

УДК 616.5-006.6-085.831

E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, M.A. Caplan

THE EFFICACY OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR EARLY STAGE OF BASAL CELL CANCER OF SKIN WHEN INJECTED LOCALLY

ABSTRACT

This work was performed to study the efficacy of intertissular injection of photoditazin at the early stage of basal cell cancer of skin. We also discuss the applicative method of drug management.

Key words: photodynamic therapy, basal cell cancer of skin, photoditazin(intersurgical injection, application).

Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ С ЛОКАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОДИТАЗИН

Отдел лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена методикам фотодинамической терапии (ФДТ) базально-клеточного рака кожи (БКРК) начальных стадий с внутритканевым, аппликационным способом введения фотосенсибилизатора фотодитазин.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования кожи, морфологически отличные от меланомы, занимают 2-е место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России. Распределение больных злокачественными новообразованиями кожи по стадиям опухолевого процесса свидетельствует о преобладании (93,9 %) I – II стадии заболевания. Среди злокачественных новообразований кожи наиболее часто встречается базально-клеточный рак кожи (БКРК), который составляет 70 – 90 %. С 1992 г. в России для лечения опухолей кожи применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ) [1; 3; 5]. Он основан на способности определенных химических веществ (фотосенсибилизаторов) накапливаться в опухолевой ткани и под воздействием кванта света определенной длины волны вызывать фотохимические реакции, приводящие к гибели раковых клеток [6; 8; 11; 12]. Эффективность ФДТ рака кожи зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора (ФС), параметров лазерного облучения.

Обычно ФС вводят в организм внутривенно. ФС накапливается преимущественно в опухоли, а также в коже, слизистых, органах ретикулоэндотелиальной системы [2; 9; 10].

Накопления ФС в коже даже в минимальных концентрациях достаточно для запуска фотохимических реакций после воздействия дневного света. 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. Для профилактики побочных реакций, связанных с длительным периодом кожной фототоксичности, необходимо соблюдать световой режим. Длительность его зависит от вида ФС. При использовании ФС 1-го поколения (производные гематопорфирина, отечественный ФС фотогем) этот срок может быть продолжительностью до 1 мес, при использовании ФС 2-го поколения фталоцианинов (отечественный ФС фотосенс) — 6 – 8 нед, хлоринов — до нескольких дней.

Введение ФС в дозах, достаточных для высокого накопления в опухолевых клетках, приводит к высокой концентрации ФС в органах ретикулоэндотелиальной системы и может нарушать их функциональную способность. Поэтому обязательным условием, особенно у пожилых пациентов, является оценка состояния внутренних органов. Это требует дополнительного времени или даже госпитализации.

В литературе мы встретили ряд исследований о возможности внутритканевого и аппликационного введения раствора ФС производных гематопорфирина, фталоцианинов [4; 13], аминоклевулиновой кислоты в форме крема [7; 14; 15; 16], однако не встретили публикаций о возможности локального введения ФС производных хлорина. Нет информации о расчете дозы ФС, вводимого внутритканевым способом в опухоль, об оптимальных (соотношение дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения) параметрах проведения сеанса ФДТ, эффективности ФДТ с локальным введением ФС в зависимости от клинической формы БКРК.

Цель исследования — оценить эффективность ФДТ с локальным введением ФС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован фотосенсибилизатор 2-го поколения — производное хлорина Е6 — 0,5%-ный раствор фотодитазин (препарат синтезирован в Институте биомедицинской химии РАМН, г. Москва) и гель с фотодитазин.

Источниками светового излучения служили полупроводниковые лазерные аппараты: «Ламеда» с максимальной мощностью рабочего излучения на выходе оптического разьема аппарата 1,5 Вт, длина волны 661 ± 6 нм (производитель ООО «Электромагнитные медицинские инструменты», Москва) и лазерный аппарат «Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург), мощность — 2 Вт, длина волны 661 ± 1 нм. Для доставки световой энергии к опухоли использовали гибкие кварцевые моноволоконные торцевые световоды и световоды с линзой.

В период с 2001 по 2003 гг. в отделе лазерной и фотодинамической терапии проведены клинические исследования 60 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом базально-клеточный рак кожи $T_{1-2}N_0M_0$. Средний возраст составил 61,5 год, пациентов старше 60 лет — 80 %. Распределение больных по локализации процесса показало, что в 87,1 % случаев БКРК локализовался в области головы и шеи. Большинство образований достигал в диаметре 1 – 2 см, максимальный диаметр соответствовал 3 см. Пациенты имели различные клинические формы БКРК и были распределены на 2 группы в зависимости от способа локального введения ФС (табл. 1). К опухолевидной форме БКРК относили одиночный перламутрово-розовый блестящий узел с крупными телеангиоэктазиями или красный узел с бугри-

стой поверхностью, 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.

1-ю группу составил 21 пациент, которым провели 1 сеанс ФДТ после внутритканевого введения 0,5%-ного раствора ФС фотодитазин. После предварительных экспериментальных исследований выявлено оптимальное соотношение дозы ФС и плотности энергии лазерного облучения, время между введением ФС и облучением. Поэтому 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 — 2 взаимно перпендикулярных поперечных сечения опухоли.

Инъекцию раствора ФС проводили с 1 – 3 точек, в зависимости от размеров и клинической формы опухоли, медленно, перпендикулярно опухоли, с продвижением иглы к ее основанию. Использовали плотность энергии лазерного излучения 300 – 600 Дж/см², доза ФС соответствовала 2,5 мг/см³ опухоли (0,3 – 3 мл 0,5%-ного раствора фотодитазина в зависимости от размеров очага), плотность мощности — 0,31 – 0,47 Вт/см², интервал между введением ФС и лазерным облучением — 5 – 10 мин.

2-я группа включала 39 пациентов, которым провели 1 – 2 сеанса ФДТ после аппликации геля с ФС. Аппликацию проводили после обработки очага 70%-ным этиловым спиртом под компрессионную бумагу. Корочку, если она была, снимали. Через 3 ч очаг БКРК облучали при плотности энергии лазерного излучения 300 – 600 Дж/см². Плотность мощности составила от 0,17 до 0,47 Вт/см².

С целью контроля пациентам проводили до и после сеанса ФДТ флуоресцентный анализ. Лечение всех пациентов проходило в амбулаторных условиях.

Таблица 1

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

Клиническая форма базально-клеточного рака кожи	Внутритканевое введение ФС (количество пациентов/опухолевых очагов)	Аппликация ФС (количество пациентов / опухолевых очагов)	Итого
	1 группа	2 группа	
Поверхностная	2	21/40	23/42
Язвенно-узелковая	8/10	18	26/28
Опухолевидная	9	—	9
Склеродермоподобная	2	—	2
Всего	21/23	39/58	60/81

Таблица 2

Результаты ФДТ базально-клеточного рака кожи с внутритканевым введением раствора фотодитазин

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

Непосредственные результаты ФДТ больных БКРК оценивали через 1 – 2 мес 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ Непосредственные результаты ФДТ БКРК с внутритканевым введением раствора фотодитазин

Во время введения раствора ФС и в процессе ФДТ у пациентов отмечали болевой синдром, который купировали ненаркотическими анальгетиками. Непосредственно после сеанса ФДТ у всех пациентов отмечали реакции со стороны опухоли: изменение окраски опухоли, стаз крови, гиперемии окружающих тканей. Область лечения после ФДТ обрабатывали антибактериальным кремом. После сеанса ФДТ в опухоли развивались явления геморрагического некроза, сопровождающиеся нарушением целостности кожи с после-

дующим 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 мес после лечения с формированием рубца. Непосредственные результаты лечения представлены в табл.2. Из нее видно, что у 16 (76,2 %) пациентов отмечена полная регрессия образования, а частичная отмечена у 5 (23,8 %). Отсутствие же 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 БКРК полная регрессия отмечена только у 5 из 8 пациентов. Достигнута частичная регрессия у пациентов со склеродермоподобной формой БКРК.

Непосредственные результаты ФДТ с аппликационным введением ФС

Во время ФДТ 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%-ным KMnO_4 . Через неделю формировалась тонкая корочка, которая самостоятельно отторгалась на 20-е – 30-е сут. 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 только у 2 пациентов отмечена полная регрессия с формированием нежного белесоватого рубца. У 25,6 % пациентов отмечена частичная регрессия, у 15,4 % размеры опухоли не изменились.

Таблица 3

Результаты ФДТ с аппликационным введением ФС

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

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)
*В скобках – %				

**Эффективность ФДТ поверхностной формы БКР
T₁N₀M₀ кожи
с локальным введением ФС***

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Количество пациентов
Внутритканевая	2 (100)	0	2
Аппликационная	21 (100)	0	21
Всего	23	0	23
*В скобках – %			

получен эффект у 15,4 % пациентов. Таким образом, методика ФДТ после аппликацией геля с ФС сопровождается меньшей эффективностью по сравнению с методикой ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС ($\chi^2 = 3,59, p < 0,05$).

Сравнительный анализ эффективности методик при различных клинических формах БКРК

У пациентов с поверхностной формой (табл. 5) БКРК получена полная регрессия всех опухолевых очагов после ФДТ как с внутритканевым, так и с аппликационным введением ФС. Таким образом, ФДТ БКРК поверхностной формы T₁₋₂N₀M₀ с аппликационным введением геля с фотодитазин-ом так же 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. 6) 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 T₁₋₂N₀M₀ с применением аппликационного способа введения геля с фотодитазин-ом по сравнению с методикой ФДТ с внутритканевым введением раствора фотодитазин.

ФДТ опухолевидной формы БКРК T₁₋₂N₀M₀ с внутритканевым введением раствора фотодитазин эффективна, так как у всех пациентов получена полная регрессия.

Динамическое наблюдение за больными и отдаленные результаты лечения

После лечения пациентов наблюдали первые 2 дня ежедневно, затем через 1 нед, 1 – 2 – 3 мес, затем через каждые 6 мес. Срок наблюдения за пациентами составил 4 – 5 лет (рис. 1 и 2). 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 ($n=35$) у 3 отмечен рецидив на сроке наблю-

**Эффективность ФДТ язвенно-узелковой формы БКРК
T₁₋₂N₀M₀ кожи
с локальным введением ФС***

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта	Количество пациентов
Внутритканевая	5 (62,5)	3 (37,5)	0	2
Аппликационная	2 (11,1)	10 (50,6)	6 (33,3)	21
Всего	7	13	6	23
*В скобках – %				

Из вышепредставленных сведений следует, что клиническая эффективность (сумма полных и частичных регрессий) ФДТ с внутритканевым введением раствора фотодитазин составила 100 %, а клиническая эффективность ФДТ с аппликационным введением геля с ФС составила 84,6 %, не



a



б



в

Рис. 1. Результаты ФДТ базально-клеточного рака кожи с внутритканевым введением ФС:

a, б — язвенно-узелковая форма; *в, г, д, е* — опухолевидная форма.

a, в — до ФДТ; *б, г* — через 5 лет после ФДТ; *д* — после введения ФС; *е* — через 4 года после ФДТ.



з



д



е

Продолжение рис. 1. Результаты ФДТ базально-клеточного рака кожи с внутритканевым введением ФС:

а, б — язвенно-узелковая форма; *в, з, д, е* — опухолевидная форма.

а, в — до ФДТ; *б, з* — через 5 лет после ФДТ; *д* — после введения ФС; *е* — через 4 года после ФДТ.



а



б



в



з



д



е

Рис. 2. Результаты ФДТ поверхностной формы базально-клеточного рака кожи с аппликационным введением ФС:

а, в, д — до ФДТ; *б* — через 5 лет после ФДТ; *з, е* — через 4 года после ФДТ.

дения 6 мес – 1 год. Это пациенты, которым проводили ФДТ после аппликацией геля с ФС. Из них у 2 был очаг БКРК язвенно-узелковой формы и у 1 — поверхностной формы 3 см в диаметре.

Всем пациентам ($n = 15$) с частичной регрессией и продолженным ростом ($n = 6$) проведена лазерная деструкция остаточного образования на CO_2 лазерном аппарате «Ланцет» и достигнута полная регрессия. На сроке наблю-

дения 1 – 2 г. у 2 пациентов отмечен рецидив, им проведена ФДТ с внутривенным введением ФС, достигнута полная регрессия, наблюдаются без рецидива 3 г.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность методики ФДТ базально-клеточного рака кожи T_{1-2} с внутритканевым введением раствора фотодитазин составляет 100 %, при этом полная регрессия достигнута у 76,2 % (16 пациентов), частичная регрессия у 23,8 % (5 пациентов). У всех 9 пациентов с опухолевидной формой достигнута полная регрессия образований. Все пациенты с полной регрессией наблюдаются без рецидива 4 – 5 лет.
2. Эффективность ФДТ базально-клеточного рака кожи начальных стадий после аппликацией геля с фотодитазин составляет 84,6 %, при этом полная регрессия достигнута у 59,0 % (23 пациента), частичная – у 26,6 % (10 пациентов). У всех пациентов (21) с поверхностной формой достигнута полная регрессия образований, на сроке наблюдения 6 мес – 1 г. отмечен рецидив у 1 (5 %), остальные наблюдаются без рецидива 4 – 5 лет.
3. ФДТ базально-клеточного рака 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 с сопутствующей соматической патологией и отягощенным аллергологическим анамнезом.
4. Методики ФДТ с локальным введением ФС являются органосохраняющими, не вызывают функциональных и косметических нарушений, имеют более низкую стоимость по сравнению с ФДТ с внутривенным введением ФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В. Фотодинамическая терапия опухолей головы и шеи с использованием Фотосенса // Фотодинамическая терапия: Материалы Всеросс. симп., 3 – М., 1999. – С. 26–32.
2. Иванов А.В. Фотодинамическая терапия опухолей: Пути повышения эффективности // Мед. физика. – 1996. – 3. – С. 55–60.
3. Рябов М.В., Странадо Е.Ф. Опыт фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи размерами, соответствующими символу T_2 // Фотодинамическая терапия: Материалы Всеросс. симп., 3. – М., 1999. – С. 56–65.
4. Странадо 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.

5. 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.
6. Якубовская Р.И., Кармакова Т.А., Морозова Н.Б. Возможности управления эффектами ФДТ // РБЖ. – 2004. – 3(2). – С. 60.
7. 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 – 6. – P. 143–148
8. Mironov A.F. Second generation photosensitizers based on natural chlorines and bacteriochlorins // SPIE Proceedings, CIS Selected Papers « Laser Use in Oncology». – 1996 – 2728 – P. 150–164.
9. Johnson S., Johnson F.N. Photodynamic Therapy: Reviews in Contemporary // Pharmacotherapy – Marius Press, Special Issue, 1999. – 72 p.
10. Jori G. Photodynamic therapy: basic and preclinical aspects // CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology. – CRC press, Boca Raton, New York. – 1995. – P. 1379–1383
11. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours // J. Photochem. Photobiol. B. – 1997. – 39. – P.1–18.
12. Pass H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // J. Nat. Cancer Inst. – 1993. – 85(6). – P. 443–456.
13. Wilson B.D., Mang T.S., Stoll H. et al. Photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma // Arch. Dermatol. – 1992. – 128. – P. 1597–1601.
14. 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. – 28(1). – P. 17–21.
15. Gupta A.K., Ryder J.E. Photodynamic therapy and topical aminolevulinic acid: an overview // Am. J. Clin. Dermatol. – 2003. – 4(10) – P. 699–708.
16. 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. – 149(6) – P. 1242–1249.

Поступила 01.07.2008.