

УДК: 616.5–006.6–08.615.832.3

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ — СУЧАСНИЙ ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ БАЗАЛЬНОКЛІТИННОГО РАКУ ШКІРИ

Б. В. Литвиненко, С. І. Коровін, О. І. Літус, В. П. Баштан, В. Є. Литвиненко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ,
Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ,
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

PHOTODYNAMIC THERAPY — A MODERN EFFECTIVE METHOD OF TREATMENT OF BASAL—CELL CUTANEOUS CANCER

B. V. Lytvynenko, S. I. Korovin, O. I. Litus, V. P. Bashtan, V. E. Lytvynenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv
National Cancer Institute, Kyiv,
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Базальноклітинний рак шкіри (БКРШ, базаліома, базальноклітинна карцинома) — це злоякісна епітеліальна пухлина шкіри, що повільно росте, локально—інвазивна, виникає переважно у представників білої європеїдної раси. В останні роки захворюваність на БКРШ збільшилась в усьому світі, у багатьох країнах ця пухлина посідає перше місце в структурі онкологічних захворювань. В Україні, за даними Національного канцер—реєстру, щороку реєструють понад 20 000 нових хворих з немеланомним раком шкіри. Стандартизований показник захворюваності в Україні у чоловіків становить 40,6 на 100 тис. населення, посідає перше місце з усіх злоякісних новоутворень; у жінок — 49,7 на 100 тис. населення, посідає друге місце після раку грудної залози. Майже у 70% пацієнтів за немеланомного раку шкіри діагностують БКРШ [1, 2].

У 95—98% спостережень БКРШ локалізується на шкірі голови та шиї, що підтверджує теорію канцерогенного впливу ультрафіолетового опромінення. У більшості (80—85%) хворих виявляють солітарні пухлини, у 15—20% — множинні вогнища БКРШ (первинно—множинна форма, синдром Горліна — Гольца) [3].

Вірогідність виліковування окремої пухлини великою мірою корелює з певними прогностичними чинниками.

Реферат

На основі аналізу результатів лікування 22 пацієнтів з приводу базальноклітинного раку шкіри (БКРШ) представлений досвід використання фотодинамічної терапії (ФДТ) з застосуванням системного фотосенсибілізатора (ФС). Отримані дані свідчать про доцільність використання ФДТ з огляду на стадію, форму та локалізацію процесу.

Ключові слова: базальноклітинний рак шкіри; фотодинамічна терапія; фотолон; дерматоскопія.

Abstract

Experience of application of photodynamic therapy (PHDTH) with systemic photosensitizer was presented, basing on analysis of the results of treatment in 22 patients, suffering a basal—cell cutaneous cancer. The data obtained witness the expediency of PHDTH application, depending on the process stage, form and localization.

Keywords: basal—cell cutaneous cancer; photodynamic therapy; photolon; dermatoscopy.

Фактори, що впливають на прогноз БКРШ:

— розмір пухлини (за її збільшення підвищується ризик виникнення рецидиву);

— локалізація пухлини (при ураженні центральної частини обличчя, особливо навколо очей, носа, губ і вух підвищується ризик виникнення рецидиву);

— визначення клінічних меж пухлини (за наявності пухлини з нечіткими клінічними межами ураження ризик рецидиву більш високий);

— гістологічний тип (за деяких типів ризик рецидиву більш високий);

— гістологічні ознаки агресії (за перинеуральної та/або периваскулярної локалізації підвищується ризик виникнення рецидивів);

— неефективне попереднє лікування (за рецидивуючих вогнищ ураження ризик рецидивів більш високий);

— імуносупресія (імовірно сприяє підвищенню ризику рецидивів).

Ці чинники значною мірою впливають як на вибір тактики лікування, так і подальший прогноз захворювання [2]. Незважаючи на те, що хірургічне лікування та променева терапія в більшості ситуацій є методом вибору (особливо за БКРШ високого ризику), в клінічну практику активно впроваджуються нові ефективні неінвазивні методи лікування БКРШ, зокрема, кріохірургія, топічна імунотерапія з використанням іміквімоду та ФДТ [4].

ФДТ — принципово новий метод лікування пухлин, оснований на селективному пошкодженні клітин

пухлини під час фотодинамічної реакції. Спочатку в організм вводять ФС, потім уражені тканини опромінюють світлом з довжиною хвилі, що відповідає максимуму поглинання ФС. Під впливом світла запускається процес вивільнення активних форм кисню (насамперед, синглетного кисню), що зумовлює селективне руйнування клітин пухлини. ФДТ виявилася високо ефективною у багатьох клінічних ситуаціях, як за топічного, так і внутрішньовогнищового та системного застосування ФС [5, 6]. Основними перевагами ФДТ є селективність дії на тканину пухлини без пошкодження навколишніх структур, можливість лікування вогнищ, розташованих у важкодоступних анатомічних ділянках, проведення додаткових сеансів при необхідності (великі пухлини або пухлини за середнього або високого ризику), множинних вогнищ БКРШ, за відмови або неможливості хірургічного та/або променевого лікування [7 — 10].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2014—2015 рр. в дерматоонкологічній амбулаторній клініці (база кафедри дерматовенерології НМА-ПО) з приводу БКРШ з використанням ФДТ лікували 22 пацієнта. Чоловіків було 9 (40,91%), жінок — 13 (59,09%). Вік хворих від 24 до 82 років, у середньому 62,04 року. Загалом лікували 27 пухлин (у 18 пацієнтів — одне, у 3 — два, в 1 — три вогнища БКРШ). За класифікацією TNM 7-го перегляду, виявлені пухлини у стадії від T1N0M0 до T3N0M0, всі верифіковані за даними морфологічного дослідження.

Як ФС використовували препарат Фотолон (РУП "Белмедпрепараты", республіка Білорусь). Це молекулярний комплекс солі хлорину еб та полівінілпіролідону. Хлорин еб має інтенсивні смуги поглинання у видимій та ультрафіолетовій частинах спектра. Максимум поглинання двох найбільш інтенсивних смуг перебуває у видимій частині спектра з піком на довжині хвилі (402 ± 4) та (660 ± 5) нм. Як джерело світла вико-

ристовували лікувальний лазерний апарат "Ліка хірург М" ("Фотоніка Плюс", Україна), довжина хвилі випромінювання 660 нм, потужність 2 Вт.

Фотолон вводили внутрішньовенно крапельно, в дозі 2,5 мг на 1 кг маси тіла пацієнта, протягом 40—50 хв, після чого пацієнт протягом 3 год перебував у спеціально підготовленому приміщенні з додержанням світлового режиму. Перед сеансом лазерного опромінення проводили стандартну премедикацію (аналгетики, нестероїдні протизапальні засоби). Опромінювали всю поверхню пухлини з залученням 5—10 мм клінічно незміненої навколишньої шкіри. Під час процедури використовували засоби для зменшення больової чутливості — обдували зону опромінення холодним повітрям, застосовували спрей рідкого азоту, за необхідності переривали процедуру на 1—2 хв.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні і найближчі результати ФДТ оцінювали відразу після закінчення сеансу, через 24 год, на 7—му і 14—у добу після лікування, через 1 і 2 міс, далі 1 раз на 3 міс протягом 1 року. Всім пацієнтам проводили загальний клінічний огляд, цифрову дерматоскопію.

Лікування пацієнти переносили задовільно. Під час проведення ФДТ всі пацієнти скаржилися на помірний та сильний біль, що у деяких з них потребувало додаткової корекції (введення знеболювальних препаратів, обдування холодним повітрям, застосування спрею рідкого азоту). За 10—бальною візуальною аналоговою шкалою болю (VAS), суб'єктивне сприйняття болю було у межах від 2 до 8 балів, у середньому 5,14 бала.

У 17 (77,2%) пацієнтів на 2—гу добу після процедури виник набряк м'яких тканин обличчя, особливо виражений на боці локалізації пухлини, у 4 (18,2%) — набряк поширювався на м'які тканини шиї, суттєво зменшувався на 2—гу добу після додаткового внутрішньовенного введення розчину L-лізину есцинату.

Для профілактики вторинної інфекції пацієнтам призначали антибіотики з групи макролідів (усередину) протягом 5 діб, ділянки некрозу обробляли 1% водним розчином метиленового синього, кільком хворим додатково призначали гентаксан на некротизовану поверхню. Додатково пацієнтам рекомендували застосування антиоксидантів (вітамінів А, С, Е, бета—каротину).

Результати лікування оцінювали за критеріями BOOЗ (RECIST — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors):

— повна відповідь (Complete Response — CR) — відсутність видимого та пальпованого вогнища з підтвердженням у сумнівних ситуаціях відсутності клітин пухлини за даними цитологічного або гістологічного дослідження;

— часткова відповідь (Partial Response — PR) — зменшення максимального розміру пухлинного вузла не менше ніж на 50%, відсутність ознак прогресування захворювання;

— прогресування захворювання (Progressive Disease — PD) — збільшення розмірів пухлини, поява будь—якого нового вогнища, нового випоту або асцити, пов'язаного з пухлиною;

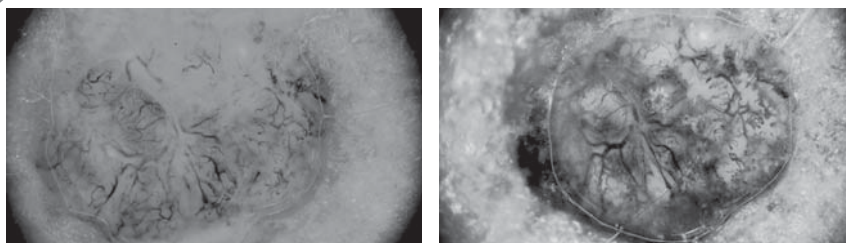
— стабілізація захворювання (Stable Disease — SD) — невідповідність критеріям CR або PR за відсутності PD.

Після ФДТ у 17 (77,27%) пацієнтів досягнуто CR, у 5 (22,73%) пацієнтів (в тому числі у 2 — з інфільтративною, 3 — склеродермоподібною формою БКРШ) спостерігали PR. В період динамічного диспансерного нагляду протягом 1 року рецидив захворювання виник у 2 (9,09%) пацієнтів. Косметичний результат більшість (72,73%) пацієнтів оцінили як хороший або відмінний (27,27%) — на місці пухлини сформувався блідно—рожевий нормотрофічний рубець, не спаяний з навколишніми тканинами.

Наводимо власні спостереження хворих, яким з приводу БКРШ здійснено ФДТ.

1. Пацієнтка П., 62 років, звернулася зі скаргами на виникнення ре-

цидиву пухлини на шкірі кінчика носа та появу нового вузла на шкірі чола. В анамнезі відомості про близькофокусне променеве лікування БКРШ кінчика носа 10 років тому. З огляду на локалізацію та форму пухлини, запропоноване проведення ФДТ з застосуванням системного ФС. За 3 год до процедури опромінення введений розчин ФС (Фотолон 150 мг у 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно). Перед процедурою проведена флуоресцентна діагностика, визначені межі пухлини. За допомогою лазера з довжиною хвилі 660 нм проведений сеанс ФДТ, на кожне вогнище сумарна доза 600 Дж/см². Одразу після процедури проведена цифрова дерматоскопія, відзначені виражений стаз і тромбоз судин в межах пухлини (див. рисунок). Через 1 тиж в зонах опромінення утворилася щільна кірка, набряк м'яких тканин мінімальний. Контроль через 8 тиж: нормотрофічний рубець. Проведений гістологічний контроль шля-



Дерматоскопія вузлової форми БКРШ до та одразу після проведення сеансу ФДТ. Виражений стаз і тромбоз судин пухлини.

хом панч—біопсії, атипів клітини та ділянки БКРШ не виявлені.

2. Пацієнтка К., 24 років, звернулася зі скаргами на наявність "бляшки", що не гоїться, біля латерального краю правої брови. Хворіє близько 1 року, використовувала стероїдні мазі без ефекту. Після гістологічної верифікації діагнозу проведений один сеанс ФДТ (внутрішньовенно введений Фотолон 150 мг, сумарна доза опромінення 450 Дж/см²). Контроль через 8 тиж: нормотрофічний рубець, незначна еритема в центрі вогнища.

Отже, незважаючи на те, що хірургічне лікування БКРШ є методом вибору, особливо пухлин за середнього та високого ступеня ризику, у теперішній час в практику впроваджені нові ефективні нехірургічні методи. ФДТ має значну доказову базу щодо ефективності й безпечності використання, з'являються додаткові можливості вибору адекватного індивідуального підходу до лікування з огляду на стадію, форму та локалізацію пухлини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2012—2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби; під ред. І. Б. Щепотіна / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — 2014. — Вип. 15. — 124 с.
2. Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and head and neck / S. Ramachandran, A. A. Fryer, A. Smith [et al.] // Cancer. — 2001. — Vol. 92. — P. 354 — 358.
3. Follow up of basal cell carcinomas: an audit of current practice / N. M. Mc Loone, J. Tolland, M. Walsh, O. M. Dolan // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2006. — Vol. 20. — P. 698 — 701.
4. Petrov P. T. Photosensitizers Photolon—physical, chemical and pharmacological properties / P. T. Petrov, T. V. Shlyahktin, H. A. Isakau // ICONO—LAT 2007. — Minsk, Belarus, 2007. — P. 11 — 29.
5. Photodynamic therapy in oncology / C. H. Sibata, V. C. Colussi, N. L. Oleinik, T. J. Kinsella // J. Expert. Opin. Pharmacother. — 2001. — Vol. 2, N 6. — P. 917 — 927.
6. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Results of a multicenter randomized prospective trial / L. E. Rhodes, M. de Rie, Y. Enstrom [et al.] // Arch. Dermatol. — 2004. — Vol. 140. — P. 17 — 23.
7. Five year follow—up of a randomized, prospective trial of methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma / L. E. Rhodes, M. A. de Rie, R. Leifsdottir [et al.] // Ibid. — 2007. — Vol. 143. — P. 1131 — 1136.
8. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А. В. Гейниц, А. Е. Сорокатый, Д. М. Ягудаев, Р. С. Трухманов // Лазерная медицина. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 42 — 46.
9. Чиссов В.И. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика злокачественных опухолей с препаратом Фотогем / В. И. Чиссов, В. В. Соколов, Е. В. Филоненко // Хирургия. — 1994. — № 12. — С. 3 — 6.
10. Экспериментальные исследования Фотолон как средства для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований / П. Т. Петров, В. М. Царенков, М. А. Каплан [и др.] // Человек и лекарство: материалы X Рос. нац. конгр. — М., 2003. — С. 20 — 25.

