

Ю.С. Романко¹, М.А. Каплан¹, С.А. Иванов¹, В.Н. Галкин¹, Ю.В. Молочкова²,
Ж.С. Кунцевич², Е.И. Третьякова², Т.Е. Сухова², В.А. Молочков², А.В. Молочков²

Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск,
²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

В работе представлены результаты фотодинамической терапии 139 пациентов с базально-клеточной карциномой. Проведено исследование эффективности и безопасности 4 методик фотодинамической терапии. Использованы фотосенсибилизаторы фотогем, фотосенс, фотолон и фотодитазин.

Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда фотолон и фотодитазин обеспечивает улучшение отдаленных результатов лечения, повышая при этом безрецидивную 3-летнюю выживаемость до 90,4% и 92,3% соответственно, по сравнению с 54,7% ($p < 0,05$) и 71,1% ($p < 0,05$) в группах, в которых при лечении применялся фотогем и фотосенс.

Ключевые слова: базально-клеточная карцинома, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

Значительный рост заболеваемости предраковыми и раковыми новообразованиями кожи, большая частота рецидивов, увеличение числа первично-множественных форм рака кожи являются важнейшими проблемами современной медицины и обуславливают важное практическое значение разработки новых и совершенствования существующих методов лечения пациентов с данной патологией.

В лечении базально-клеточной карциномы (БКК) используют разрушительные методы воздействия с помощью физических факторов (хирургическое удаление, кюретаж и электрокоагуляция, криодеструкция, лазерохирургия, лучевая терапия), лекарственную терапию (цитостатики, иммуноотропные препараты и др.) и их комбинацию. Одной из методик лечения БКК, заслуживающей особого внимания, является Mohs-хирургия [10]. Вместе с тем, анализ литературы показывает, что при применении традиционных методов лечения БКК частота рецидивирования достигает 55% [4]. В связи с этим возникла необходимость разработки и внедрения в медицинскую практику принципиально нового эффективного метода лечения БКК.

Одним из приоритетных направлений развития клинической онкологии является разработка методик фотодинамической терапии (ФДТ) и флюоресцентной диагностики (ФД) злокачественных опухолей, фотосенсибилизаторов (ФС) нового поколения. Использование этих методик позволяет достоверно диагностировать площадь опухолевого поражения в результате выявления скрытых форм рака и осуществить органосохраняющее функционально-щадящее лечение пациентов, в том числе и функционально неоперабельных, а также способствует улучшению качества их жизни [3].

Среди европейских стран Россия оказалась в числе пионеров развития клинической ФДТ. Становление метода ФДТ в нашей стране проходило через непростые этапы развития, тем не менее, к настоящему времени разрешен к клиническому применению ряд ФС, в числе которых – фотогем, фотосенс, фотодитазин и фотолон [5].

К настоящему времени получены данные по эффективности радикальной, паллиативной, интраоперационной, противорецидивной, пролонгированной и сочетанной с химиотерапией ФДТ. Представлены данные по специфичности и чувствительности ФД у пациентов с опухолями различной локализации [6]. Представлены многообещающие данные по комбинированному использованию хирургического метода (*Mohs surgery*) и ФДТ [8,9]. Показана высокая эффективность ФД и ФДТ в диагностике и лечении дерматоонкологических заболеваний [1,7] и их рецидивов [2].

В настоящее время клиническое применение ФДТ тормозится недостаточным уровнем знаний о механизмах необратимой клеточной гибели и отношениях между множеством параметров, определяющих избирательность воздействия, что делает затруднительной оптимизацию схемы лечения при использовании любого ФС.

Целью настоящего исследования явилась разработка новых высокоэффективных методик ФДТ базально-клеточной карциномы с использованием ФС различных классов.

Материалы и методы

В совместном исследовании МРНЦ им. А.Ф. Цыба и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наибольшую группу больных, пролеченных методом ФДТ, составили 139 пациентов с солитарными (первичными и рецидивными) и множественными формами БКК.

В качестве ФС при проведении ФДТ использованы препараты фотогем (производное гематопрорфина) с пиком поглощения 630 нм, фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия) - 670 нм, фотолон (комплекс хлорина E₆ и его производных с поливинилпирролидоном) - 666 нм и фотодитазин (хлорин E₆) - 661 нм.

В качестве источника лазерного излучения использовались следующие лазерные установки: «Ауран» - лазерная установка на парах золота (627,8 нм), «Металаз» - лазерная установка на парах золота (627,8 нм), «Металаз-М-1» - лазерная установка на красителе с накачкой лазером на парах меди (620 – 680 нм), «LD-680-2000» - полупроводниковый лазерный аппарат (670 нм), «Ламеда» - полупроводниковый лазерный аппарат (666 нм).

С целью оптимизации режима фотохимического воздействия применялась лазерная компьютеризированная спектрофотометрия на аппарате «Камин-Видео-3».

С целью измерения мощности лазерного излучения нами применялся дозиметр мощности ДИ-6А.

Для подведения света использовались гибкие кварцевые моноволоконные световоды.

Как видно из табл. 1 половина больных (51,4%) было в возрастной группе старше 60 лет.

Таблица 1.
Общее количество больных БКК в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Всего больных	
	абс.	%
30 - 39	7	5,0
40 - 49	19	13,6
50 - 59	42	30,0
60 - 69	45	32,9
70 - 79	5	3,5
старше 80 лет	21	15,0
Итого:	139	100,0

В табл. 2 представлены данные о количестве пациентов БКК в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Таблица 2.
Общее количество больных БКК в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Распространенность опухолевого процесса	Всего больных	
	абс.	%
T ₁	44	31,4
T ₂	65	46,4
T ₃	10	7,2
T ₄	20	15,0
Итого:	139	100,0

Таким образом, 22,2% пациентов имели распространенный характер поражения кожи (стадии T₃ – T₄). Самую многочисленную группу составили больные с распространенностью опухолевого процесса T₂ (46,4%).

Таблица 3.
Распределение больных БКК в зависимости от распространенности и локализации опухолевого поражения

Локализация опухолевого процесса	Распространенность опухолевого поражения				
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	Всего больных
лицо	36	51	5	14	106 (76,2%)
волосистая часть головы	4	3	-	2	9 (6,5%)
ушная раковина	1	-	-	3	4 (2,9%)
шея	1	2	-	1	4 (2,9%)
тело	3	8	5	-	16 (11,5%)
Итого:	45	64	10	20	139 (100,0%)

Из табл. 3 видно, что больше всего были поражены у пациентов БКК открытые участки кожи, и в 106 случаях (76,2%) опухоли поражали область лица.

При лечении больных БКК нами использовано 4 методики ФДТ. Каждая методика отличалась, прежде всего, по примененному ФС.

Первая методика была основана на использовании фотогема и применена нами при лечении 32 пациентов с БКК. Данный ФС вводился из расчета 1,5–2,0 мг/кг веса пациента. Лазерное облучение начинали через 18–24 часа после введения ФС.

Вторая методика основывалась на использовании фотосенса (0,5–0,8 мг/кг веса пациента). В исследование было включено 25 больных БКК. Облучение опухоли проводили через 24 часа после введения ФС.

Фотолон использовался нами у 62 больных при проведении третьей методики ФДТ. ФС вводился из расчета 2,0–2,5 мг/кг веса пациента. Через 3 часа начинали сеанс ФДТ.

Четвертая методика основывалась на использовании фотодитазина (из расчета 0,5–0,8 мг/кг веса пациента). В исследование было включено 20 пациентов с БКК. Сеанс ФДТ начинали через 1,5–2,0 часа после введения ФС.

Общее количество пациентов в зависимости примененной методики ФДТ и распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 4.

Таблица 4.
Общее количество больных БКК в зависимости от примененной методики ФДТ и распространенности опухолевого процесса

Распространенность БКК	Всего больных	ФДТ с фотогемом	ФДТ с фотосенсом	ФДТ с фотолонном	ФДТ с фотодитазинном
T ₁	44	9	6	21	8
T ₂	65	10	10	35	10
T ₃	10	2	3	3	2
T ₄	20	11	6	3	-
Итого:	139	32	25	62	20

110 пациентов (79,1%) – без предшествующего лечения. 29 больных (20,9%) поступили для проведения ФДТ с рецидивами после различных видов лечения. Обращает на себя внимание группа пациентов, которым проводилась ФДТ с использованием фотодитазина: первичных пациентов было лишь 40,0% (табл. 5).

Таблица 5.
Общее количество больных БКК в зависимости от примененной методики ФДТ и предшествующего лечения

Методики проведения ФДТ (примененные ФС)	Всего больных	Количество пациентов в зависимости от предшествующего лечения	
		первичные опухоли	рецидивные опухоли
с фотогомом	32	20	12
с фотосенсом	25	16	9
с фотолоном	62	43	19
с фотодитазин	20	8	12
Итого:	139	110 (79,1%)	29 (20,9%)

Результаты и обсуждение

Поиск оптимальных условий проведения ФДТ, осуществленный нами по результатам лечения 139 больных БКК, позволил достоверно доказать целесообразность применения ФДТ с предварительным (за 3 часа до сеанса лазерного облучения) внутривенным введением фотолона (из расчета 2,5 мг/кг веса больного) и ФДТ с предварительным (за 1 час до сеанса лазерного облучения) внутривенным введением фотодитазина (из расчета 0,8 мг/кг веса пациента).

Полученные результаты нашего исследования были подвергнуты статистической оценке эффективности лечения онкологических больных методом построения таблиц дожития (В.В. Двойрин, 1985).

Так, при ФДТ с использованием фотогома и фотосенса в первой и второй контрольных группах больных 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 54,7% и 71,1% соответственно. При использовании фотолона эффективность лечения увеличилась до 90,4% ($p < 0,05$) и при использовании фотодитазина до 92,3% ($p < 0,05$) (рис.1).

Общий показатель 3-летней безрецидивной выживаемости при ФДТ больных БКК с использованием ФС хлоринового ряда составляет более 91,0 % ($p < 0,05$).

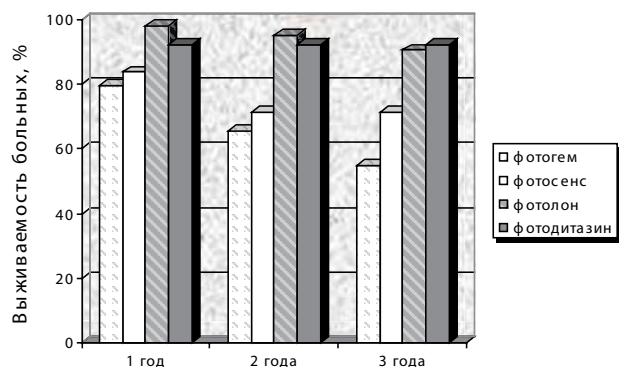


Рис. 1. Результаты 3-летней безрецидивной выживаемости при ФДТ больных БКК с использованием различных ФС.

Также бесспорным преимуществом разработанных методик ФДТ с использованием ФС хлоринового ряда является значительное сокращение сроков проведения радикального лечения.

Проведение ФДТ с использованием ФС хлоринового ряда позволяет снизить количество побочных реакций и избежать осложнений, по сравнению с применением ФС первого поколения, и сократить до 2 дней соблюдение пациентом светового режима, по сравнению с 1-6 месяцами в контрольных группах.

Заключение

ФДТ с использованием фотолона и фотодитазина обеспечивает улучшение отдаленных результатов лечения, повышая при этом безрецидивную 3-летнюю выживаемость до 90,4% и 92,3% соответственно, по сравнению с 54,7% ($p < 0,05$) и 71,1% ($p < 0,05$) в группах, в которых при лечении использовали фотогом и фотосенс.

При этом, проведение ФДТ с использованием ФС хлоринового ряда позволяет снизить количество побочных реакций и избежать осложнений, по сравнению с методиками, при выполнении которых применялись ФС первого поколения, а также значительно сократить соблюдение пациентом светового режима.

В результате проведенных нами исследований показано повышение эффективности лечения больных БКК за счет совершенствования методов ФДТ с использованием новых ФС хлоринового ряда.

Разработанные методики смогут служить основой для разработки новых перспективных направлений по повышению эффективности ФДТ злокачественных новообразований кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А. и др. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // Росс. журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 4-12.
2. Каплан М.А., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия как новый радикальный метод лечения у больных рецидивными опухолями «неудобной» локализации // Вопр. онкол. – 2000. – Т. 46. – № 2. – С. 238.
3. Каприн А. Д., Александрова Л. М., Старинский В. В. Реализация в клинической онкологической практике результатов инновационных научных исследований // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2. – № 2. – С. 53-62.
4. Молочков А.В., Каприн А.Д., Галкин В.Н. и др. Лечение базально-клеточной карциномы с использованием фотодинамической терапии и локальным применением фотосенсибилизатора фотолон // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24. – № 1. – С. 108-117.
5. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3-10.

6. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия - обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3-7.
7. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 14-17.
8. Al-Niaimi F., Sheth N., Kurwa H.A., Mallipeddi R. Photodynamic Therapy Followed by Mohs Micrographic Surgery Compared to Mohs Micrographic Surgery Alone for the Treatment of Basal Cell Carcinoma: Results of a Pilot Single-Blinded Randomised Controlled Trial // J. Cutan Aesthet. Surg. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 88-91.
9. Brodin N.P., Guha C., Tom W.A. Photodynamic Therapy and Its Role in Combined Modality Anticancer Treatment // Technol. Cancer Res. Treat. – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 355-368.
10. Kauvar A.N., Cronin T. Jr., Roenigk R. et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods // Dermatol. Surg. – 2015. – Vol. 41 (5). – P. 550-571.

Поступила в редакцию 26.10. 2015 г.

*Yu.S.Romanko¹, M.A.Kaplan¹, S.A.Ivanov¹, V.N.Galkin¹,
Yu.V.Molochkova², Zh.S.Kuntsevich², E.I.Tretiakova²,
T.E.Sukhova², V.A.Molochkov², A.V.Molochkov²*

Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes

¹A.F.Tsyb Medical Radiological Research Centre - branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk

²M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

The paper presented results of photodynamic therapy for 139 patients with basal cell carcinoma. We conducted a study of the efficacy and safety of four methods of photodynamic therapy. There were used the following photosensitizers: photohem, photosens, photolon and photodithazine. Photodynamic therapy using photosensitizers of chlorine series (photolon and photodithazine) provides a better long-term results improving disease-free 3-year survival rate to 90.4% and 92.3%, respectively compared to 54.7% and 71.1% in groups, in which treatment was restricted by photohem and photosens.

Key words: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, photosensitizer