

Фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением опухолей кожи

О.А. Скугарева¹, В.В. Попучиев¹, Т.Е. Сухова², В.Н. Капинус¹, М.А. Каплан¹

¹Отдел лазерной и фотодинамической терапии (руководитель — проф. М.А. Каплан) ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск; ²отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков) ГУ МОНИКИ им. М. Ф.Владимирского

Проведена фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением 21 больному базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи T1-4N0M0. Полная регрессия новообразований отмечена у 76,2% больных, частичная — у 23,8%, отсутствие должного эффекта не зафиксировали ни в одном случае. Полученные результаты позволяют использовать данную методику для лечения крупных новообразований кожи различных локализаций как самостоятельно, так и в сочетании с дистанционной фотодинамической терапией.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, интерстициальное облучение, рак кожи

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH INTERSTITIAL IRRADIATION OF SKIN TUMORS

О.А. Skugareva, V.V. Popuchiev, T.E. Sukhova, V.N. Kapinus, M.A. Kaplan

Photodynamic therapy with interstitial irradiation was carried out in 21 patients with basal cell and squamous cell carcinomas of the skin (T1-4N0M0). The tumors completely regressed in 76.2% patients, partially regressed in 23.8%. The therapy was ineffective in none of the cases. The results suggest this method for the treatment of large skin tumors of various sites as a monotherapy and in combination with long distance photodynamic therapy.

Key words: photodynamic therapy, interstitial irradiation, skin cancer

В настоящее время подробно описаны достоинства фотодинамической терапии (ФДТ): способность полного разрушения опухоли при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей, сохранение функции органа, возможность повторных сеансов и хорошие косметические результаты, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций. Клинические достижения ФДТ достаточно полно представлены в работах [1, 6, 9, 10]. Показано, что наибольшее распространение ФДТ нашла при лечении рака кожи [2, 3, 15].

Одним из главных ограничивающих факторов применения ФДТ при лечении онкологических заболеваний является недостаточная глубина проникновения светового излучения (0,8—0,9 см). Поэтому возможности дистанционной ФДТ крупных узловых форм опухолей кожи, а также опухолей, расположенных подкожно и в мягких тканях, значительно ограничены [13]. Для реализации фотодинамического эффекта в данном случае целесообразно использование внутритканевого (интерстициального) облучения, что может существенно улучшить результаты лечения [12, 14] и существенно расширить возможности применения данного метода [8, 11, 16].

В экспериментах на белых беспородных крысах с имплантированной саркомой М-1 мы изучали проти-

воопухолевую эффективность интерстициальной ФДТ (ИФДТ). ИФДТ проводили с помощью 1 диффузора, исследовали различные выходные мощность и время воздействия [4]. Установили, что лечение саркомы М-1 методом ИФДТ является достаточно эффективным.

Цель данной работы — показать принципиальную возможность клинического применения ФДТ с интерстициальным облучением опухолей кожи.

Материалы и методы

Клинические исследования с использованием фотосенсибилизатора (ФС) Фотолон провели у 21 больного — 11 (52,4%) мужчин и 10 (47,6%) женщин в возрасте от 51 года до 87 лет, средний возраст 67,6 года, страдающих раком кожи. У 17 (81%) больных диагностировали базально-клеточный рак кожи (базалиома), у 4 (19%) — плоскоклеточный. Все диагнозы были морфологически верифицированы и по распространенности соответствовали T1 — 4N0M0, в том числе T1 у 2 (9,5%), T2 у 9 (42,9%), T3 у 4 (19%), T4 у 6 (28,6%) больных. Регионарного и отдаленного метастазирования не наблюдали ни в одном случае. У 7 (33,3%) больных опухоли кожи являлись первичными, у 14 (66,7%) — ранее пролеченными, т.е. имелся неполный регресс опухоли или ее рецидив после ранее проведенного лечения — лучевая терапия ($n = 8$), хирургическое иссечение ($n = 4$) и криодеструкция ($n = 2$).

ФС применяли в дозе 0,8 мг на 1 кг массы тела больного. Рассчитанную дозу Фотолон растворяли в 100—200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводили внутривенно капельно в течение 30—50 мин.

Сведения об авторах:

Скугарева О.А. — канд. мед. наук, врач; Попучиев В.В. — д-р мед. наук, вед. науч. сотр.; Сухова Т.Е. — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. (tats64@mail.ru); Капинус В.Н. — канд. мед. наук, врач; Каплан М.А. — д-р мед. наук.



Бо ль н а я 3. Базалиома. Нодулярная форма.

а — до лечения; б — во время сеанса интерстициальной фотодинамической терапии; в — через 7 дней после лечения; г — через 3 мес после лечения.

Через 3 ч после введения ФС больным проводили флюоресцентную спектроскопию патологических очагов на комплексе Lesa-6 ("Biospec"). Полученные путем точечных измерений спектры тканей, а также визуально здоровой кожи анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флюоресценции (S_2), площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S_1) и соотношение (S_2/S_1). По отношению показателей S_2/S_1 (индекс контрастности) оценивали уровень флюоресценции различных участков кожи (центр и периферия опухоли, здоровая кожа), что позволяло определять накопление ФС в тканях и распространение опухолевого процесса.

Сеанс интерстициального облучения опухолевых очагов проводили через 3 ч после введения ФС на лазерном аппарате Латус-2 (662 нм), параллельно использовали до трех лазерных аппаратов, так как одновременно облучение проводили с 1—3 диффузоров. Для подведения лазерного излучения применяли световоды с гибким цилиндрическим диффузором длиной 1 и 1,5 см. Под местной анестезией 2% раствором лидокаина в толщу опухолевой ткани вводили световод с цилиндрическим диффузором на конце. Правильность постановки диффузора оценивали визуально по сформированному световому пятну. Количество позиций диффузора зависело от объема облучаемой ткани и составляло от 1 до 11. Диффузоры устанавливали параллельно на расстоянии 0,7—1 см друг от друга и использовали однократно.

Результаты и обсуждение

Установлено, что оптимальными параметрами являются выходная мощность 100 мВт, время воздействия 25 мин и доза лазерного излучения 150 Дж [4]. Это соответствует данным литературы, которые свидетельствуют о том, что выходная мощность на диффузоре 100 мВт позволяет минимизировать фотокоагуляцию крови рядом с концом волокна, которая существенно снижает проницаемость тканей для света [7]. Кроме того, применяют также выходную мощность от 100 до 400 мВт [5].

При проведении спектрофлюоресцентной диагностики установили, что после введения Фотолона индекс контрастности "опухоль (центр)/здоровая ткань" варьировал от 1,2:1 до 5,8:1, составив в среднем $3,5 \pm 0,2$.

При анализе результатов полную регрессию новообразований установили у большинства (76,2%) больных, частичную — у 23,8%, отсутствие эффекта не отметили ни в одном случае.

У всех больных с распространенностью опухолевого процесса T1-2N0M0 диагностировали полную регрессию новообразований, на сроке наблюдений

от 3—15 мес рецидив заболевания не зарегистрировали. При распространенности опухолевого процесса T3—4N0M0 полную регрессию наблюдали у 50% больных. У остальных 50% пациентов с частичной регрессией после курса ИФДТ отметили клиническое улучшение. На сроке наблюдений от 3 до 15 мес у 2 больных плоскоклеточным и базально-клеточным раком возник рецидив заболевания. Больным с частичной регрессией и рецидивом заболевания провели повторные сеансы ФДТ.

Следовательно, методика ИФДТ является эффективной при лечении рака кожи. Увеличивая глубину проникновения лазерного излучения, она позволяет воздействовать на больший объем тканей, расширяя возможности метода. Данная процедура технически выполняется достаточно просто, не требует дополнительного анестезиологического пособия, может применяться у пожилых, а также у соматически ослабленных больных. При анализе косметических и органосохраняющих результатов лечения рака кожи методом ИФДТ установили: после проведенного лечения у всех больных формировались неглубокие рубцы, имеющие меньший размер, нежели у первоначальной опухоли, которые практически не деформировали окружающие ткани.

Приводим наше наблюдение.

Бо ль н а я 3., 73 года, находилась в клинике Медицинского радиологического научного центра в отделе лазерной и ФДТ с 26.07 по 06.08.10. Поступила с жалобами на образование нижнего века правого глаза. Считает себя больной около 3 лет. Ранее не лечилась. Местно: на коже нижнего века правого глаза экзофитное образование с четкими краями, деформирующее нижнее веко, размером 2,5 x 1,7 см (см. рисунок, а).

Гистологическое заключение: базалиома. Поставлен диагноз нодулярной базалиомы кожи нижнего века правого глаза T2N0M0.

Лечение: 28.07.10 провели сеанс ИФДТ с Фотолоном из расчета 0,8 мг/кг на лазерном аппарате Латус-2 при следующих параметрах: P = 150 мВт, t = 20 мин, 3 позиции диффузора с активной частью 1—1,5 см (см. рисунок, б).

В области лечения сформировался струп. Выявили отек окружающих тканей (см. рисунок, в). Через 3 мес отметили полное заживление раневого дефекта и отличный в косметическом отношении результат (см. рисунок, г). Наблюдается без рецидива в течение 1 года.

Таким образом, по результатам клинико-лабораторных показателей определили эффективность

данного метода при лечении рака кожи. Эффект зарегистрировали у всех пациентов, полная регрессия при распространенности процесса T1—2N0M0 — у 100%, при T3—4N0M0 — у 50%. Оптимальными параметрами ФДТ с интерстициальным облучением при лечении рака кожи с ФС Фотолон являются доза лазерного излучения 120—150 Дж и расстояние между диффузорами 0,7—1 см. Полученные результаты позволяют использовать данную методику для лечения крупных новообразований кожи различных локализаций как самостоятельно, так и в сочетании с дистанционной ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гейниц А. В., Цыганова Г. И. // Лазер. мед. — 2006. — Т. 10, №2. — С. 47—60.
2. Маркичев Н. А., Елисеенко В. И., Алексеев Ю. В., Армичев А. А. // Лазер. мед. — 2005. — Т. 9, №1. — С. 16—20.
3. Рябов М. В., Странадоко Е. Ф. // Лазер. мед. — 2002. — Т. 6, №1. — С. 18—25.
4. Скугарева О. А., Каплан М. А., Малыгина А. И., Михайловская А. А. // Бюл. экспер. биол. — 2009. — Т. 147, №11. — С. 561—563.
5. Филинов В. Л. Методика интерстициальной фотодинамической терапии меланомы и рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2004.
6. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Фотодинамическая терапия. — М.: Мед. информ. агентство; 2009.
7. Bown S. G., Rogowska A. Z., Whitelaw D. E. et al. // Gut. — 2002. — Vol. 50, N 4. — P. 549—557.
8. Burch S., London C., Seguin B. et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2009. — Vol. 467, N 4. — P. 1028—1034.
9. Chen M., Pennathur A., Luketich J. D. // Lasers Surg. Med. — 2006. — Vol. 38, N 5. — P. 396—402.
10. Huang Z. // Technol. Cancer Res. Treat. — 2005. — Vol. 4, N 3. — P. 283—293.
11. Huang Z., Xu H., Meyers A. D. et al. // Technol. Cancer Res. Treat. — 2008. — Vol. 7, N 4. — P. 309—320.
12. Jager H. R., Taylor M. N., Theodosy T., Hopper C. // Am. J. Neuroradiol. — 2005. — Vol. 26, N 5. — P. 1193—1200.
13. Karrer S., Szeimies R. M., Hohenleutner U., Landthaler M. // Am. J. Clin. Dermatol. — 2001. — Vol. 2, N 4. — P. 229—237.
14. Lou P. J., Jager H. R., Jones L. et al. // Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 91, N 3. — P. 441—446.
15. Moseley H., Ibbotson S., Woods J. et al. // Lasers Surg. Med. — 2006. — Vol. 38, N 5. — P. 403—416.
16. Selman S. // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2007. — Vol. 4, N 1. — P. 26—30.

Поступила 03.07.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.5-006.04-085.849.19

Лазероиндуцированная термотерапия базалиомы

В.А. Молочков¹, А.В. Молочков¹, Ю.С. Романко², Ю.А. Белый³, К.В. Аكوпова¹, Е.И. Третьякова¹, Т.Е. Сухова¹, В.В. Попучиев²

¹Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ²отдел лазерной и фотодинамической терапии (руководитель — проф. М.А. Каплан) Медицинского радиологического научно-исследовательского центра Минздравсоцразвития России, Обнинск; ³ Калужский филиал МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова

Приведены результаты лечения 77 больных различными разновидностями поверхностной и нодулярной базалиомы, включая 31 больного с множественной базалиомой. Для проведения лазероиндуцированной термотерапии (ЛИТТ) использовали полупроводниковый лазер ЛАМИ. При множественной базалиоме ЛИТТ проводили в сочетании с проспидиотерапией. Эффективность однократной ЛИТТ при поверхностной и микронодулярной базалиомах T1N0M0 и множественной базалиоме (2—3 поверхностных и/или микронодулярных опухоли T1N0M0) составила 97%, эффективность двукратной ЛИТТ при солитарных поверхностно-язвенных, нодулярных базалиомах T2N0M0 и множественной базалиоме с 3 очагами T1N0M0 и более — 73,8%; в 11 случаях выздоровление было достигнуто после 3 сеансов ЛИТТ.

Ключевые слова: базалиома, лазероиндуцированная термотерапия, проспидин

LASER-INDUCED THERMOTHERAPY OF BASAL CELL CARCINOMA

V.A. Molochkov, A.V. Molochkov, Yu.S. Romanko, Yu.A. Belyi, K.V. Akopova, E.I. Tretyakova, T.E. Sukhova, V.V. Popuchiev

Seventy-seven patients with variants of surface and nodular basal cell carcinomas were treated, 31 of these with multiple carcinomas. Laser-induced thermotherapy (LITT) was carried using LAMI semiconductor laser. For multiple basal cell carcinomas, LITT was combined with prospidine therapy. The efficiency of

Сведения об авторах:

Молочков В. А. — д-р мед. наук, проф.; Молочков А. В. — д-р мед. наук, проф.; Романко Ю. С. — д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр.; Белый Ю. А. — д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, член-корр. РАЕН, акад. ЛАН РФ; Аكوпова К. В. — науч. сотр.; Третьякова Е. И. — канд. мед. наук, науч. сотр.; Сухова Т. Е. — канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; Попучиев В. В. — канд. мед. наук (tats64@mail.ru).