

нее проводимой традиционной терапии отмечена резистентность опухолей к проводимому лечению, что в значительной степени влияет на улучшение качества жизни этой сложной категории пациентов.

### Литература

1. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли // М.: Медицина, 1984. 188 с.
2. Лазарев Н.В., Грех И.Ф. Метастазирование злокачественных опухолей // М.: Медицина, 1971. 327 с.
3. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Эффективность современной химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы, резистентным к антрациклиновым антибиотикам // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45. № 4. С. 445–448.
4. Молочков В.А., Вавилов А.М., Молочков А.В. Проблемы и перспективы развития дерматоонкологии // Рос. журн. кож. и венерол. болезней. 2004. № 3. С. 4–8.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) // М.: ООО «Антиф», 2011. С. 39–44. 260
6. Brownstein M.H., Helwig E.B. Metastatic tumors of the skin // Cancer (Philad.). 1972. Vol. 29. № 5. P. 47–52.
7. Ehlers G., Krause W. Cutaneous metastases of malignant tumors of the internal organs // Hautarzt. 1970. Feb. Vol. 21 (2). P. 66–75.
8. Ellis L.M., Fidler I.J. Angiogenesis and breast cancer metastasis // The Lancet. 1995. Vol. 3461. P. 388–390.
9. Hoon D.S., Ferris R., Tanaka R., Chong K.K., Alix-Panabières C., Pantel K. Molecular mechanisms of metastasis // J. Surg. Oncol. 2011. May 1. Vol. 103 (6). P. 508–517.
10. Stierer M., Rosen H.R. Effect of early diagnosis on the prognosis of metastatic breast cancer // Wien Klin. Wochenschr. 1989. Feb 17. Vol. 101 (4). P. 138–142.

Поступила в редакцию 12.03.2012 г.

Для контактов: Филоненко Елена Вячеславовна.  
E-mail: derkul23@yandex.ru

УДК 616-006.04.615

Странадко Е.Ф., Рябов М.В.

## Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи

Stranadko E.Ph., Rjabov M.V.

### Twenty-year experience of photodynamic therapy in skin cancer

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

**Цель:** обобщить данные многолетних исследований и дать оценку перспективы применения ФДТ для лечения рака кожи. **Материалы и методы.** Лечение ФДТ 573 больных с раком кожи проводили с 1992-го по 2010 год. Возраст больных – 36–92 года. Многие больные имели сопутствующую возрастную патологию – ИБС, гипертонию, сахарный диабет и другие. При лечении использовали отечественные сенсibilizatory фотогем, фотосенс, аласенс, фотодитазин, радахлорин и зарубежные препараты – фотолон, фоскан. **Результаты.** Полученные исследование показали, что ФДТ является высокоэффективным, экономически выгодным и безопасным методом лечения рака кожи. Особенности фотодинамического воздействия на патологические ткани и их сосудистую сеть позволяют разрушать большие опухолевые массивы без риска развития интоксикации даже у больных с тяжелой сопутствующей патологией. Применение оптимальных протоколов ФДТ обеспечивает 100% терапевтический эффект. Практическое отсутствие побочных эффектов и осложнений данного метода при использовании современных фотосенсibilizatory делает возможным применение ФДТ в амбулаторных условиях даже у пациентов с тяжелой сопутствующей возрастной патологией. Метод ФДТ позволяет эффективно разрушать опухоли в анатомических областях, труднодоступных для традиционных методов лечения. Возможность применения фотосенсibilizatory второго поколения с коротким периодом светочувствительности и доступных полупроводниковых лазеров делает ФДТ перспективным методом лечения рака кожи в условиях учреждений практического здравоохранения. **Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, злокачественные опухоли кожи.

**Purpose:** to summarize findings of multiyear researches on PDT application in skin cancer and to assess perspectives of PDT application in the discussed pathology. **Materials and methods.** During 1992–2010 573 patients aged 36–92 with skin cancer had PDT sessions. Many of these patients had accompanying age diseases such as IHD, hypertension, diabetes mellitus type 2 and others. For PDT Russian and foreign photosensitizers were used: Russian – Photohem, Photosense, Alasense, Photoditazine, Radachlorine; foreign – Photolon, Foscan. **Results.** The data obtained have shown that PDT is an effective, economically beneficial and safe technique for treating skin cancer. Specific PDT effects at pathological tissues and vascular system allow to destroy large tumours without any risk of intoxication even in patients with serious accompanying pathologies. If PDT is applied in optimal regimes, doctors may get a 100% therapeutic effect. As far as PDT has practically no side-effects and complications and if modern photosensitizers are used one can treat patients out-patiently even if they have serious accompanying age pathologies. The discussed technique allows to destroy tumours in anatomical sites which are difficult to reach with traditional ways. A possibility to apply photosensitizers of the second generation with a short period of photosensitivity and available semiconductor lasers makes PDT a perspective option for treating skin cancer in practical medicine. **Key words:** photodynamic therapy, malignant skin neoplasms.

### Введение

Рак кожи является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. За последние десятилетия заболеваемость раком кожи вышла на третье

место в мире, уступая раку легкого и раку желудка, прирост заболеваемости раком кожи за последние 10 лет составил 40,3%. Заболеваемость раком кожи в мире увеличивается примерно на 5% в год [20]. В России заболева-

емость раком кожи с 2003 года занимала второе место, а в 2007 году вышла на первое место. Начиная с 2004 года ежегодно выявляется более 60 тысяч новых случаев заболевания раком кожи [2, 3].

Несмотря на доступность рака кожи для диагностики и лечения, существует ряд нерешенных проблем. Наиболее распространенным типом рака кожи является базальноклеточный рак. Плоскоклеточный рак кожи встречается в 10 раз реже. Хотя рак кожи метастазирует редко и в подавляющем большинстве случаев диагностируется на ранних стадиях, часто встречаются множественные синхронные и метахронные поражения кожи. Довольно часто традиционные методы лечения рака кожи – хирургическое лечение, лучевая терапия, криодеструкция – либо неприменимы, либо сопровождаются развитием косметических дефектов, которые нежелательны, в особенности при локализации опухоли на лице. В подобных случаях фотодинамическая терапия (ФДТ) может явиться незаменимым альтернативным методом лечения рака кожи.

Являясь сравнительно новой методикой, ФДТ за последние два десятилетия стали довольно широко применять для лечения рака различных локализаций [7, 10, 13, 16]. ФДТ также с успехом применяют для лечения ряда неопухолевых заболеваний. Наряду с высокой эффективностью ФДТ характеризуется целым рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения. Селективное разрушение опухоли с максимальным сохранением окружающих здоровых тканей обеспечивает отличные косметические результаты [10, 11, 14, 18, 19]. Метод ФДТ удобен для больных и легко переносится. С точки зрения организации здравоохранения ФДТ является удобной для медицинского персонала методикой со сравнительно недорогим техническим обеспечением и высокой экономической эффективностью [17].

Тем не менее до сегодняшнего дня ФДТ не является стандартом оказания медицинской помощи и в учреждениях практической медицины в России применяется крайне редко, как правило, в рамках совместных исследовательских работ с научными центрами.

В ГНЦ лазерной медицины ФМБА России исследования по клиническому применению ФДТ для лечения рака кожи ведутся с 1992 года. В феврале 1992 г. в Центре впервые в истории отечественной медицины ФДТ с препаратом фотогем была применена для лечения больного злокачественным новообразованием [5, 8, 22, 23]. В сентябре 1998 г. нами впервые начато клиническое применение ФДТ с препаратом ряда хлорина – фотодитазин. За 20 лет проведены клинические испытания всех отечественных и ряда зарубежных фотосенсибилизаторов, большого числа лазеров различных типов как отечественного, так и зарубежного производства, а также нелазерных источников света.

Большой объем научных исследований был посвящен поиску оптимальных режимов дозирования фотосенсибилизаторов и световой энергии для эффективно и безопасно лечения рака кожи [12]. Отдельными темами исследований были также применение ФДТ для лечения местнораспространенного рака кожи и разработка методик амбулаторной ФДТ [5, 11].

В данной работе приведены обобщенные данные многолетних исследований и дана оценка перспективам применения ФДТ для лечения рака кожи.

### Материалы и методы

В период с 1992-го по 2010 год в ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины» ФДТ применена для лечения 573 больных раком кожи различных локализаций. В рамках клинических испытаний проводили лечение данным методом с отечественными фотосенсибилизаторами фотогем, фотосенс, аласенс, фотодитазин, радахлорин и зарубежными – фотолон, фоскан.

Фотогем – производное гематопорфирина, первый отечественный фотосенсибилизатор первого поколения с длиной волны поглощения 630 нм; фотосенс – сульфированный фталоцианин алюминия, фотосенсибилизатор второго поколения с длиной волны 675 нм; аласенс – 5-аминолевулиновая кислота, предшественник протопорфирина IX, с длиной волны поглощения света 630 нм. Остальные препараты – производные хлоринов – относятся к группе фотосенсибилизаторов второго поколения с пиком поглощения в диапазоне 652–662 нм.

Большинство больных получали лечение по поводу рецидива рака кожи после традиционных методов лечения и множественных первичных опухолей. Общее число опухолевых очагов, подвергнутых ФДТ, превышает 2250. У ряда пациентов, страдавших синдромом Горлина-Гольца, количество опухолей, подвергнутых ФДТ за один сеанс, достигало 20–35. Многим больным лечение проводили по поводу местнораспространенных опухолей кожи. Толщина 223 опухолей превышала 3–5 мм. ФДТ с препаратом аласенс применяли в рамках клинических испытаний только у больных с поверхностной формой базальноклеточного рака кожи I стадии.

Средний возраст больных составлял  $67,8 \pm 15,8$  года в диапазоне от 36 до 92 лет, основную массу больных составили лица старше 65 лет. У большинства пациентов имелась выраженная сопутствующая патология возрастного характера – ИБС, гипертоническая болезнь II ст., сахарный диабет II типа, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Фотосенсибилизаторы фотогем, фотосенс, производные хлорина вводили больным внутривенно; первоначально в дозах, предусмотренных протоколами клинических испытаний, в дальнейшем – в оптимизированных дозах, разработанных нами. Аласенс применяли в виде аппликаций согласно протоколу клинических испытаний. Дозы фотосенсибилизаторов представлены в табл. 1.

Временной интервал между введением фотосенсибилизатора и началом светового воздействия (ЛСИ) был различен для препаратов разных типов. Для фотогема оптимальным является ЛСИ в 24 ч. При ФДТ с фотосенсом в рамках разработки оптимальных протоколов использовались ЛСИ от 3 до 48 ч, чаще всего – 24–48 ч. Оптимальным ЛСИ для большинства производных хлорина является 2–3 ч, в наших работах мы применяли интервал от 1 до 5 ч. В процессе разработки оптимальных протоколов ФДТ с препаратом фоскан исследова-

**Таблица 1**  
ФДТ рака кожи с фотосенсибилизаторами  
разных групп

Фотосенсибилизатор	Начало испытаний, год	Длина волны поглощения, нм	Диапазон доз, мг/кг	Число больных
Фотогем	1992	630	1,5–3,5	79
Фотосенс	1994	675	0,5–1,5	119
Производные хлорина	1998	652–662	0,03–2,5	361
Аласенс	1999	635	Местно	14
<i>Всего</i>				573

лись ЛСИ в диапазоне от 6 до 96 ч, наилучшие результаты получены при ЛСИ 48 ч.

Для светового воздействия применяли лазеры различных типов. ФДТ с препаратами фотогем и аласенс проводили с применением лазеров на красителе с накачкой аргоновым или медным лазером, а также лазеров на парах золота. Для ФДТ с фотосенсом использовали твердотельный лазер на алюминате иттрия, а с 1998 года – полупроводниковые лазеры. ФДТ с препаратами хлоринового ряда проводили с полупроводниковыми лазерными установками различных модификаций.

Дозы светового воздействия варьировались в пределах от 20 до 400 Дж/см<sup>2</sup>. Наиболее высокие дозы, 200–400 Дж/см<sup>2</sup>, применяли при ФДТ с фотогемом, что обусловлено физико-химическими свойствами этого фотосенсибилизатора. Для фотосенсибилизаторов второго поколения, обладающих гораздо более высоким коэффициентом экстинкции и квантовым выходом синглетного кислорода, применялись менее высокие дозы. Так, при ФДТ с фосканом максимальная доза световой энергии составляла 100 Дж/см<sup>2</sup>. При дозе фотосенсибилизатора 0,15 мг/кг с дозой световой энергии 20 Дж/см<sup>2</sup> удавалось добиться излечения больных.

Подавляющему большинству больных лечение проводили в амбулаторных условиях. Иногда в ходе клинических испытаний больные с их согласия были госпитализированы – для удобства наблюдения за ходом резорбции опухолей, флюоресцентного мониторинга, контроля общего состояния, регулярного забора анализов и биопсий. В редких случаях больных с распространенным опухолевым процессом мы помещали в стационар из-за возможности ухудшения общего состояния после ФДТ. Это были как правило пациенты преклонного возраста с суб- и декомпенсированными сопутствующими заболеваниями. Тем не менее ни в одном подобном случае ФДТ не вносила в состояние больных заметных изменений и не требовала коррекции проводимой терапии соматических заболеваний.

### Результаты

Обобщенные результаты ФДТ рака кожи с фотосенсибилизаторами разных групп, полученные как в ходе клинических испытаний, так и после оптимизации протоколов, представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, терапевтический эффект был достигнут практически у всех больных, лишь в 2 случаях (0,3%) результат был расценен как отсутствие эффекта. Полная резорбция опухолевых очагов имела место

**Таблица 2**  
Эффективность ФДТ рака кожи с фотосенсибилизаторами  
различных типов

Фотосенсибилизатор	Число больных	Эффект ФДТ (%)		
		ПР	ЧР	БЭ
Фотогем	79	61 (77,2%)	18 (22,8)	0
Фотосенс	119	69 (58%)	49 (41,2%)	1 (0,8%)
Аласенс	14	10 (71,4%)	3 (21,4%)	1 (7,2%)
Производные хлорина	361	328 (90,9%)	33 (9,1%)	0
<i>Всего</i>	573	468 (81,7%)	103 (18%)	2 (0,3%)

*Примечание.* ПР – полная резорбция опухоли, ЧР – частичная резорбция, БЭ – без эффекта.

у 468 (81,7%) больных, у 103 пациентов (18%) эффект расценен как частичная резорбция опухоли.

Лечение методом ФДТ не сопровождалось развитием системных осложнений даже у пожилых больных с выраженной сопутствующей патологией. Лабораторные исследования не выявляли значимых отклонений от нормальных значений, не было отмечено изменений ЭКГ.

Наиболее часто наблюдались умеренные болевые ощущения и жжение в процессе облучения и в течение 2–7 суток после ФДТ. Эти явления купировались при снижении плотности мощности облучения или путем временного прекращения облучения (фракционирование дозы света). Тем не менее жжение при лазерном воздействии наблюдалась при использовании как высокой (0,4–0,7 Вт/см<sup>2</sup>), так и низкой (0,05–0,2 Вт/см<sup>2</sup>) плотности мощности. Это являлось следствием протекающей в тканях фотохимической реакции. Вероятно, этот эффект определяется также особенностями иннервации зон расположения опухолей. Отек век и лица является прямым ответом тканей на фотодинамическое воздействие при локализации опухоли в периорбитальной зоне или при множественных опухолях лица. У многих больных ФДТ проводили по поводу именно таких локализаций опухолей. Среди них локальный отек был частым явлением и не расценивался нами как осложнение. Такие отеки самостоятельно разрешались в течение 2–5 суток после ФДТ.

Несмотря на тот факт, что все больные были тщательно проинструктированы о необходимости соблюдения мер защиты от солнечного и яркого дневного света в течение периода, длительность которого в зависимости от применяемого препарата составляла от 2 суток до 8 недель, некоторые из них нарушили ограниченный световой режим в солнечные дни в весеннее-летний период и получили локальный ожог лица, ушных раковин и тыла кистей I степени.

ФДТ с препаратом фотогем продемонстрировала высокую терапевтическую эффективность с развитием ПР в 77,2% случаев (табл. 2, рис. 1). Тем не менее ряд недостатков, присущих этому фотосенсибилизатору, в первую очередь невысокий градиент контрастности, длительный период накопления в опухоли и выведения из организма, способствовал тому, что с 2000 года мы полностью перешли на ФДТ с новыми фотосенсибилизаторами – производными хлоринов.

ФДТ с препаратом второго поколения фотосенсом обладает целым рядом физико-химических преимуществ, и мы применяли его для лечения более распространен-

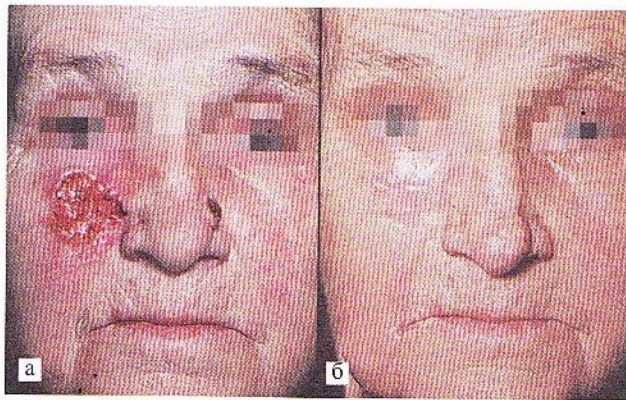


Рис. 1. Больная В., 75 лет. Рак кожи правой щеки (размеры опухоли 3,5 × 3,0 см) и левого ската носа: а – до лечения, б – после курса ФДТ с фотогемом. Полная резорбция опухолей



Рис. 2. Базальноклеточный рак кожи левой щеки с переходом на нижнее веко: а – до лечения; б – после курса ФДТ с радахлорином

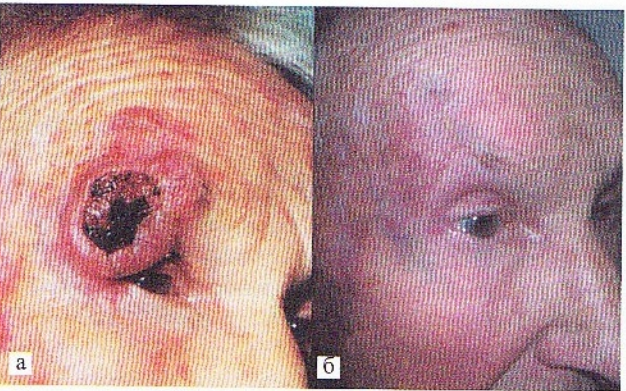


Рис. 3. Плоскоклеточный рак кожи лба с переходом на верхнее веко: а – до лечения; б – после курса ФДТ с фосканом

ных опухолей толщиной свыше 3 мм и рецидивов после ФДТ с фотогемом. Этим обусловлено некоторое уменьшение частоты ПР: у 69 больных из 119 (58%). Однако фотосенс обладает способностью вызывать длительную общую фотосенсибилизацию кожи больных (до 8 недель), что неудобно, особенно при амбулаторном лечении. Кроме того, у 20 больных, получавших ФДТ с фотосенсом, были отмечены побочные явления, не наблюдавшиеся при использовании других фотосенсибилизаторов: пигментация кожных покровов, рубцовый дерматоз, герпес и парестезии (в 16,8% случаев).

При ФДТ с препаратом аласенс даже у больных с поверхностно-стелющимся раком кожи удалось добиться излечения лишь у 10 больных из 14. Дальнейшие исследования в данном направлении прекращены нами в 1999 году.

Наилучшие результаты получены с препаратами хлоринового ряда (рис. 2–3). Здесь при 100% общей эффективности частота развития ПР составила 90,9%, в 9,1% случаев констатирована ЧР. Данная группа больных наиболее многочисленна, в нее входило большое количество сложных случаев – местнораспространенные опухоли, рецидивы после традиционного лечения, опухоли «неудобных» для традиционных методов лечения локализаций.

Применение фотосенсибилизаторов хлоринового ряда редко сопровождалось развитием осложнений, а период выведения этих веществ не превышает 1–2 недели. Поэтому в последнее десятилетие наши исследования строятся в основном на применении препаратов данной группы.

## Обсуждение

### Эффективность ФДТ рака кожи

Несмотря на оптимизм, проявляемый некоторыми авторами в отношении аппликационного применения фотосенсибилизаторов (5-аминолевулиновой кислоты, ее эфиров и гелевых композиций на основе производных хлорина), наш опыт, как и результаты многих других исследователей, показывает, что эффективное лечение опухолей кожи с применением гелей возможно только в отношении поверхностного рака кожи, а также актинического кератоза. Поэтому все разрабатываемые нами протоколы ФДТ рака кожи основаны на системном (внутривенном) введении фотосенсибилизаторов.

В данной работе мы приводим средние показатели эффективности ФДТ, которые получены в результате поисковых исследований, клинических испытаний, в процессе выработки оптимальных протоколов ФДТ. Поэтому приводимая в статье эффективность ФДТ при раке кожи ниже фактической, получаемой в последние годы после разработки и оформления протоколов.

Многие работы отечественных и зарубежных авторов демонстрируют существенный разброс в эффективности ФДТ рака кожи. Это главным образом связано с поисковым характером работ, отсутствием оптимальных протоколов для различных форм рака кожи, а также аппликационным применением фотосенсибилизаторов.

Так, из 119 больных, получавших у нас ФДТ с препаратом фотосенс, ПР достигнута только в 69 случаях (58%). Следует учесть, что это оценка результатов, полученных в первые годы его применения в процессе поиска оптимальных доз нового фотосенсибилизатора, световой энергии и интервала между введением препарата и световым воздействием. Наш более поздний опыт [1] показывает, что ФДТ с фотосенсом при адекватных параметрах обеспечивает высокую терапевтическую эффективность с развитием ПР у 86% больных.

Примечательно, что по мере накопления опыта применения ФДТ для лечения рака различных локализаций эффективность лечения повышается. Исследования ФДТ с производными хлорина были начаты в ГНЦ лазерной медицины в 1998 году. К этому времени нами уже были проведены клинические испытания некоторых фотосенсибилизаторов первого и второго поколения. Полученные результаты испытаний параметров ФДТ и клиниче-

ский опыт были использованы для разработки новых режимов ФДТ. Поэтому даже общая усредненная эффективность ФДТ с производными хлорина при раке кожи выше, ПР достигнута в 90,9% случаев.

В последние годы в результате многочисленных исследований нами разработаны оптимальные протоколы ФДТ рака кожи с системным введением различных фотосенсибилизаторов, которые позволяют обеспечить излечение 100% больных, в том числе и при местнораспространенных опухолях. Так, в нашей работе [9] приводятся соответствующие результаты. Аналогично, в другой нашей работе [12] показано, что применение оптимизированного протокола ФДТ с производным хлорина р6 – фосканом – позволило добиться полной резорбции 99,5% опухолевых очагов. ФДТ с фосканом по оптимизированному протоколу позволяет добиться ПР 95,1% опухолей толщиной более 3 мм. Обе приведенные работы являются частью представленных выше обобщенных данных.

### **Отдаленные результаты ФДТ**

В 2008–2009 годах нами проведена работа по изучению отдаленных результатов ФДТ рака кожи. Были изучены пятилетние результаты лечения 117 больных (460 опухолевых очагов), получавших ФДТ с фосканом по нескольким оптимизированным протоколам, у которых была достигнута полная резорбция 99,5% опухолей. При наблюдении в сроки до 5,5 года были выявлены рецидивы 28 из 445 полностью резорбированных опухолевых очагов, что составляет 6,29%. При этом один из подвергнутых оценке протоколов ФДТ сопровождался развитием рецидивов лишь в 3,3% случаев (4 рецидива на 120 опухолевых очагов).

Согласно данным мировой научной литературы, средневзвешенный (т. е. вне зависимости от применяемой методики лечения) показатель рецидивирования базальноклеточного рака кожи составляет 8,7% [21].

При этом только иссечение по методике С. Мохса – сложная дорогостоящая методика с применением интраоперационной микроскопии – обеспечивает стойкий терапевтический результат с 1% рецидивов при 5-летнем наблюдении. Традиционные же методы лечения сопровождаются развитием рецидивов в 10,1% (хирургическое иссечение), 7,7% (электрокоагуляция), 8,7% (лучевая терапия) и 7,5% (криодеструкция) случаев [21]. Аналогичными являются и показатели, полученные после применения новых медицинских технологий, таких как лазерная фотодеструкция и радиочастотное хирургическое удаление.

Таким образом, применение ФДТ по оптимизированным протоколам позволяет добиться существенно го повышения уровня эффективности (до 99,5% ПР) и надежности лечения базальноклеточного рака кожи (3,3% рецидивов).

### **Косметические последствия ФДТ**

Рак кожи является одной из самых распространенных локализаций рака, при этом 80% опухолей располагаются на коже тех участков головы, которые подвержены воздействию ультрафиолетовых лучей – лица, ушных раковин. Применение методик, ведущих к формированию косметических дефектов, при такой локализации опухолей крайне нежелательно. Наш многолетний опыт

применения ФДТ рака кожи с различными фотосенсибилизаторами и источниками света убедительно показывает преимущества ФДТ над традиционными методами лечения рака.

Такие особенности метода ФДТ, как селективность накопления фотосенсибилизатора, разрушение сосудов опухоли и сохранение целостности коллагеновых волокон [15], обеспечивают заживление дефекта тканей после расплавления опухоли преимущественно по типу регенерации, а не рубцевания. Поэтому после ФДТ наблюдаются хорошие и отличные косметические результаты даже при лечении обширных опухолевых поражений на лице (рис. 1–4). В большинстве случаев заживление дефектов кожи после ФДТ происходит с формированием малозаметных рубцов благодаря преобладанию процессов регенерации над рубцеванием.

Нами ни в одном случае не отмечено формирования грубых гипертрофических рубцов и келоидов. Даже при лечении обширных опухолевых поражений не отмечено существенных косметических повреждений, в том числе при локализации на лице.

На фотографии (рис. 4) представлен пример ФДТ рака кожи височной области у больного, получавшего ранее близкофокусную рентгенотерапию по поводу рака кожи щеки. Разница косметических последствий двух методов лечения очевидна: рубец после ФДТ не отличается по цвету от окружающей кожи и не имеет резких границ, структура новообразованной кожи мало отличается от окружающей здоровой ткани, в то время как после рентгенотерапии грубые фиброзно-склеротические изменения кожи сохраняются длительное время.



Рис. 4. Больной Г., 35 лет. Базальноклеточный рак левой височной области: а – до лечения; б – после курса ФДТ с фотодитазином. На левой щеке грубый рубец после близкофокусной лучевой терапии базалиомы

### **Системная токсичность после ФДТ обширных и множественных поражений**

При лечении рецидивных, обширных первичных и множественных опухолевых поражений кожи методом ФДТ не наблюдается развития системных явлений интоксикации, которые могли бы быть обусловлены попаданием в сосудистое русло продуктов распада некротизированной опухолевой ткани. Среди больных синдромом Горлина–Гольца, которые получали у нас одномоментное лечение методом ФДТ по поводу большого количества опухолевых очагов, у некоторых площадь некроза кожи после светового воздействия достигала 2% поверхности тела. При этом глубина некроза соответствовала термическому ожогу IIIб степени. Тем не менее ни в одном подобном случае мы не наблюдали развития у

больных явлений интоксикации, не отмечалось гипертермии, клинические и биохимические анализы не выявляли существенных отклонений от нормы.

На наш взгляд, существует два механизма, защищающих больных от развития интоксикации продуктами распада опухоли. Во-первых, в отличие от термических ожогов, некротические изменения в опухоли после ФДТ развиваются постепенно в течение 7–10 суток. При этом продукты деградации также постепенно попадают в лимфо- и кровотоки больных, что существенно снижает разовую и общую токсическую нагрузку. Во-вторых, сам механизм ФДТ приводит к разрушению сосудов опухоли, тромбозам. Это также способствует замедлению попадания токсических компонентов в ток крови.

Возможность эффективного лечения обширных и множественных опухолевых поражений кожи без риска развития токсических осложнений позволяет применять этот метод даже у пожилых больных с выраженной сопутствующей патологией. Наш опыт свидетельствует о возможности проведения таким больным ФДТ в амбулаторных условиях.

#### **Экономическая эффективность и целесообразность ФДТ**

Учитывая неуклонный рост заболеваемости раком кожи как в России, так и за рубежом, необходимость разработки новых экономически эффективных методов лечения несомненна.

Современное состояние ФДТ – это применение фотосенсибилизаторов второго поколения с коротким периодом выведения и недорогих полупроводниковых лазеров. Эти обстоятельства позволяют существенно снизить стоимость лечения рака кожи прежде всего за счет перевода терапевтических процедур в амбулаторную практику. В первую очередь это касается лечения рецидивных, местнораспространенных, множественных опухолей, а также поражений, располагающихся в анатомических зонах, труднодоступных для традиционного лечения. Такие больные если и получают лечение традиционными методами, то в условиях специализированных стационаров. Средний койко-день при лечении местнораспространенного рака кожи превышает 10 суток при хирургическом лечении, а при использовании лучевой терапии возрастает до 20–30 суток, после чего больные длительно посещают врача поликлиники для перевязок и других видов амбулаторного долечивания. При современной стоимости онкологического койко-дня, которая весьма высока и в системе ОМС достигает 1948 рублей [2], при сравнительно невысокой нынешней стоимости современных фотосенсибилизаторов (около 10 тыс. рублей), которая к тому же может быть существенно снижена при условии массовых госзакупок, ФДТ обладает очевидной экономической привлекательностью. Стоимость современных отечественных полупроводниковых лазеров для ФДТ сравнима с ценами на радиоволновые хирургические приборы, которыми уже многие годы оснащаются амбулаторные медицинские учреждения России.

На наш взгляд, передача методики ФДТ в практическое здравоохранение и внесение отечественных фотосенсибилизаторов второго поколения в перечень ДЛО

(«для льготного отпуска») позволят повысить качество оказания медицинской помощи больным раком кожи, одновременно снизив стоимость их лечения.

#### **Выводы**

Накопленный 20-летний опыт применения ФДТ для лечения злокачественных опухолей кожи дает основания для следующих заключений.

ФДТ является высокоэффективным, безопасным методом лечения рака кожи. Особенности фотодинамического воздействия на патологические ткани и их сосудистую сеть позволяют разрушать большие опухолевые массивы без риска развития интоксикации даже у больных с тяжелой сопутствующей патологией. Применение оптимальных протоколов ФДТ обеспечивает 100% терапевтический эффект.

Практическое отсутствие побочных эффектов и осложнений данного метода при использовании современных фотосенсибилизаторов делает возможным применение ФДТ в амбулаторных условиях даже у пациентов с тяжелой сопутствующей возрастной патологией.

Метод ФДТ позволяет эффективно разрушать опухоли в анатомических областях, труднодоступных для традиционных методов лечения, с минимальными косметическими последствиями. ФДТ является также методом выбора для лечения множественных опухолевых поражений кожи при синдроме Горлина–Гольца.

Возможность применения фотосенсибилизаторов второго поколения с коротким периодом системной светочувствительности и доступных полупроводниковых лазеров делает ФДТ перспективным методом лечения рака кожи в условиях учреждений практического здравоохранения.

#### **Литература**

1. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В. и др. Оптимизация режимов фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с фотосенсом // Лазерная медицина. 2007. Т. 11. Вып. 1. С. 50–54.
2. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2006.
3. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2009. 260 с.
4. Перечень тарифов на медицинские услуги в системе ОМС Волгоградской области. [http://www.volgatfoms.ru/fin\\_tarif.html](http://www.volgatfoms.ru/fin_tarif.html)
5. Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местнораспространенного базальноклеточного рака кожи // Лазерная медицина. 2002. № 6 (1). С. 18–25.
6. Скобелкин О.К., Странадко Е.Ф., Миронов А.Ф. и др. Перспективы клинического применения фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Перспективные направления лазерной медицины. М.–Одесса, 1992. С. 3–7.
7. Соколов В.В., Странадко Е.Ф., Якубовская Р.И. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотогем и фотосенс (результаты трехлетних наблюдений) // Вопросы онкологии. 1995. № 41 (2). С. 134–138.
8. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Новая лазерная технология в медицине – фотодинамическая терапия // Анналы хирургии. 2003. № 2. С. 6–20.
9. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом фотолон. Опыт применения и оптимизации параметров // Лазерная медицина. 2006. № 10 (2). С. 4–10.

10. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия // Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О.К. Скобелкина. М., 1997. С. 173–184.
11. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака, пятилетний рубеж // Лазерная медицина. 1997. № 1 (1). С. 13–17.
12. Betz C.S., Rauschnig W., Stranadko E.P., Riabov M.V. et al. Optimization of treatment parameters for Foscan-PDT of basal cell carcinomas // Lasers Surg. Med. 2008. Jul. Vol. 40 (5). P. 300–311.
13. Brown S.B., Brown E.A., Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment // Lancet Oncol. 2004. Vol. 5. P. 497–508.
14. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. P. 889–905.
15. Grant W.E. et al. Photodynamic therapy: an effective, but non-selective treatment for superficial cancers of the oral cavity // Int. J. Cancer: 1997. Vol. 71. P. 937–942.
16. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer // Lancet Oncol. 2000. Vol. 1. P. 212–219.
17. Hopper C., Niziol C., Sidhu M. The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK // Oral. Oncol. 2004. Vol. 40. P. 372–382.
18. Karrer S., Szeimies R.M., Hohenleutner U., Landthaler M. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy // Am. J. Clin. Dermatol. 2001. Vol. 2 (4). P. 229–237.
19. Lou P., Jones L., Hopper C. Clinical outcomes of Photodynamic therapy for head-and-neck cancer // Technol. Cancer Res. Treat. 2003. Vol. 2. P. 311–317.
20. Preston D.S., Stern R.S. Nonmelanoma cancers of the skin // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1649–1662.
21. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Long term recurrence rate in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implication for patients follow-up // J. Dermatol. Surg. Oncol. 1989. Vol. 15. P. 315–328.
22. Stranadko E.F., Skobelkin O.K., Mironov A.F. Photodynamic therapy of cancer by Photogem. In «Photodynamic therapy of cancer. G. Jori, J. Moan, W. Star eds.» Proc SPIE 2078, 1994. P. 499–501.
23. Stranadko E., Skobelkin O., Litwin G., Astrakhankina T. Clinical photodynamic therapy of malignant neoplasms // Photodynamic therapy of cancer II, D. Brault G. Jori, J. Moan, B. Ehrenberg eds. Proc SPIE 2325. 1995. P. 240–246.

Поступила в редакцию 11.04.2012 г.

Для контактов: Рябов Михаил Владимирович.

Тел. 8-901-530-21-96