

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ЛОКАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Пономарев Г.В.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, Россия;
Институт биомедицинской химии РАМН, г. Москва;

Резюме. Работа посвящена методикам фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи начальных стадий с внутритканевым, аппликационным способом введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, базально-клеточный рак кожи, локальное введение фотосенсибилизатора (внутритканевое, аппликация).

Среди злокачественных новообразований кожи, морфологически отличных от меланомы, преобладают (93,9%) I-II стадии заболевания [2]. Причем, базально-клеточный рак кожи (БКРК) составляет 70-90%. Большая частота рецидивов, преимущественная локализация на коже головы и шеи, увеличение числа первично-множественных форм обуславливают необходимость совершенствования методов его лечения [4-6]. С 1992 года в России для лечения опухолей кожи применяется фотодинамическая терапия (ФДТ) [1, 8]. Эффективность ФДТ рака кожи зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора (ФС), параметров лазерного облучения.

Обычно ФС вводят в организм внутривенно. Он накапливается преимущественно в опухоли, а также в коже, слизистых, в органах ретикулоэндотелиальной системы [3]. При несоблюдении профилактических мер после внутривенного введения ФС возможны гиперемия, отек, ожоги кожи лица и открытых участков тела с последующей пигментацией, конъюнктивиты и дерматиты различной степени выраженности. Введение ФС приводит к высокой концентрации действующего вещества в органах ретикулоэндотелиальной системы и может нарушать их функционирование.

Возможно внутритканевое и аппликационное введение раствора ФС (производных гематопорфирина, фталоцианинов) [7, 12] и аминолевулиновой кислоты в форме крема [9, 10, 11, 13,]. Однако, нет информации о расчете дозы ФС, вводимого внутритканевым способом, об оптимальных (соотношение дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения) параметрах сеанса ФДТ, эффективности ФДТ с локальным введением ФС в зависимости от клинической формы БКРК.

В работе использовали фотосенсибилизатор – производное хлорина E₆ 0,5% раствор «Фотодитазин» и 2% крем с «Фотодитазином».

Источниками светового излучения служили лазерные аппараты: «Ламеда» с максимальной мощностью рабочего излучения на выходе

оптического разъема аппарата 1,5 Вт, длина волны 661 ± 6 нм (производитель ООО «Электромагнитные медицинские инструменты») и лазерный аппарат «Аткус-2», (ЗАО «Полупроводниковые приборы»), мощность – 2 Вт, длина волны 661 ± 1 нм. Для доставки световой энергии к опухоли использовали гибкие кварцевые моноволоконные торцевые световоды, световоды с линзой.

Клинические исследования провели 101 пациенту с морфологически подтвержденным диагнозом базально-клеточный рак кожи T₁₋₂N₀M₀. Максимальный диаметр опухоли соответствовал 3 см. Среди них было 39 (38,6%) мужчин, 62 (61,4%) женщины, в возрасте от 43 до 80 лет, средний возраст составил 61,5 год, пациентов старше 60 лет – 80%. У 6 (5,9%) пациентов отмечали рецидивы БКРК, у 11 (11,0%) пациентов – первично-множественный БКРК. В целом пролечили 122 опухолевых очага. Распределение больных по локализации процесса показало, что у 88 (87,1%) пациентов БКРК локализовался в области головы и шеи. Из них у 31 (35,2%) пациентов отмечали БКРК носа, у 14 (15,9%) кожи лба, у 12 (13,6%) – околоушной области. Пациенты имели различные клинические формы БКРК (по классификации Б.А.Беренбейна, А.М.Вавилова) и были распределены на три группы, в зависимости от способа локального введения ФС (табл. 1).

Таблица 1.

Клинические формы базально-клеточного рака кожи и способ локального введения фотосенсибилизатора

БКРК	Внутриканальное введение ФС	Аппликация ФС	Аппликация ФС после лазерной деструкции	Итого
Клиническая форма	Количество пациентов/опухолевых очагов			
Поверхностная	2	21/40	13	36/55
Язвенно-узелковая	8/10	18	11	37/39
Опухолевидная	9	–	14	23
Склеродермоподобная	2	–	3	5
Всего	21/23	39/58	41	101/122

К опухолевидной форме БКРК относили одиночный, перламутрово-розовый, блестящий узел с крупными телеангиоэктазиями или красный узел с бугристой поверхностью, с изъязвлением, контактно кровоточащий. К язвенно-узелковой форме относили язву, окруженную полупрозрачным валиком с телеангиоэктазиями или кратерообразное изъязвление на массивном основании, спаянное с подлежащими тканями. К склеродермоподобной – белесый склерозированный участок, с перламутровыми папулами по периферии. К поверхностному БКРК относили шелушащееся пятно

(начинающаяся базалиома) или плоскую бляшку красновато-коричневого, розового цвета, округлой, овальной или неправильной формы, четко отграниченное от окружающей кожи приподнятыми валикообразными краями.

Первую группу составил 21 пациент, которым провели один сеанс ФДТ после внутритканевого введения 0,5% раствора ФС «Фотодитазин». Раствор ФС вводили в объеме, соответствующем половине объема опухоли. Объем опухоли рассчитывали по формуле:

$$\frac{1}{6} \pi \cdot \left(\frac{d_1 + d_2}{2} \right)^3,$$

где d_1 , d_2 два взаимно перпендикулярных поперечных сечения опухоли.

Инъекцию раствора ФС проводили с одной-трех точек, в зависимости от размеров и клинической формы опухоли, медленно, перпендикулярно опухоли, с продвижением иглы к ее основанию. Использовали плотность энергии лазерного излучения 600-900 Дж/см², доза ФС соответствовала 2,50 мг/см³ опухоли, плотность мощности – 0,31-0,47 Вт/см², интервал между введением ФС и лазерным облучением – 5-10 минут.

Вторая группа включала 39 пациентов, которым провели 1-2 сеанса ФДТ после аппликации 2% крема с ФС «Фотодитазин». Аппликацию проводили после обработки очага 70% этиловым спиртом, под компрессионную бумагу. Корочку, если она была, снимали. Через 3 часа проводили облучение при плотности энергии лазерного излучения 300-600 Дж/см². Плотность мощности составила от 0,17 до 0,47 Вт/см², количество сеансов 1-2.

Третья группа включала 41 пациента, которым проводили двухэтапное лечение. Первым этапом провели деструкцию образования на СО₂ лазерном аппарате «Ланцет», длина волны 10,6 мкм, мощность излучения 3-5 Вт в непрерывном режиме, под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором «Лидокаин». На втором этапе выполнен один сеанс ФДТ после аппликации 2% крема с ФС «Фотодитазин» в течение 1-2 часов сразу после деструкции. Облучение проводили при плотности энергии лазерного излучения 300-600 Дж/см², плотности мощности – от 0,17 до 0,47 Вт/см².

Всем пациентам лечение проводили в амбулаторных условиях.

Непосредственные результаты ФДТ больных БКРК оценивали через 1-2 месяца после лечения по общепринятым стандартам:

- полная регрессия (ПР) – полное исчезновение опухоли;
- частичная регрессия (ЧР) – опухоль сократилась более чем на 50%;
- без эффекта (БЭ) – уменьшение размеров опухоли меньше, чем на 50% или отсутствие изменения размеров опухоли.

Во время введения внутритканевого введения раствора «Фотодитазин» и в процессе ФДТ у пациентов отмечали болевой синдром, который купировали наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. Непосредственно после сеанса ФДТ у всех пациентов отмечали реакции со стороны опухоли: изменение окраски опухоли, стаз крови, гиперемию окружающих тканей. Область лечения после ФДТ обрабатывали кремом, в состав которого входит левомецетин, кеналог, метилурацил, анестезин. После сеанса ФДТ в опухоли развива-

лись явления геморрагического некроза, сопровождающиеся нарушением целостности кожи с последующим формированием струпа. Как правило, струп формировался через неделю после сеанса ФДТ. Во всех случаях струп имел плотную структуру, был спаян с подлежащими тканями и самостоятельно отторгался через 1-2 месяца после лечения, с формированием нежного рубца. Непосредственные результаты лечения представлены в табл.2.

Таблица 2.

Результаты ФДТ базально-клеточного рака кожи с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин»

Клиническая форма	Кол-во пациентов	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта
Поверхностная	2	2	-	-
Язвенно-узелковая	8	5	3	-
Опухолевая	9	9	-	-
Склеродермоподобная	2	-	2	-
Всего	21 (100%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)	(0%)

Из табл. 2 видно, что у 16 (76,2%) пациентов отмечена полная регрессия образования, а частичная регрессия отмечена у 5 (23,8%) пациентов. Отсутствие эффекта не наблюдали ни в одном случае. При этом у пациентов с опухолевидной и поверхностной формами БКРК отмечена полная регрессия образования во всех случаях, а у пациентов с язвенно-узелковой формой заболевания полная регрессия отмечена у 5 из 8 пациентов. Достигнута частичная регрессия у пациентов со склеродермоподобной формой БКРК.

Во время проведения ФДТ с аппликационным введением ФС пациенты испытывали жжение в зоне лечения (незначительное или умеренное), в некоторых случаях применяли ненаркотические анальгетики. После ФДТ в зоне лечения отмечали стаз крови, экссудацию, гиперемии окружающих тканей. Область лечения после ФДТ обрабатывали 5% $KMnO_4$. Через неделю формировалась тонкая корочка, которая самостоятельно отторгалась через на 20-30 сутки. После отторжения корочки наблюдали гладкую ровную, белесоватую поверхность, с углублением в центре или незначительную гиперпигментацию. Результаты лечения представлены в табл. 3.

Полная регрессия 42 образований отмечена у 23 (59%) пациентов. В зоне лечения у 7 пациентов наблюдали гладкую ровную, белесоватую поверхность, с углублением в центре, у 14 – незначительную гиперпигментацию. Из 18 пациентов с язвенно-узелковой формой БКРК до 1,5 см у двух пациентов отмечена полная регрессия, с формированием нежного белесоватого рубца. У 25,6% пациентов отмечена частичная регрессия. У 15,4% пациентов размеры опухоли не изменились.

Таблица 3.

Результаты ФДТ с аппликационным введением ФС

Клиническая форма	Кол-во пациентов/ число опухолей	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта
Поверхностная	21/40	21/40	0	0
Язвенно-узелковая	18	2	10	6
Всего	39 (100%)	23 (59,0%)	10 (25,6%)	6 (15,4%)

Во время проведения ФДТ с аппликационным введением ФС после деструкции образования на CO₂ лазерном аппарате «Ланцет» пациенты испытывали незначительную болезненность, которая купировалась ненаркотическими анальгетиками. После ФДТ в зоне лечения отмечали стаз крови и гиперемию окружающих тканей. После ФДТ ложе опухоли обрабатывали 5% KMnO₄ в течение одной недели. У всех пациентов через один месяц после лечения отмечена полная регрессия образования, с хорошим косметическим результатом.

Методики БКРК начальных стадий являются эффективными, так как полную регрессию очагов наблюдали в 79,2%, частичную регрессию в 14,8%, а отсутствие эффекта регистрировали только у 5,9% пациентов. Однако результативность методик оказалась неодинаковой. Были проанализированы непосредственные результаты ФДТ БКРК с внутритканевым и аппликационным введением ФС, так как именно в этих группах не у всех пациентов достигнута полная регрессия образований (табл.4).

Таблица 4.

Эффективность фотодинамической терапии с локальным введением ФС

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта	Количество опухолей (%)
Внутритканевая	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0	21 (100%)
Аппликационная	23 (59,0%)	10 (25,6%)	6 (15,4%)	39 (100%)
Всего	39 (65%)	15 (25%)	6 (10%)	60 (100%)

Из выше представленных сведений следует, что клиническая эффективность ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС составила 100%, а клиническая эффективность ФДТ с аппликационным введением крема с ФС составила 84,6%, не получен эффект у 15,4% пациентов. Таким образом, методика ФДТ после аппликацией крема с ФС сопровождается меньшей эффективностью по сравнению с методикой ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС ($\chi^2=3,59$, $p<0,05$).

У 23 пациентов с поверхностной формой БКРК получена полная регрессия всех опухолевых очагов после ФДТ как с внутритканевым (2 чел.), так и с аппликационным (21 чел.) введением ФС. Таким образом, ФДТ БКРК поверхностной формы $T_1N_0M_0$ с аппликационным введением 2% крема с «Фотодитазином» также эффективна, как и с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин».

При сравнении результатов ФДТ больных язвенно-узелковой формой БКРК с применением различных способов локального введения ФС (табл. 5) выявлено значимое различие по количеству случаев полной регрессии опухоли ($\chi^2=7,43$, $p<0,01$), что позволяет говорить о меньшей эффективности ФДТ язвенно-узелковой формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ с применением аппликационного способа введения 2% крема с «Фотодитазином» по сравнению с методикой ФДТ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин».

Таблица 5.
Эффективность ФДТ язвенно-узелковой формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ кожи с локальным введением ФС

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта	Количество пациентов
Внутритканевая	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0	8
Аппликационная	2 (11,1%)	10 (50,6%)	6 (33,3%)	18
Всего	7	13	6	26

Методика ФДТ опухолевидной формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» (табл. 7) так же эффективна, как и методика ФДТ с аппликацией 2% крема с «Фотодитазином» после деструкции на углекислотном лазерном аппарате «Ланцет», т.е. различий по анализу случаев полной регрессии не выявлено.

Методика ФДТ базально-клеточного рака кожи T_{1-2} склеродермоподобной формы (табл. 8) с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» менее эффективна, чем методика ФДТ с аппликацией 2% крема с «Фотодитазином» после лазерной деструкции углекислотном аппарате «Ланцет».

Таблица 8.
Эффективность лечения склеродермоподобной формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ кожи с применением различных методик

Методика лечения	Количество пациентов	Полная регрессия	Частичная регрессия
ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС	2	0	2
ФДТ с аппликацией ФС после лазерной деструкции	3	3	0
Всего	5	3	2

После лечения пациентов наблюдали первые два дня ежедневно, затем через одну неделю, 1-2-3 месяца, затем через каждые 6 месяцев. Срок наблюдения за пациентами составил от 6 месяцев до 3 лет. В наших исследованиях ни в одном случае не выявлено побочных реакций или осложнений и пациенты не нуждались в соблюдении светового режима.

За период наблюдения за пациентами с полной регрессией образований только у 2 пациентов отмечен рецидив. У этих пациентов изначально имелась опухолевидная форма БКРК T_2 , рецидив после электрокоагуляции. Им проводили ФДТ с аппликацией 2% крема с ФС после лазерной деструкции.

Всем пациентам с частичной регрессией проведена лазерная деструкция остаточного образования на CO_2 лазерном аппарате «Ланцет» и достигнута полная регрессия.

Таким образом, эффективность методики ФДТ больных базально-клеточным раком кожи T_{1-2} с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» составляет 100%, при этом полная регрессия достигнута у 76,2% пациентов, частичная регрессия у 23,8%. У всех пациентов с опухолевидной формой достигнута полная регрессия образований.

Эффективность ФДТ больных базально-клеточным раком кожи T_1 с аппликацией 2% крема с «Фотодитазином» составляет 84,6%, при этом полная регрессия достигнута у 59,0% пациентов, частичная у 26,6%. У всех пациентов с поверхностной формой достигнута полная регрессия образований.

Разработана методика ФДТ больных базально-клеточным раком кожи T_{1-2} с аппликацией 2% крема с «Фотодитазином» после лазерной деструкции. У всех пациентов с различными клиническими формами достигнута полная регрессия образований.

ФДТ больных базально-клеточным раком кожи T_{1-2} с локальным введением ФС «Фотодитазин» не имеет побочных реакций и осложнений, не требует соблюдения светового режима, поэтому может применяться у пожилых пациентов и соматически ослабленных больных.

Методики ФДТ с локальным введением ФС являются органосохраняющими, не вызывают функциональных и косметических нарушений, имеют низкую стоимость, что позволяет считать их рациональным методом лечения больных базально-клеточным раком кожи начальных стадий.

Список источников информации, принятых во внимание:

1. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В. Фотодинамическая терапия опухолей головы и шеи с использованием Фотосенса // Фотодинамическая терапия: Материалы Всероссий. симп., 3 – М., 1999. – С. 26-32.
2. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. – 256 с.
3. Иванов А.В. Фотодинамическая терапия опухолей: Пути повышения эффективности // Мед. физика.–1996. – №3. – С. 55-60.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000. – 480с.
5. Писклакова Т.П., Ильин И.И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи // Вест. дерматол. – 1990. – №6. – С. 66-67.
6. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Современные подходы к диспансеризации рака кожи // Росс. журн. кожн. и венер. болезней. – 1999. – №1.– С. 8-12

7. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор // Лазерная медицина. – 2002. – Т.6., Вып.1 – С. 4-8.
8. Сухова Т.Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора Фотосенса: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
9. Gupta A.K., Ryder J.E. Photodynamic therapy and topical aminolevulinic acid: an overview // Am. J. Clin. Dermatol. – 2003. – Vol. 4, №10 – P. 699-708.
10. Horn M., Wolf P., Wulf H.C. et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 149, №6 – P. 1242-1249
11. Kennedy J.C., Pettiier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX basic principles and present clinical experience // J. Photochem. Photobiol. – 1990 – Vol. 6. – P. 143-148
12. Wilson B.D., Mang T.S., Stoll H. et al. Photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma // Arch. Dermatol. – 1992. – Vol. 128. – P. 1597-1601.
13. Wolf P., Rieger E., Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid: an alternative treatment modality for solar keratoses superficial squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas? // J.Amer. Acad. Dermatol. – 1993. – V. 28., №1. – P. 17-21.