Фотодинамическая терапия с применением аппликационной формы фотодитазина у больного с множественными базалиомами

В.Н. ВОЛГИН[1], Т.В. СОКОЛОВА[2], М.С. КОЛБИНА[2]

[1]Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; [2]Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

Photodynamic therapy with the use of a photoditasine preparation for the cutaneous application to treat a patient presenting with multiple basaliomas

V.N. VOLGIN, T.V. SOKOLOVA, M.S. KOLBINA

N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital; State Institute of Advanced Medical Training, Ministry of Defense of the Russian Federation

Проведено описание больного 80 лет с множественными рецидивирующими базалиомами и кератомами на различных участках кожного покрова. В анамнезе оперативное лечение по поводу рака мочевого пузыря T1H0M0 I стадии и неоднократное удаление опухолей кожи криодеструкцией, близкофокусной рентгенотерапией и методом фотодинамической терапии с использованием внутривенного введения фотосенсибилизатора фотодитазина, на который развилась выраженная токсическая реакция. Лечение базально-клеточного·рака кожи и кератом проведено методом фотодинамической терапии с использованием аппликационной формы сенсибилизатора фотодитазина.

Ключевые слова: множественные базалиомы, фотодинамическая терапия, фотодитазин, аппликационное нанесение фотосенсибилизатора.

The authors describe a 80 year-old patient presenting with multiple recurring skin basaliomas and keratomas of different localization. The patient had a history of surgical treatment for stage 1 (T1N0M0) bladder cancer and of repeated ablation of cutaneous tumours by cryodestruction, short-distance radio- and photodynamic therapy including the intravenous administration of photosensitizer photoditasine to which the patients developed a marked toxic reaction. The treatment of basal cell cancer of the skin was carried out by photodynamic therapy in combination with the use of a photoditasine preparation intended for the cutaneous application as a photosensitizer.

Key words: multiple basaliomas, photodynamic therapy, photoditasine, application of photosensitizer.

Среди злокачественных новообразований кожи наиболее часто (70—90%) встречается базально-клеточный рак кожи (БКРК). Частое рецидивирование опухолей, преимущественная локализация на открытых участках (головы и шеи), увеличение числа первично-множественных форм обусловливает важное практическое значение совершенствования методов лечения [1, 2]. Поиск эффективных и щадящих методов терапии БКРК ведется в разных направлениях, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ).

История ФДТ началась с наблюдения студента медицинского факультета O. Raab, работавшего в 1900 г. в фармакологической лаборатории профессора H. Tappeiner. Изучая поведение водорослей (парамеций) в присутствии индикатора, O. Raab обнаружил, что некоторые флюоресцентные вещества, инертные в темноте, вызывают быструю гибель простейших организмов при воздействии обычным солнечным светом [3]. В дальнейшем было установлено, что для реализации этого феномена необходимо присутствие кислорода [4]. Чтобы описать данное явление, авторы ввели термин «photodynamische Wirkung» — «фотодинамическое действие». Первые сообщения о фототерапии рака появились вскоре после этого открытия [5].

С 1992 г. в России для лечения злокачественных новообразований кожи применяется метод ФДТ [2, 6, 7]. При раке кожи он выполняется, как правило, при неудаче предшествующего традиционного лечения, невозможности выполнения хирургической операции из-за сопутствующей патологии, при локализации опухоли в труднодоступных для иссечения местах (угол глаза, нос, ушная раковина и др.), при наличии множественных опухолевых очагов поражения (например, при синдроме Горлина—

© Коллектив авторов, 2011

Klin Dermatol Venerol 2011;1:72

[1]e-mail: GVKG.300m@mail.ru
[2]e-mail: kolbinamary@mail.ru

Гольца). Положительный эффект при лечении БКРК методом ФДТ составляет 70—100% и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса, химической структуры и дозы ФС, а также от параметров лазерного облучения [1, 7—10]. Полный регресс опухолей регистрируется у 75—80% больных, а длительность безрецидивного периода сотавляет от 2 мес до 5 лет [7].

Метод основан на способности ФС накапливаться в опухолевой ткани и под воздействием кванта света определенной длины волны вызывать фотохимические реакции, приводящие к гибели раковых клеток [8, 11, 12]. Обычно ФС вводят в организм внутривенно. Он накапливается преимущественно в опухоли, а также в коже, слизистых, в органах с высокой метаболической активностью. Прежде всего процесс затрагивает паренхиматозные органы – печень, почки, селезенку, поджелудочную железу, легкие и может приводить к нарушению их функции [13]. Применение ФДТ с парентеральным введением ФС противопоказано при легочно-сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, беременности, повышенной кожной фоточувствительности, идиосинкразии к ФС. Необходимо осторожно назначать ФДТ с внутривенным введением ФС больным с заболеваниями гепатобилиарной системы, почек, тяжелой артериальной гипертензией, вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу, с отягощенным аллергологическим анамнезом. Обязательным условием применения ФДТ, особенно у пожилых пациентов, является оценка состояния внутренних органов, что при госпитализации в стационар занимает определенное время.

Накопление ФС в коже, даже в минимальных концентрациях, достаточно для запуска фотохимических реакций после воздействия дневного света. При несоблюдении профилактических мер после сеанса ФДТ возможны гиперемия, отек, ожоги на открытых участках кожного покрова с последующей пигментацией, а также конъюнктивиты и фотодерматиты различной степени выраженности. У некоторых больных при многократном пребывании в условиях яркой освещенности с небольшой длительностью экспозиции пигментация развивается, минуя стадию ожога. Для профилактики кожной фототоксичности с момента парентерального введения ФС необходимо соблюдать световой режим [6], длительность которого зависит от вида ФС.

Избежать вышеперечисленных недостатков и увеличить эффективность ФДТ злокачественных новообразований можно путем изменения способа введения ФС с внутривенного на аппликационный. Существует методика ФДТ с применением аппликации раствора ФС, и уже имеется опыт использования аппликационной формы ФС для ФДТ поверхностного изъязвленного БКРК. Авторами [6] использованы смесь 0,5% раствора фотогема с диметилсульфоксидом в соотношении 1:10. Другим принципиально новым подходом в ФДТ является метод, основанный на регулировании биосинтеза порфиринов. Избыточно образующиеся в организме эндогенные порфирины сами направляются в опухоль, при этом отпадает необходимость системного введения ФС [14]. Метод основан на местном нанесении d-аминолевулиновой кислоты (d-АЛК) в форме 20% крема.

В настоящее время одним из эффективных ФС является фотодитазин — фотосенсибилизатор 2-го поколения (хлоринового ряда). Он синтезирован в 1991—1994 гг. А. Мещеряковой (РФ) в виде субстанции хлорина Е6 из цианобактерии рода *Spirulina* и является основным компонентом смеси водорастворимых хлоринов. Эта субстанция гетерогенна, содержит около восьми производных хлоринового ряда. Первая лекарственная форма фотодитазина получена А. Решетниковым в 1994—1998 гг., а чистый хлорин Е6 – Г. Пономаревым по новой технологии в 2000—2005 гг. Фотодитазин был зарегистрирован как «N-диметилглюкаминовая соль хлорина Е6». Данная лекарственная форма производится ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Москва, Россия) в виде 0,5% геля-пенетратора для наружного применения. Фотодитазин зарегистрирован в МЗ и СР РФ в 2006 г. (регистрационное удостоверение №ФС 012а2006/4192-06 от 27 декабря 2006 г.)[1].

В ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко было проведено лечение методом ФДТ с применением аппликационной формы фотодитазина больного с множественными базалиомами и кератомами. Приводим выписку из истории болезни пациента, находившегося под нашим наблюдением в кожном отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Больной *М.*, 80 лет, поступил на лечение 12.09.05 г. Предъявлял жалобы на наличие опухолевидных очагов в области лица, шеи, туловища и верхних конечностей, периодические боли в области сердца при нагрузке.

Данные анамнеза. Считает себя больным с 1985 г., когда впервые на коже кистей появились язвочки, которые длительно не заживали, несмотря на наружное лечение. Затем очаги поражения возникли на туловище, голове и верхних конечностях. Неоднократно лечился в стационаре КВО ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (1987, 1994, 2003, 2004 гг.) по поводу множественных базалиом. На первом этапе удаление проводили жидким азотом и методом близкофокусной рентгенотерапии. Очаги локализовались на левой кисти и левом предплечье (1987), а также в области правого крыла носа (1994). В 2003 г. больной имел уже 31 очаг БКРК. Удаление очагов проводилось методом ФДТ с внутривенным введением фотодитазина. Были отчетливо выражены побочные эффекты — болевой синдром на месте лазерного воздействия и повышение температуры тела. При

контрольном обследовании в 2004 г. выявлены 11 новых базалиом на туловище и верхних конечностях, которые в связи с указанными побочными эффектами удалены хирургическим лазером. На местах удаления образовались грубые рубцы. Новые опухоли возникли в феврале 2005 г. К моменту госпитализации в стационар их было уже 14. Они локализовались на коже лица, туловища и верхних конечностей.

Со слов больного, он родился здоровым ребенком, рос и развивался нормально, в детстве ничем не болел. Служил в южном регионе РФ в ракетных войсках, много времени проводил на солнце. Ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью страдает с 1996 г. Перенес инфаркт миокарда в 1996 г. Рак мочевого пузыря диагностирован в 2001 г., оперирован по этому поводу дважды — в 2001 в 2002 гг. Отец умер от рака печени, мать — от инсульта.

Консультации специалистов

Уролог: гиперплазия предстательной железы II степени, хронический цистит в стадии ремиссии, кисты почек, рак мочевого пузыря I стадии T1N0M0 (комбинированное лечение в 2001 г. и 20002 г.), дивертикулы мочевого пузыря. *Кардиолог*: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ФК2, постинфарктный (1996 г.) кардиосклероз, аневризма брюшного отдела аорты, гипертоническая болезнь II степени, субкомпенсация кровообращения. *Гастроэнтеролог:* язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. *Офтальмолог*: незрелая катаракта левого глаза, артифакия правого глаза, пресбиопия обоих глаз. *Дерматологический статус*. У больного множественные очаги БКРК (14) и кератомы (10), базалиомы на левой ушной раковине (1), левой кисти (5) (рис. 1), левом предплечье (3), груди (2) (рис. 2), спине (3). Клинические формы базалиом — 9 поверхностных и 5 солидных. Высота трех солидных базалиом — до 1 мм, двух — до 2 мм. Очаги пронизаны сосудами, покрыты геморрагическими корочками, по периферии определяется узкий валик, состоящий из отдельных плотных узелков розового цвета. Поверхностные базалиомы — красновато-бурые, со слегка шелушащейся поверхностью и тонкими валикообразными краями. При осмотре с помощью лупы видны телеангиэктазии. Размер очагов от 3 до 8 мм в диаметре. Кератомы локализовались на туловище и конечностях и были представлены бляшками, покрытыми твердыми чешуйками коричневого цвета, резко отграниченными от окружающей кожи.



а



б



в

Рис. 1. **Множественные рецидивирующие базалиомы и кератомы у больного *М.*, 80 лет. Локализация опухолей на тыльной поверхности кисти.**

а — до лечения; б — после нанесения аппликационной формы фотодитазина; в — спустя 2 мес после лечения.



а



б



в

Рис. 2. **Тот же больной: локализация опухолей на груди.**

а — до лечения; б — после нанесения аппликационной формы фотодитазина; в — спустя 2 мес после лечения.

Данные лабораторных исследований. Клинический анализ крови: Hb 150 г/л, эритроциты $5{,}2\times10^{12}$/л, лейкоциты $12{,}5\times10^{9}$/л, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 54%, эозинофилы 1%, базофилы 1%, лимфоциты 24%, моноциты 6%, СОЭ 9 мм/ч. Иммунологическое исследование крови: IgA — 2,5 г/л, IgM — 1,2 г/л, IgG — 17 г/л, ЦИК — 73 опт. ед. Анализ крови на ВИЧ-инфекцию и реакцию микропреципитации на сифилис — отрицательные. Общий анализ мочи без патологии.

Клинический диагноз. Множественные базалиомы головы, шеи, туловища и верхних конечностей. Множественные кератомы туловища и конечностей. Рак мочевого пузыря T1H0M0, I стадия после комбинированного хирургического лечения. Дивертикулы мочевого пузыря. Хронический цистит в стадии ремиссии. Кисты почек. Гиперплазия предстательной железы II степени. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения. ФК2. Постинфарктный кардиосклероз. Аневризма брюшного отдела аорты. Гипертоническая болезнь 2А стадии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, субкомпенсация кровообращения. Артифакия правого глаза. Незрелая катаракта левого глаза. Пресбиопия обоих глаз.

Лечение. Проведен один сеанс ФДТ на все опухолевые очаги с использованием дозы световой энергии 200 Дж/см^2. Применялась аппликационная форма ФС фотодитазина. Облучение опухолей проводилось на лазере Аткус-2. Фотодитазин наносился на очаги из расчета 2 мкл/см^2 с экспозицией 20—60 мин.

Реакция больного на ФДТ через сутки: небольшая боль, жжение, отечность очагов поражения, естественные для данного вида лечения. На 3-й день в очагах поражения сформировался геморрагический струп, после отхождения которого применялась наружная мазевая терапия. В течение 2—3 нед очаги поражения эпителизировались с образованием гиперпигментированных участков. Одновременно проводилась симптоматическая терапия сопутствующих заболеваний. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

В результате лечения произошло полное разрешение восьми поверхностных и трех солидных базалиом, а оставшиеся четыре уменьшились в размерах в 2—3 раза. Кератомы после указанной терапии разрешились полностью. Через 2 мес после лечения остаточные опухоли были удалены методом электрокоагуляции. Больной состоял на диспансерном наблюдении в течение 5 лет. Рецидивов не зарегистрировано.

Обсуждение

Учитывая этиопатогенез опухолевого процесса, можно полагать, что в развитии множественных базалиом у данного пациента важную роль сыграла наследственная предрасположенность (отец умер от рака печени), влияние факторов, обладающих канцерогенным действием (служба в ракетных войсках) и чрезмерное воздействие солнечной инсоляции (больной служил в южном регионе РФ). Это подтверждает теорию многофакторности базалиом [14]. Выбор метода лечения основывался на учете предшествующего лечения, его эффективности и нали-

чия побочных эффектов. Большую роль сыграла многочисленная соматическая патология, не позволявшая применять внутривенное введение ФС, а также преклонный возраст больного.

Использование аппликационной формы фотодитазина при поверхностных и солидных формах БКРК высотой до 1 мм оказалось эффективным. Рецидивы отсутствовали на протяжении 5-летнего периода наблюдения. Пациент хорошо перенес лечение. Не было необходимости соблюдать световой режим. Данный метод можно рекомендовать больным старческого возраста с отягощенным соматическим анамнезом. Использование ФС накожно исключает возможность перекрестного взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Существенной является и возможность проведения лечения в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А.* и др. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом. Рос журн кож вен бол 2000;4:4—12.
2. *Сухова Т.Е.* Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2001;25.
3. *Raab O.* Über die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusoriera (On the effect of fluorescent substances on infusoria). Z Biol 1900;39:524—546.
4. *Jodlbauer A., von Tappeiner H.* On the participation of oxygen in the photodynamic effect of fluorescent substances. Münch Med Wschr 1904;52:1:139—1141.
5. *Pass H.*I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. J Nat Cancer Inst 1993;85:443—456.
6. *Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В.* Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина 2002;22.
7. *Волгин В.Н., Соколова Т.В., Ламоткин И.А., Садовская М.В.* Применение интерстициального введения фотодитазина при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи. Современные алгоритмы диагностики и стандарты лечения в клинической медицине: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. М 2008;307—308.
8. *Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Е.Н.* Фотодинамическая терапия местно-распространенного базально-клеточного рака кожи. Лазер мед 2002;6:1:18—24.
9. *Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В.* Фотодинамическая терапия при раке слизистой оболочки полости рта, языка и нижней губы. Метод. рекомендации. Тверь: Губернская медицина 2002;31.
10. *Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W.* et al. Photodynamic therapy. J Nat Cancer Inst 1998;90:889—905.
11. *Ochsner M.* Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. J. Photochem Photobiol 1997;39:1—18.
12. *Странадко Е.Ф.* Механизм действия фотодинамической терапии. Фотодинамическая терапия. Всероссийский симпозиум: Материалы. М 1999;3—14.
13. *Иванов А.В.* Фотодинамическая терапия опухолей: Пути повышения эффективности. Мед физика 1996;3:55—60.
14. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Пер. с англ. Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М: МЕДпресс-информ 2008;575—579.