison of effectiveness of laser-induced and photodynamic therapy for superficial and micronodular basalomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012;(4):30–6. Russian).
18. Романко ЮС, Коренев СВ, Попучиев ВВ, Вайсбейн ИЗ, Сухова ТЕ. Основы фотодинамической терапии. Калининград: Страж Балтики; 2010. 136 с.
(Romanko YuS, Korenev SV, Popuchiev VV, Vaysbeyn IZ, Sukhova TE. Principles of photodynamic therapy. Kaliningrad: Strazh Baltiki; 2010. 136 p. Russian).
19. Цыб АФ, Каплан МА, Молочков ВА, Мионов АФ, Романко ЮС, Капинус ВН, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000;(4):4–12.
(Tsyb AF, Kaplan MA, Molochkov VA, Mironov AF, Romanko YuS, Kapinus VN, Sukhova TE, Tret'yakova EI. [Photodynamic therapy for the treatment of solitary and multiple basalomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2000;(4):4–12. Russian).
20. Цыб АФ, Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ. Фотодинамическая терапия. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 195 с.
(Tsyb AF, Kaplan MA, Romanko YuS, Popuchiev VV. Photodynamic therapy. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. 195 p. Russian).
21. Ярославцева-Исаева ЕВ, Каплан МА, Романко ЮС, Сокол НИ. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора. Российский биотерапевтический журнал. 2003;2(4):19–22.
(Yaroslavtseva-Isaeva EV, Kaplan MA, Romanko YuS, Sokol NI. [Method of photodynamic therapy of experimental tumor (Sarcoma M-1) with local administration of photosensitizer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2003;2(4):19–22. Russian).

Photodynamic therapy in patients with different clinical forms of basal cell carcinoma of the skin

Matveeva O.V. • Sukhova T.E. • Tret'yakova E.I.

Matveeva Olesya Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education¹

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation.

Tel.: +7 (926) 206 24 43.

E-mail: mmacosmetology@mail.ru

Sukhova Tat'yana Evgen'evna – MD, PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department²

Tret'yakova Elena Igorevna – MD, PhD, Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department²

Background: Photodynamic therapy is frequently applied for non-invasive destruction of basal cell carcinomas (BCC) of the skin; though, there is lack of evidence for efficacy of the method.

Aim: To assess objective response of BCCs to photodynamic therapy with intralesional administration of photosensitizer Radachlorin in patients with different clinical forms, stages, flow patterns and localization of BCC.

Materials and methods: 45 stage I–II BCCs patients with primary and recurrent solitary (ulcerative, superficial, scleroderma-like and nodular forms) and multiple lesions (predominantly T₁–T₂N₀M₀), with difficult to treat localization and high risk of recurrence were included during the period from March 2004 to March 2007. All patients received one cycle of photodynamic therapy with intralesional Radachlorin (0.5–1 ml/1 cm² tumor surface) and irradiation dose 300 J/cm² (wavelength 662 nm). A primary outcome measure was grade of clinical and cytological lesion regression after three months. Secondary outcome measure was stable clinical and cytological reaction at the

lesion site. In the long-term, lesion recurrence was assessed yearly during 5 years.

Results: Complete regression of BCCs was found in 43 (95.5%) patients and 47 (95.9%) lesions. In 2 (4.5%) patients with partial regression of 2 (4.1%) lesions repeated cycles of photodynamic therapy resulted in complete response. In BCCs T₁N₀M₀, early outcome was independent from the clinical form of the diseases; by contrast, in BCCs T₂N₀M₀, treatment of scleroderma-like BCCs was non-significantly less effective (66.7%) compared to nodular, surface (100% for both) and ulcerative (92.8%) forms. In the long-term, 1 tumor recurrence was observed after 29 months at the site of completely regressed ulcerative lesion.

Conclusion: Photodynamic therapy with intralesional administration of photosensitizer Radachlorin is an effective treatment method for different clinical forms of BCC.

Key words: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, intralesional administration of photosensitizer.

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation