

УДК 616.5-006.6:615.831

Капинус В.Н., Кацлан М.А., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Ярославцева-Исаева Е.В.

Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи

Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V.

Photodynamic therapy of cutaneous squamous cell carcinoma with photosensitizer photolon

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России,
отдел лазерной и фотодинамической терапии, г. Обнинск

Работа посвящена клиническому исследованию эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) у 39 больных плоскоклеточным раком кожи. Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотолон в дозе 1,1–1,6 мг/кг, лазерный аппарат «Латус-2» (662 нм), доза лазерного излучения 100–200–300–600 Дж/см². После ФДТ начальных стадий плоскоклеточного рака кожи только в 5,9% случаев развились рецидивы заболевания, а после ФДТ рецидивных местнораспространенных форм – у 50,0% пациентов. Риск развития рецидива после проведения ФДТ плоскоклеточного рака кожи определяется распространностью и клиническими особенностями процесса, т. е. чем больше стадия распространения заболевания, тем чаще наступает рецидив заболевания, а лечение рецидивных новообразований в большем проценте случаев сопровождается повторным рецидивированием. Проведено сравнение результатов применения ФДТ и традиционных методов лечения плоскоклеточного рака кожи. 5-летняя безрецидивная выживаемость при ФДТ первичного плоскоклеточного рака кожи в исследуемой группе пациентов составила 94,4 ± 5,4%. 2-летняя безрецидивная выживаемость после ФДТ рецидивного ПКРК – 48,4 ± 10,9%. Оценены побочные эффекты и осложнения, связанные с проведением ФДТ. Ключевые слова: фотолон, плоскоклеточный рак кожи, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

This work discusses findings of clinical studies on photodynamic therapy (PDT) in 39 patients with cutaneous squamous cell carcinoma. Photosensitizer photolon was used for this treatment. It was injected intravenously in the dosage 1.1–1.6 mg/kg. Laser «Latus-2» with wavelength 662 nm was used for the treatment. PDT parameters were the following: Energy density of laser beam was 100–200–300–600 J/cm². Initial stages of primary skin squamous cell carcinoma can be effectively treated with PDT alone. Complete resorption was seen in 94.1%, recurrence rate was 5.9%. PDT has extended possibilities of medical aid to patients with recurrent cutaneous squamous cell carcinoma which originates in high-risk locations when potentialities of traditional methods are limited or exhausted. The complete regression rate was 59.1%, the recurrence rate was 50.0%. The risk of developing recurrent cutaneous squamous cell carcinoma after PDT depends on the severity and clinical picture of the pathologic process, i. e. the higher the stage of the disease, the more frequent a recurrent lesion occurs. In many cases treatment of recurrences is followed by new recurrences. Outcomes of PDT and traditional techniques have been compared. 5-year recurrence-free survival rate in patients with primary carcinoma after PDT was seen in 94.4 ± 5.4%, 2-year recurrence-free survival rate – in 48.4 ± 10.9%. The authors have also assessed side-effects and complications after PDT in patients with the discussed pathology. Key words: photolon, cutaneous squamous cell carcinoma, photodynamic therapy.

Введение

Плоскоклеточный рак в литературе обозначается часто как спиноцеллюлярный рак, спинолиома или плоскоклеточная эпителиома и, согласно классификации ВОЗ, определяется как злокачественная инвазивная опухоль с наличием плоскоклеточной дифференцировки (ВОЗ, Женева, 1995). Развивается на любом участке кожи, но чаще локализуется в области лица, кистей рук. На его долю приходится до 20% всех злокачественных новообразований кожи, он характеризуется прогрессирующим течением с прорастанием в подлежащие ткани, частым метастазированием в регионарные лимфоузлы (особенно при расположении на губах, ушных раковинах, височной области, при диаметре опухоли более 2,0 см, глубокой инвазии).

Стандартные методы лечения плоскоклеточного рака кожи представлены лучевой терапией, хирургическим лечением, включающим криодеструкцию и лазерную хирургию, химио- и иммунотерапией, а также комбинацией этих методов [7, 11, 18].

Хирургический метод лечения плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) является ведущим [1, 18]. Так, при $T_1N_0M_0$ хирургический метод применяется в 16,4% слу-

чаев, при $T_2N_0M_0$ – в 26,5%, при $T_3N_0M_0$ – в 41,8%, при $T_4N_0M_0$ – в 15,1%. Практически 100% эффективность отмечается после иссечения опухоли небольших (до 2,0 см) размеров, т. е. при $T_1N_0M_0$. Частота рецидивов после хирургического лечения более обширных новообразований ($T_2-T_3N_0M_0$) может достигать 13,8%. Показатели пятилетней выживаемости составляют при $T_1N_0M_0$ – 86,1%, при $T_2N_0M_0$ – 81,9%. Неудовлетворительными остаются показатели пятилетней выживаемости при T_3-T_4 , которые составляют 48,1 и 23,1% соответственно [1, 6, 18, 23].

Лучевую терапию широко применяют для лечения рака кожи и как самостоятельный метод, и в комбинации с другими видами лечения [5, 7, 11]. По данным разных авторов, ПКРК следует относить к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению [6, 7]. После радикального лучевого лечения рака кожи при стадии T_1-T_2 показатели пятилетней выживаемости могут достигать 97%. Лучевую терапию при стадиях T_3 и T_4 чаще используют в качестве пред- и послеоперационного лечения [6, 7, 19, 23], однако у 21,4% больных наблюдаются рецидивы в течение первого года наблюдения, которые, как правило, резистентны к повторным курсам лучевой терапии.

Химиотерапия злокачественных новообразований, и в частности ПКРК, в последнее время приобретает большую значимость, так как это заболевание относится к химиорезистентным опухолям [6, 7, 12]. Наиболее активно применяемыми препаратами при лечении плоскоклеточного рака кожи являются цисплатин, 5-фторурацил и блеомицин, которые используются в различных сочетаниях [14, 20]. В результате применения блеомицина можно добиться полного излечения до 72,4% случаев [14, 20]. Применение различных комбинаций препаратов при лечении распространенных форм ПКРК позволяет получить непосредственный эффект (полная + частичная регрессия) в 55,0–64,6% случаев с длительностью ремиссии для всей группы больных 6 месяцев [16, 20, 21].

Таким образом, лечение ПКРК сопряжено с определенными трудностями и не всегда является успешным, поэтому на сегодняшний день остается актуальной задача по поиску малоинвазивных, нетоксичных методов лечения с минимальным количеством побочных эффектов.

Применение в онкологической практике метода фотодинамической терапии (ФДТ), основанного на селективном разрушении злокачественных новообразований благодаря избирательному накоплению предварительно введенного фотосенсибилизатора (ФС) и локальному воздействию лазерного облучения определенной длины волны, расширило возможности лечения ПКРК и особенно рецидивов этого заболевания.

В последние годы в зарубежной и отечественной литературе появились публикации, в которых приводятся результаты успешного использования ФДТ при лечении рака кожи с производными аминолевулиновой кислоты [3, 12, 16], производным фталоцианинов (фотосенс) [3, 8, 10, 11], производным гематопорфирина (фотогем) [8–10], производными хлорина еб (радахлорин, фотодигазин) [3, 4]. Клиническое использование ФДТ в последние годы существенно расширилось благодаря несомненным достоинствам метода: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций.

Задачей настоящего исследования была разработка методики и оценка эффективности ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон у больных первичным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи.

Материалы и методы

Клинические исследования с использованием фотосенсибилизатора фотолон проведены у 39 больных, находившихся на стационарном лечении в отделе лазерной и фотодинамической терапии ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России (г. Обнинск).

В число больных вошли 28 (71,8%) мужчин и 11 (28,2%) женщин в возрасте от 27 до 86 лет. Средний возраст больных составил 71,6 года.

У 17 (43,6%) пациентов был впервые диагностирован ПКРК и лечение ранее не проводилось, а у 22 (56,4%) пациентов имели место продолженный рост и рецидив после лучевой терапии (у 9 – 40,9% пациентов), хирургического лечения (у 4 – 18,2% пациентов), криодеструк-

ции (у 4 – 18,2% пациентов), комбинированного лечения (у 5 – 22% пациентов).

Все новообразования имели морфологическую верификацию, и у больных с впервые установленным диагнозом распространенность процесса была следующей: T₁ – у 5 (29,4%), T₂ – у 11 (64,7%), T₃ – у 1 (5,9%) человек, а у пациентов с рецидивами ПКРК преобладали распространенные формы заболевания (размер новообразования был от 2,0 до 5,0 см – у 40,9%, от 5,0 см и более – у 59,1%). У 2 пациентов с рецидивами ПКРК имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы. Отдаленное метастазирование не было выявлено ни в одном случае.

Всем пациентам ФДТ проводили после предварительного введения фотосенсибилизатора фотолон. Препарат фотолон представляет собой комплекс натриевой соли хлорина еб и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона (разработан АО «Белмедпрепараты», регистрационное удостоверение МЗ РФ П№ 015948/01 от 02.12.2009 г.). Препарат применяли в дозе 1,1–1,6 мг/кг массы тела больного. Расчетную дозу фотолона растворяли в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–50 мин. После введения ФС фотолон пациенты соблюдали световой режим в течение 2–3 суток, случаев проявлений кожной фототоксичности зарегистрировано не было.

Через 2,5–3 часа после введения фотосенсибилизатора пациентам проводили флюоресцентную спектроскопию патологических очагов и визуально здоровой кожи на диагностическом комплексе «Lesa-6» (производитель фирма «Biospec», Москва) путем точечных измерений спектров. Определяли площадь интенсивности флюоресценции (S₂) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S₁), а также их отношение (S₂/S₁). По отношению показателей S₂/S₁ (индекс контрастности) оценивали уровень флюоресценции участков центра и периферии опухоли, интактной кожи и делали выводы об уровне накопления фотосенсибилизатора в опухолевых и здоровых тканях.

Сеанс локального облучения опухолевых очагов проводили через 3 часа после введения фотосенсибилизатора лазерным аппаратом «Латус-2» (662 нм) (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение №29/05010104/5958-04 от 26.01.2004) с плотностью мощности 200–400 мВт/см² с помощью гибких моноволоконных световодов со шлифованным торцом и световодов с линзой.

При проведении ФДТ с ФС фотолон традиционно для защиты окружающих здоровых тканей применяли экраны из светонепроницаемых материалов, что позволяло точно и четко провести световое воздействие необходимой площади без повреждения интактных здоровых тканей.

К опухолям подводили световую энергию в дозе 200–300 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей, но у 5 пациентов была использована световая энергия в дозе 100–150 Дж/см², а еще у 4 больных доза лазерного излучения составила 400–600 Дж/см². Более низкие дозы лазерного света были использованы у пациентов с поверхностно-стелющимися новообразованиями, а более высокие – у пациентов с эк-

зофитными формами опухолей или при выраженной инфильтрации подлежащих тканей.

Непосредственные результаты лечения больных раком кожи оценивали через 2 мес. после окончания лечения по критериям ВОЗ. Длительность наблюдения за больными составила от 6 мес. до 5 лет.

Результаты и их обсуждение

При проведении спектро-флюоресцентной диагностики у пациентов в исследуемой группе после введения «Фотолона» в дозе 1,1–1,6 мг/кг индекс контрастности «опухоль (центр) / здоровая ткань» варьировал от 1,2:1 до 4,5:1 и в среднем составил $3,2 \pm 0,2$, что может свидетельствовать о хорошей селективности накопления фотосенсибилизатора в тканях злокачественных новообразований по отношению к здоровым тканям.

В процессе ФДТ больные ощущали жжение от неизначительного до выраженного и боль различной степени, которые купировались приемом наркотических и ненаркотических анальгетиков.

У всех больных впоследствии в зоне облучения через 7–10 дней формировались плотные сухие струпы, которые самостоятельно отторгались, или их поэтапно иссекали. Длительность эпителизации и формирование рубца варьировала в зависимости от локализации и размеров новообразования и в среднем составляла 4–8 нед.

Непосредственные результаты

После проведения одного (первого) сеанса ФДТ у больных первичным ПКРК полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 16 из 17 больных (94,1%), частичная регрессия – у 1 (5,9%). При лечении рецидивных новообразований только в 59,1% случаев (у 13 из 22 пациентов) была достигнута полная регрессия, частичная – в 36,4% (у 8 из 22 больных), отсутствие эффекта было выявлено у 1 из 22 человек (4,5%). Данные об эффективности ФДТ плоскоклеточного рака кожи в зависимости от распространенности заболевания и клинической формы приведены в табл. 1.

Таблица 1
Данные об эффективности ФДТ
плоскоклеточного рака кожи

Распространенность опухолевого процесса	Количество больных	Количество рецидивов	
		Количество больных	% больных
Первичный рак	T ₁ N ₀ M ₀	5	0
	T ₂ N ₀ M ₀	10	1
	T ₃ N ₀ M ₀	1	0
Рецидивный рак (от 2,0 до 5,0 см)	9	1	4,6
Рецидивный рак (от 5,0 см и более)	13	10	45,6
Всего	39	12	30,8

На сроках наблюдения от 6 мес. до 5 лет рецидивы заболевания были диагностированы у 12 из 39 пациентов (30,8%), причем только у одного пациента из группы первичных новообразований, а подавляющая часть рецидивов (в 11 случаях) была отмечена у тех больных, которым проводили ФДТ по поводу рецидива заболевания, и, как правило, неоднократного. Кроме того, у этих

пациентов анамнез характеризовался наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как хронический лимфолейкоз, хронический мислолейкоз, распространенный псориаз, сахарный диабет в стадии декомпенсации.

Таким образом, проведение ФДТ при начальных стадиях первичного ПКРК только в одном (5,9%) случае сопровождалось развитием рецидива заболевания, что коррелирует с литературными данными по эффективности традиционных методов лечения рака кожи стадий T₁–T₂N₀M₀. Так, рецидивирование опухолей при хирургическом удалении варьирует от 2 до 52%, и результат лечения зависит от размеров опухоли, ее локализации и правильного определения границ [21, 23]. После проведения лучевой терапии рецидивы наблюдаются от 3,0 до 21,4% случаев, а при локализации опухоли в анатомически сложных областях достигают 10–30% [5].

После лучевой терапии, а также после хирургического иссечения в определенном проценте случаев развиваются необратимые изменения подлежащих и окружающих тканей (например, лучевые периститы и перихондриты костей черепа, носа, хрящей ушиной раковины) или неудовлетворительные в косметическом отношении рубцовые деформации [2]. После проведения ФДТ нет риска развития лучевых реакций – как ранних, так и поздних. Более того, ФДТ можно применять повторно и многократно в отличие от лучевой терапии.

При ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотолон не было отмечено значимых изменений в гемограммах и биохимическом составе крови, а регистрируемые колебания некоторых показателей были в пределах физиологических норм, что не отражалось на общем состоянии организма, поэтому не требовалось проведения медикаментозной терапии. Этот факт характеризует ФДТ с ФС фотолон как нетоксический метод, который можно применять неоднократно и с незначительными интервалами между курсами. Хорошая переносимость ФДТ позволяет использовать данный метод лечения у пожилых пациентов и у больных с тяжелой сопутствующей патологией, у которых применение традиционного лечения сопровождается высоким риском развития осложнений.

После ФДТ рецидивного ПКРК у 50,0% пациентов развились рецидивы заболевания, которые, как правило, были краевые и небольших размеров (до 2,0 см). Проведение последующих процедур ФДТ в некоторых ситуациях позволяло достичь стабилизации процесса и улучшения качества жизни. Таким образом, ФДТ расширяет возможности оказания паллиативной помощи больным с непрерывно рецидивирующими течением заболевания.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость при ФДТ первичного ПКРК в исследуемой группе пациентов составила $94,4 \pm 5,4\%$, 2-летняя безрецидивная выживаемость после ФДТ рецидивного ПКРК – $48,4 \pm 10,9\%$.

Таким образом, по данным, полученным в нашем исследовании, риск развития рецидива после проведения ФДТ плоскоклеточного рака кожи определяется распространенностью и клиническими особенностями процесса, т. е. чем больше стадия распространения заболевания, тем чаще наступает рецидив заболевания, а лечение рецидивных новообразований в большем проценте случаев сопровождается повторным рецидивированием.

Клинический пример. Больной Л., 1953 г. р., поступил в МНРИЦ РАМН в октябре 2006 г. с жалобами на наличие обширного опухолевого образования на коже лица (рис., а). Два месяца назад по месту жительства ему по поводу новообразования на коже спинки носа было проведено хирургическое иссечение с пластикой кожным лоскутом. При морфологическом исследовании послеоперационного материала был установлен диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи. При осмотре: на спинке носа справа языкообразный кожный лоскут, развернутый из правой носогубной складки, по верхнему краю лоскута и в области внутреннего угла правого глаза определялись экзофитные бугристые сливающиеся опухолевые образования размером от 0,5 до 1,5 см; подлежащие ткани инфильтрированы. Регионарное метастазирование не отмечено. При клиническом обследовании общий анализ крови и мочи – без патологии, биохимический анализ крови, коагулограмма – без патологии. ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 67–74 уд. в мин, горизонтальное положение электрической оси сердца.

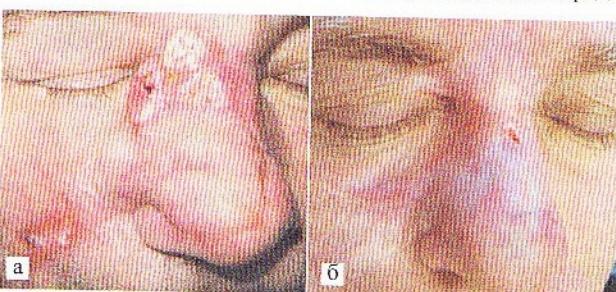


Рис. Пациент Л., 1953 г. р. Ds: плоскоклеточный рак кожи лица, рецидив после хирургического иссечения и пластики кожным лоскутом до ФДТ (а) и через 18 месяцев после ФДТ (б)

Больному проведено лечение: 3 сеанса ФДТ с ФС фотолон (1,6 мг/кг) лазерным аппаратом «Аткус-2» (662 нм), $p = 0,7$ Вт, $Ps = 0,39$ Вт/см², $E = 300–600$ Дж/см², количество полей – 8–10. После ФДТ сформировался геморрагический струп, полное отторжение которого и эпителизация были отмечены через 6 месяцев. Сформировался удовлетворительный в косметическом отношении рубец, не деформирующий окружающие ткани (рис., б). В течение 3 лет наблюдается без рецидива заболевания.

Заключение

Применение ФДТ позволяет эффективно лечить начальные стадии первичного плоскоклеточного рака кожи в самостоятельном варианте (полная регрессия составила 94,1%, частота рецидивов – 5,9%). Полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном воздействии, и возможны повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли.

ФДТ расширила возможности оказания медицинской помощи больным рецидивным плоскоклеточным раком кожи при неблагоприятной локализации новообразования и когда возможности традиционных методов ограничены или исчерпаны. Приоритетным является возможность применять фотодинамическую терапию повторно без развития значимых местных и системных побочных эффектов.

Литература

- Анищенко И.С. Варианты хирургического лечения рака кожи конечностей. Новые технологии в медицине: Мат. международной конф. 13–17 мая. Трехгорный, 1996. С. 55–57.
- Бардычев М.С., Цыбл А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 240 с.
- Вакуловская Е.Г. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика опухолей: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 217 с.
- Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Рос. биотер. журнал. 2003. Т. 2. № 4. С. 67–71.
- Голдобенко Г.В., Глеков И.В. Применение нетрадиционных схем фракционирования при лучевой терапии злокачественных опухолей // Детская онкология. 1995. № 3. С. 38–42.
- Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. М., Медицина, 1993. С. 129–130.
- Кнышевская А.Г., Иваницкая В.И., Шантарь В.И. Лучевое лечение рака кожи. Киев, 1985. 137 с.
- Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Сухин Д.Г. Пrolонгированная и многокурсовая фотодинамическая терапия // Рос. биотерапевт. журнал. 2003. Т. 2. № 1. С. 41–42.
- Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с применением фотогема // Клин. дерматол. и венерол. 2008. № 6. С. 28–33.
- Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Краткий очерк развития и опыта клинического применения в России // Рос. хим. журнал. 1998. Т. XIII. № 5. С. 5.
- Шенталь В.В., Пустынский И.Н., Малаев С.Г. Рак кожи // Мед. помощь. 2000. № 4. С. 6–10.
- Alam M., Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 975–983.
- Caccialanza M., Piccinno R., Percivalle S., Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: our experience in 671 lesions // J. of the European Academy of Dermatol. and Venereol. 2009, September. Vol. 23 (9). P. 1044–1049.
- Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin // Am. J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 22. P. 32–34.
- Fleming G.F., O'Brien S.M., Hoffman P.C. et al. Phase I study of treatment with oral 13-cis-retinoic acid, subcutaneous interferon alfa-2a, cisplatin and 24-hour infusion 5-fluorouracil/leucovorin // Cancer Chemother. Pharmacol. 1997. Vol. 39. P. 227–232.
- Lang K., Lehmann P., Bölsen K., Ruzicka T., Fritsch C. Aminolevulinic acid: pharmacological profile and clinical indication // Expert Opin. Investig. Drugs. 2001. Jun. Vol. 10 (6). P. 1139–1156.
- Langmack K., Mehta R., Twyman P., Norris P. Topical photodynamic therapy at low fluence rates--theory and practice // J. Photochem. Photobiol. B. 2001, Apr. Vol. 60 (1). P. 37–43.
- Minton T.J. Contemporary Mohs surgery applications // Curr. Opin. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008. August. Vol. 16 (4). P. 376–380.
- Morrison W.H., Garden A.S., Ang K.K. Radiation therapy for nonmelanoma skin carcinomas // Clin. Plast. Surg. 1997. Vol. 24 (4). P. 719–729.
- Sadek H., Aziz N., Wendling J.L. et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-nuorouracil, and bleomycin // Cancer. 1990. Vol. 66. P. 1692–1695.
- Shin D.M., Lotan R., Lippman S.M. Chemotherapy and biologic response modifiers for advanced disease, part III: Squamous cell carcinoma // Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Eds. S.J. Miller, M.E. Maloney. Maiden: MA: Black-well Science, 1998. P. 558–564.
- Shriner D.L., McCoy D.K., Goldberg D.J., Wagner R.F. Mohs micrographic surgery // J. Am. Acad. Dermatol. 1998. Vol. 39. P. 79–97.
- Veness M., Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer // Austral. J. Dermatol. 2003. Vol. 44. P. 159–166.

Поступила в редакцию 12.12.2010 г.

Для контактов: Капинус Виктория Николаевна.
E-mail: kapinusv@rambler.ru