

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН

Д.А. Церковский, А.Н. Мазуренко, Н.А. Петровская, Т.П. Артемьева

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Резюме

В представленной статье нами продемонстрированы непосредственные и отдаленные результаты лечения 130 пациентов со 156 очагами базальноклеточного рака кожи I стадии (T1N0M0) методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон на основе хлорина e₆. Сеанс фотодинамической терапии осуществляли через 2,5-3 ч после внутривенного введения фотолон в дозах 2-2,5 мг/кг с использованием полупроводникового лазера ($\lambda=660\pm 5$ нм, плотность мощности лазерного излучения – от 0,1 до 0,52 Вт/см², плотность энергии – от 50 до 300 Дж/см²). Частота полных регрессий опухолей у пациентов с первичной формой составила 90,9%; с рецидивной формой – 88,9%. В сроки наблюдения от 3 до 76 мес локальный рецидив опухоли выявлен у 6,9% пациентов. У пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 сут после введения фотолон, избегая воздействия прямого солнечного света, не отмечено проявлений фототоксичности. У 10 пациентов при несоблюдении светового режима развивались легкая гиперемия, зуд и жжение подвергшихся воздействию солнечным светом участков кожи, самостоятельно проходящие в течение нескольких часов. Косметические результаты фотодинамической терапии с фотолоном превосходят соответствующие при традиционных методах лечения данной патологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотолон, базальноклеточный рак кожи.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Для цитирования: Церковский Д.А., Мазуренко А.Н., Петровская Н.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 12-19.

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTSENSITIZER PHOTOLON FOR BASAL CELL CARCINOMA

Tzerkovsky D.A., Mazurenko A.N., Petrovskaya N.A., Artemyeva T.P.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

The short-term and long-term outcomes of treatment in 130 patients with basal cell carcinoma (T1N0M0, I stage) using photodynamic therapy with photosensitizer photolon based on chlorine e₆ are represented in the article. The session of photodynamic therapy was performed 2.5-3 h after intravenous injection of photolon at dose of 2-2.5 mg/kg using semiconductor laser ($\lambda=660\pm 5$ nm, laser power density — from 0.1 to 0.52 W/cm², light dose — from 50 to 300 J/cm²). Complete regression of primary and recurrent carcinomas was observed in 90.9% and 88.9% of patients, respectively. For follow-up period of 3 to 76 months the local recurrence of the tumor was in detected in 6.9% of cases. Patients, who followed the light regimen for 2-3 days after photolon administration avoiding direct sun light exposure, had no manifestation of phototoxicity. Ten patients who failed to follow the light regimen had mild hyperemia, itching and burning in the exposed skin area self-limiting in several hours. Cosmetic results of photodynamic therapy with photolon are superior to those for traditional treatment methods for this disease.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, photolon, basalcell carcinoma.

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

For citations: Tzerkovsky D.A., Mazurenko A.N., Petrovskaya N.A., Artemyeva T.P. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for basal cell carcinoma, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 12-19 (in Russian).

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) относится к числу наиболее распространённых опухолей человека, составляя до 77% всех эпителиальных новообразований кожи. В последние годы в большинстве стран мира отмечается неуклонный рост заболеваемости данной патологией [1-3].

По одной из клинических классификаций БКРК подразделяют на поверхностную, опухолевидную, язвенно-узелковую и склеродермоподобную формы. Чаще всего встречается поверхностная форма БКРК, представляющая собой один или несколько сливающихся шелушащихся безболезненных узелков белого или желтого цвета. При опухолевидной форме на-

блюдают одиночный розовый узел с бугристой поверхностью и телеангиоэктазиями на поверхности, нередко с изъязвлением, контактно кровоточащий. Язвенно-узелковая форма представляет собой опухлевидное образование на массивном основании с кратерообразным изъязвлением в центре, спаянное с подлежащими тканями и окруженное полупрозрачным валиком. К склеродермоподобной форме относят опухоли в виде рубцово-атрофических изменений участков кожи с перламутровыми папулами по периферии. Данная форма характеризуется быстрым бессимптомным ростом и высокой вероятностью развития рецидива после лечения [4].

Основными методами лечения БКРК являются: хирургический, электрокоагуляция и лучевая терапия. Реже применяют криодеструкцию, лазерную терапию, аппликацию 5-фторурацила или 30%-ой проспириновой мази, системную химиотерапию.

Все перечисленные методы, наряду с положительными сторонами, имеют существенные недостатки [5]. Так, при местно-деструктивном росте опухоли требуется выполнение обширных резекций с последующим реконструктивно-пластическим замещением, что достаточно часто связано с последующим развитием косметических дефектов. Среди недостатков электрокоагуляции можно отметить отсутствие гистологического контроля полноты воздействия, возможность формирования грубых гипертрофических рубцов и зон гипопигментации. Недостатком лучевой терапии являются побочные кожные реакции, такие как острый и хронический лучевой дерматит, дистрофия кожи, изменения пигментации, появление эритематозных полей (проявления пойкилодермии), что ухудшает косметические результаты. Для системной химиотерапии с использованием в схемах лечения цисплатина, доксорубин, метотрексат и ряда других препаратов характерны недостаточная эффективность и высокий риск возникновения токсических реакций. Криодеструкция также сопровождается развитием выраженных косметических дефектов, требующих впоследствии пластической коррекции [1].

Частота рецидивов БКРК после хирургического иссечения составляет 4,7-35,9% [6-8]. Использование близкофокусной и контактной рентгенотерапии также не всегда позволяет достичь стойкого и длительного эффекта. По данным В.А. Молочкова и соавт., в 25-30% случаев у пациентов с такой локализацией опухоли в случае применения лучевой терапии в последующем диагностируются рецидивы БКРК [5].

R.I. Ceilley сообщил о частоте развития рецидивов БКРК после лучевой терапии в 9,6% случаев. Согласно данным С.S. Nayak и соавт., этот показатель может достигать 48% [9,10].

При использовании криодеструкции рецидивы БКРК составляют 4-22% [11], при лазерной деструк-

ции – 1,1-15% [12], при электрокоагуляции – 10-20,6% [13,14] и при местной химиотерапии 10-25% [15].

Наряду с радикальностью удаления опухоли немаловажными критериями эффективности лечения являются достижение приемлемого функционального и косметического эффектов и минимизация риска развития возможных осложнений [4].

Сегодня актуальным является поиск новых эффективных методов лечения БКРК, обладающих высокой эффективностью, минимальным количеством побочных реакций и осложнений, хорошим косметическим эффектом.

Одним из таких методов, подтвердившим свою эффективность и безопасность использования в клинических условиях, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Действие ФДТ включает прямое цитотоксическое действие на опухоль, приводящее к некрозу и апоптозу опухолевой клетки, и повреждение микрососудистого русла опухоли вследствие развивающихся сосудистого стаза, тромбоза и кровоизлияний, приводящих к ее гипоксии и последующей гибели [16-18].

Показаниями для проведения ФДТ БКРК в нашем центре служат наличие опухолей, резистентных к стандартным методам лечения, располагающихся в труднодоступных для воздействия местах (ушная раковина, область носа, веки), высокий риск осложнений у пожилых и соматически ослабленных пациентов, отказ от других методов лечения, а также в качестве компонента паллиативной терапии.

В настоящее время для ФДТ злокачественных новообразований поверхностной локализации применяют различные ФС, разделенные на три широких семейства [19-23]:

- 1) ФС на основе порфирина (фотофрин I/II, 5-аминолевулиновая кислота, фотогем, вертепорфин);
- 2) ФС на основе хлорофилла и его производных (хлорин e_6 и его производные (фотолон, фоскан, фотодитазин, радахлорин и др.);
- 3) красители (металлокомплексы азопорфина – фталоцианин, нафталоцианин, фотосенс и др.).

В РФ и Европе накоплен значительный опыт использования ФДТ с гематопорфириновыми, фталоцианиновыми и хлориновыми производными в лечении БКРК различных стадий. Существенными недостатками использования гематопорфиринов и фталоцианинов являются ограниченная глубина проникновения лазерного излучения (3-8 мм в зависимости от длины волны), длительный период кожной фототоксичности (для синтетических производных), высокая стоимость препаратов.

Особый интерес представляют препараты на основе производных хлорина e_6 , обладающие низкой темновой токсичностью и высокой скоростью выведения из организма [24-26]. Сегодня в РНПЦ онколо-

гии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова применяется ФС на основе хлорина e_6 – фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) для лечения различных опухолей наружной локализации, предраковых заболеваний шейки матки и вульвы, поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря, меланомы хориоидеи и др.

Выгодными преимуществами использования фотолон являются высокая противоопухолевая эффективность и незначительный период кожной фототоксичности. Согласно нашим данным, полученным методом флуоресцентной спектроскопии на оптоволоконном спектрометре ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия), период повышенной фототоксичности после введения фотолон составляет всего 2-3 дня, что выгодно отличает препарат от фотогема (3-4 нед) и фотосенса (более 2-3 мес) [4].

В РФ в ряде крупных исследовательских центров внедрен метод ФДТ с фотолоном в лечении злокачественных новообразований кожи.

Так, А.Ф. Цыб и соавт. провели 62 пациентам с БКРК T1-4N0M0 ФДТ с фотолоном и 20 пациентам – ФДТ с фотодитазиним. Авторы отмечают, что полная регрессия опухолей непосредственно после ФДТ с фотолоном составила 85,5%, а после ФДТ с фотодитазиним – 95%, соответственно [27].

М.А. Каплан и соавт. представили опыт использования ФДТ с фотолоном в лечении 156 пациентов с первичным и 127 пациентов с рецидивным БКРК. Распределение по стадиям у пациентов с первичными формами было следующим: первая стадия (T1) была диагностирована у 58 пациентов, вторая (T2) – у 82 и третья/четвертая (T3-4) – у 16. У пациентов с рецидивными формами – T1 – у 32 пациентов, T2 – у 74, T3-4 – у 21 пациента.

Лазерное облучение осуществлялось в экспозиционных дозах от 100 до 600 Дж/см² после внутривенного введения ФС в дозах 1,1-1,6 мг/кг. Более низкие дозы света (100-200 Дж/см²) были использованы у пациентов с поверхностной формой БКРК, а более высокие (>300 Дж/см²) – с экзофитными формами, выраженной инфильтрацией окружающих тканей и при наличии рецидивов. Частота полной регрессии у пациентов с первичным БКРК составила 96,8%. Локальные рецидивы при стадиях T1-2 диагностированы в 3,4-4,9% случаев, при T3-4 – в 37,7%. У пациентов с рецидивами БКРК в сроки наблюдения от 6 мес до 5 лет без рецидива наблюдались 87 (68,5%) пациентов, а повторные рецидивы заболевания были диагностированы у 40 (31,5%) из 127 человек. Проведение ФДТ рецидивных новообразований небольших размеров (диаметр до 2 см) только в 9,4% случаев сопровождалось развитием повторных рецидивов заболевания [28].

Т.А. Таранец и соавт. опубликовали результаты использования ФДТ с фотолоном при его внутрипу-

холевом и внутривенном введении у 62 пациентов с узловыми формами БКРК (T1-2) и облучении в дозах 100-300 Дж/см². Как при локальном, так и при системном введении ФС отмечен высокий процент полной регрессии (93,3% и 90,6%, соответственно). Частота локальных рецидивов составила 6,7% [29].

Целью данного исследования явилась оценка непосредственных и отдаленных результатов и косметического эффекта ФДТ с фотолоном у пациентов БКРК I стадии.

Материал и методы

ФДТ с фотолоном была проведена 130 пациентам со 156 опухолевыми очагами (максимальным размером от 0,5 до 2 см) и морфологически верифицированным БКРК (T1N0M0, I стадия). Возраст пациентов варьировал от 25 до 77 лет, средний возраст составил 57±9 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Table 1

Distribution of patients according to the age

Возраст пациентов, годы Patients' age, years	Общее количество пациентов,% Total number of patients,%
30-40	2,1
41-50	12,6
51-60	19,0
61-70	30,5
71-80	30,5
>80	5,3
Всего,% Total,%	100

Среди них 59 пациентов (45,4%) составляли мужчины и 71 (54,6%) – женщины. Локализация первичного опухолевого очага представлена в табл. 2

У 10 (7,7%) пациентов была рецидивная, у 14 (10,8%) – первично-множественная форма БКРК. Распределение пациентов по клиническому проявлению заболевания представлено в табл. 3.

Все пациенты были проинформированы о методе ФДТ, возможных побочных реакциях, сроках выздоровления, и дали письменное согласие на использование данного метода лечения, которое проводили как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

ФС фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012), представляющий собой комплекс тринатриевой соли хлорина e_6 с поливинилпирролидоном, растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в дозе 2-2,5 мг/кг массы тела, в условиях затемненного помещения.

Таблица 2
Локализация опухолевых очагов
Table 2
Sites of tumor foci

Локализация опухолевого очага Sites of tumor foci	Общее количество пациентов Total number of patients	
	n	%
Волосистая часть головы Scalp	10	7,7
Ушная раковина External ear	7	5,4
Шея Neck	2	1,5
Туловище Trunk	8	6,2
Лицо Face	103	79,2
Всего Total	130	100

Сеанс облучения опухоли проводили через 2,5-3 ч после введения ФС с использованием полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ лазер» («БелОМО», Республика Беларусь, $\lambda=660\pm 5$ нм). Подведение излучения осуществляли с помощью прямого световода с микролинзой (ЗАО «БИОСПЕК», Россия), обладающего гомогенным распределением энергии облучения по световому пятну.

Размер полей облучения варьировал от 0,5 до 2 см в диаметре, число полей – от 1 до 3, плотность мощности лазерного излучения – от 0,1 до 0,52 Вт/см², плотность энергии – от 50 до 300 Дж/см². Длительность облучения одного очага зависела от размеров и локализации опухоли и составляла от 3 до 30 мин. В зону облучения включали участок здоровой ткани, отступая от края опухоли до 5 мм.

Оценку противоопухолевой эффективности ФДТ с фотолоном осуществляли по критериям ВОЗ, основываясь на данных цитологического исследования через 1-3 мес после проведенного лечения.

Критерии эффективности были следующими:

- полная регрессия – отсутствие всех признаков заболевания, 100% резорбция опухолевых очагов через 1-3 мес после проведения ФДТ;

Таблица 4
Результат ФДТ у пациентов с первичной формой базальноклеточного рака кожи I стадии
Table 4
Results of PDT in patients with primary skin basal cell carcinoma stage I

Общее количество пациентов, n Total number of patients, n	Критерии эффективности Efficacy criteria							
	полная регрессия complete regression		частичная регрессия partial regression		стабилизация stabilization		прогрессирование progression	
	n	%	n	%	n	%	n	%
121	110	90,9	7	5,8	3	2,5	1	0,8

Объективный эффект достигнут у 96,7% пациентов.

Таблица 3
Распределение пациентов по клиническим формам
Table 3
Distribution of patients according to clinical forms

Клиническая форма Clinical form	Общее количество пациентов Total number of patients	
	n	%
Поверхностная Superficial	36	27,7
Язвенно-узелковая Ulcerative nodular	59	45,4
Опухолевидная Tumorous	32	24,6
Склеродермоподобная Morpheaform	3	2,3
Всего Total	130	100

- частичная регрессия – уменьшение суммарного размера опухолевого очага на 50% и более с последующей стабилизацией, установленное через 1 мес и подтвержденное через 3 мес после проведения сеанса ФДТ;

- стабилизация процесса – отсутствие увеличения размеров опухолевых узлов, появления новых узлов или других признаков прогрессирования заболевания в течение 3 мес;

- прогрессирование процесса – увеличение суммарного размера опухолевого узла на 25% и более либо развитие новых очагов.

Объективный эффект включал полную и частичную регрессию.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения, зафиксированные при контрольном обследовании через 1-3 мес после проведенных сеансов ФДТ, представлены в табл. 4 и 5.

Зависимость противоопухолевой эффективности ФДТ у пациентов от применяемой дозы облучения представлена в табл. 6.

Все пациенты с частичной регрессией, стабилизацией или рецидивом заболевания были повторно пролечены с использованием хирургического метода или ФДТ.

Таблица 5

Результат ФДТ у пациентов с рецидивной формой базальноклеточного рака кожи I стадии

Table 5

Results of PDT in patients with recurrent skin basal cell carcinoma stage I

Общее количество пациентов, n Total number of patients, n	Критерии эффективности Efficacy criteria							
	полная регрессия complete regression		частичная регрессия partial regression		стабилизация stabilization		прогрессирование progression	
	n	%	n	%	n	%	n	%
9	8	88,9	1	11,1	0	0	0	0

У 100% пациентов достигнут объективный эффект.

Таблица 6

Эффективность ФДТ в зависимости от дозы облучения

Table 6

Efficacy of PDT according to light doses

Экспозиционная доза, Дж/см ² Exposure dose, J/cm ²	Критерии эффективности Efficacy criteria			
	полная регрессия complete regression	частичная регрессия partial regression	стабилизация stabilization	прогрессирование progression
	%			
<100	83,8	11,6	2,3	2,3
	Объективный эффект = 95,4% Objective effect = 95.4%			
100-150	100	0	0	0
	Объективный эффект = 100% Objective effect = 100%			
>150	84,6	7,7	7,7	0
	Объективный эффект = 92,3% Objective effect = 92.3%			

Нами проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с БКРК методом ФДТ с фотолоном. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 76 мес. Локальный рецидив опухоли выявлен у 9 (6,9%) пациентов (табл. 7-8).

Таблица 7

Данные о выявленных рецидивах заболевания

Table 7

Data on identified local recurrences

Период наблюдения, годы Period of follow-up, years	% пациентов без локального рецидива % of patients without local recurrence
1	96,9
2	96,9
3	95,4
4	95,4
5 и более 5 and more	93,1

Локальные рецидивы выявлены через 5, 9, 28, 34, 49, 66 и 76 мес после лечения.

У 128 пациентов достигнут хороший косметический эффект. У 2 пациентов спустя 1 мес после проведенного лечения сформировался кожный дефект размером до 1,5 см, что потребовало выполнения пластики свободным кожным лоскутом.

Оценивая кожную фототоксичность, следует отметить, что у подавляющего числа пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 сут после сеанса ФДТ, избегая воздействия прямого солнечного света, осложнений в виде возникновения ожогов кожи различной степени и развития гиперпигментации не наблюдалось. В случаях (n=10; 7,7% пациентов) несоблюдения рекомендаций наблюдались легкая гиперемия, зуд и жжение подвергшихся воздействию солнечным светом участков кожи, самостоятельно проходящие через несколько часов.

Таблица 8

Распределение больных с рецидивом после ФДТ в зависимости от дозы облучения

Table 8

Distribution of patients with recurrence after PDT depending on the light dose

Общее количество пациентов Total number of patients, n		Экспозиционная доза, Дж/см ² Exposure dose, J/cm ²					
n	%	< 100		100-150		> 150	
		n	%	n	%	n	%
10	100	5	50	4	40	1	10

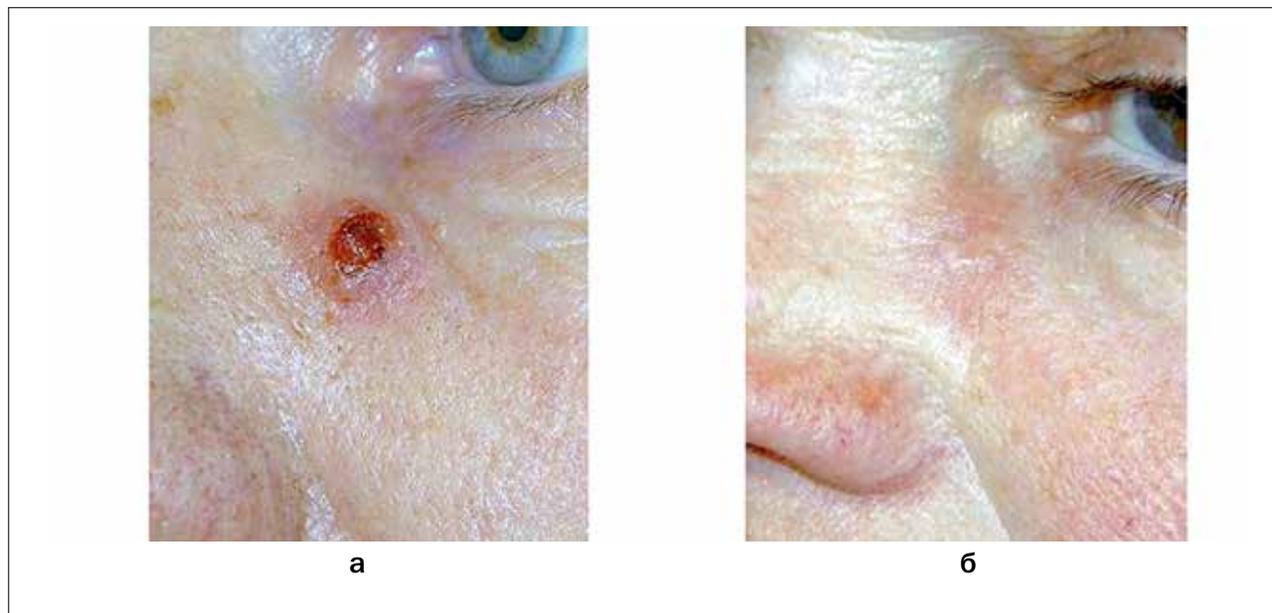


Рис. Пациентка С., 47 лет, клинический диагноз: базальноклеточный рак кожи левой щеки, язвенно-узелковая форма, T1N0M0, I стадия:

а – опухоль до ФДТ;

б – полная регрессия опухоли через 3 мес после ФДТ (100 Дж/см²)

Fig. Patient S., 47 y.o., clinical diagnosis: basal cell carcinoma of the left cheek, ulcerative-nodular form, T1N0M0, stage I

а – tumor before PDT;

б – complete regression of the tumor 3 months after PDT (100 J/cm²)

Для иллюстрации эффективного использования ФДТ с фотолоном у пациентов с БКРК приводим следующий клинический пример.

Клинический пример

Пациентка С. 47 лет. На профосмотре по месту работы в январе 2014 г. в цитологическом мазке выявлен базальноклеточный рак кожи левой щеки.

Обратилась в отделение гипертермии и фотодинамической терапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в феврале 2014 г. с жалобами на наличие новообразования на коже левой щеки. Из анамнеза: считает себя больной около 1 года. За медицинской помощью не обращалась.

Местный статус: на коже левой щеки опухолевидное образование с четкими контурами и изъяз-

влением в центре, до 1 см в диаметре. Клинический диагноз: базальноклеточный рак кожи левой щеки, T1N0M0, 1 стадия. Диагноз подтвержден морфологически.

Пациентке 20.03.2014 провели однократно в условиях стационара курс ФДТ с фотолоном, который ввели внутривенно, капельно в течение 30 мин в дозе 175 мг, что составило 2,5 мг/кг массы тела. Облучение полупроводниковым лазером «УПЛ ФДТ» ($\lambda=670$ нм) начали через 3 ч после введения препарата в условиях затемненного помещения. Световодом с микролинзой поперечным диаметром 1,5 см в течение 7 мин выполнили облучение зоны опухоли с плотностью энергии облучения 100 Дж/см² при плотности мощности 0,38 Вт/см² и мощности излучения 0,421 Вт.

Реализацию эффекта в виде нарастающего некроза наблюдали к концу первой недели после лечения. Пациентке назначили противоожоговую и противовоспалительную терапию. После выписки из стационара пациентка проводила самостоятельно санацию зоны облучения.

05.05.2014 при контрольном клиническом осмотре эффект оценен, как полная регрессия опухоли (рис.). Признаков местного рецидива нет. Пациентка находится под динамическим наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 92-106.
2. Mohan S.V., Chang A.L. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations // *Curr. Dermatol. Rep.* – 2014. – Vol. 3. – P. 40-45.
3. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и соавт. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // *Biomedical photonics*. – 2014. – Т. 3, № 3. – С. 9-14.
4. Истомин Ю.П., Чалов В.Н., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с препаратом Фотолон // *Мед. новости*. – 2010. – № 10. – С. 86-90.
5. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и соавт. К проблеме базалиомы кожи // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* – 2005. – № 6. – С. 4-9.
6. Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // *Онкология*. – 2003. – № 1. – С. 69-72.
7. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. – 256 с.
8. Griffiths R.W. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision // *Br. J. Plast. Surg.* – 1999. – Vol. 52, No. 1. – P. 24-28.
9. Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma // *Int. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 45, No. 5. – P. 489-498.
10. Nayak C.S. Photodynamic therapy in dermatology // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – Vol. 71. – P. 155-160.
11. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор // *Лаз. мед.* – 2002. – Т. 6, Вып. 1. – С. 4-8.
12. Kelty C.J., Brown N.J., Reed M.W., Ackroyd R. The use of 5-aminolaevulinic acid as a photosensitizer in photodynamic therapy and photodiagnosis // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – Vol. 1. – P. 158-168.
13. Swanson E.L., Amdur R.J., Mendenhall W.M., et al. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, No. 12. – P. 2366-2368.
14. Rodriguez-Vigil T., Vázquez-López F., Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, No. 1. – P. 91-95.
15. Малишевская Н.П. Случай поздней диагностики первично-множественного базально-клеточного рака кожи // *Рос. журн. кож. и венер. бол.* – 1998. – № 2. – С. 21-23.
16. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of tumors // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516-2539.

Заклучение

Полученные результаты применения ФДТ с фотолоном в лечении пациентов с БКРК позволяют сделать вывод, что данный метод лечения хорошо переносим, безопасен, эффективен и может служить альтернативой традиционно применяемым хирургическому иссечению, лучевой терапии и химиотерапии ввиду крайней ограниченности выбора эффективных методов лечения данной патологии.

REFERENCES

1. Gamayunov S.V., Shumskaya I.S. Basal cell skin carcinoma – review of current state of the problem, *Prakticheskaya onkologiya*, 2012, Vol. 13, No. 2, pp. 92-106. (in Russian).
2. Mohan S.V., Chang A.L. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations, *Curr. Dermatol. Rep.*, 2014, Vol. 3, pp. 40-45.
3. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V. Photodynamic therapy for epithelial malignant neoplasms of skin, *Biomedical photonics*, 2014, Vol. 3, No. 3, pp. 9-14. (in Russian).
4. Istomin Yu.P., Chalov V.N., Tserkovskii D.A. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with medication Photolon, *Med. novosti*, 2010, No. 10, pp. 86-90. (in Russian).
5. Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Polyakov P.Yu., Afonin A.V., Sukhova T.E., Khebnikova A.N., Taranei T.A., Koroleva T.E., Kladova A.Yu., Chelyukanova M.V., Kozlova E.S. To the problem of basal cell skin carcinoma, *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.*, 2005, No. 6, pp. 4-9. (in Russian).
6. Kutsenok V.V., Gamaleya N.F. Photodynamic therapy for malignant tumors, *Onkologiya*, 2003, No. 1, pp. 69-72. (in Russian).
7. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2002 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2002 (incidence and mortality)], by Chissov V.I. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena Publ., 2004. 256 p.
8. Griffiths R.W. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision, *Br. J. Plast. Surg.*, 1999, Vol. 52, No. 1, pp. 24-28.
9. Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma, *Int. J. Dermatol.*, 2006, Vol. 45, No. 5, pp. 489-498.
10. Nayak C.S. Photodynamic therapy in dermatology, *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2005, Vol. 71, pp. 155-160.
11. Stranadko E.F. A historical sketch of the development of photodynamic therapy: Review, *Laz. med.*, 2002, Vol. 6, Is. 1, pp. 4-8. (in Russian).
12. Kelty C.J., Brown N.J., Reed M.W., Ackroyd R. The use of 5-aminolaevulinic acid as a photosensitizer in photodynamic therapy and photodiagnosis, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002, Vol. 1, pp. 158-168.
13. Swanson E.L., Amdur R.J., Mendenhall W.M., Morris C.G., Kirwan J.M., Flowers F. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region, *Laryngoscope*, 2009, Vol. 119, No. 12, pp. 2366-2368.
14. Rodriguez-Vigil T., Vázquez-López F., Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, Vol. 56, No. 1, pp. 91-95.
15. Malishevskaya N.P. The case of late diagnosis for primary multiple basal cell skin carcinoma, *Ros. zhurn. kozh. i vener. bol.*, 1998, No. 2, pp. 21-23. (in Russian).
16. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of tumors, *Cancers*, 2011, Vol. 3, pp. 2516-2539.

17. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic Therapy // *J. Nat. Cancer Ins.* – 1998. – Vol. 90, No. 12. – P. 889-905.
18. Agostinis P, Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61(4). – P. 250-281.
19. Farhi D., Bedane C., Savary J., Basset-Seguin N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up // *Eur. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 23, No. 1. – P. 68-76.
20. de Vijlder H.C., Sterenborg H.J., Neumann H.A., et al. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92, No. 6. – P. 641-647.
21. Lindberg-Larsen R., Sølvsten H., Kragballe K. Evaluation of recurrence after photodynamic therapy with topical methylaminolaevulinate for 157 basal cell carcinomas in 90 patients // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92, No. 2. – P. 144-147.
22. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с применением фотогема // *Клин. дерматол. венерол.* – 2008. – № 6. – С. 28-33.
23. Филоненко Е.В. Физические методы в лечении больных раком кожи // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2012. – № 2(8). – С. 100-105.
24. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С. Фотодинамическая терапия с применением аппликационной формы фотодитазина у больного с множественными базалиомами // *Клин. Дерматол. Венерол.* – 2011. – № 1. – С. 72-76.
25. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А. и соавт. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин // *Рос. биотер. журн.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 7-11.
26. Кочнева Е.В., Привалов В.А., Лаппа А.В. Результаты II фазы клинического исследования фотосенсибилизатора II поколения «Радахлорин» раствор для внутривенного введения 0,35% у больных базальноклеточным раком кожи // *Изв. Челябин. научн. центра.* – 2004. – Вып. 2, № 23. – С. 167-171.
27. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – С. 50-68.
28. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и соавт. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск.* – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115-123.
29. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» // *Альманах клин. мед.* – 2007. – № 15. – С. 283-287.
17. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic Therapy, *J. Nat. Cancer Ins.*, 1998, Vol. 90, No. 12, pp. 889-905.
18. Agostinis P, Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbek M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update, *CA Cancer J. Clin.*, 2011, Vol. 61(4), pp. 250-281.
19. Farhi D., Bedane C., Savary J., Basset-Seguin N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up, *Eur. J. Dermatol.*, 2013, Vol. 23, No. 1, pp. 68-76.
20. de Vijlder H.C., Sterenborg H.J., Neumann H.A., Robinson D.J., de Haas E.R. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial, *Acta Derm. Venereol.*, 2012, Vol. 92, No. 6, pp. 641-647.
21. Lindberg-Larsen R., Sølvsten H., Kragballe K. Evaluation of recurrence after photodynamic therapy with topical methylaminolaevulinate for 157 basal cell carcinomas in 90 patients, *Acta Derm. Venereol.*, 2012, Vol. 92, No. 2, pp. 144-147.
22. Stranadko E.F., Volgin V.N., Ryabov M.V. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with photogem, *Klin. dermatol. venerol.*, 2008, No. 6, pp. 28-33. (in Russian).
23. Filonenko E.V. Physical methods in the treatment of patients with skin cancer, *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*, 2012, No. 2(8), pp. 100-105. (in Russian).
24. Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S. Photodynamic therapy with application form of fotoditazin in the patient with multiple basal cell carcinoma, *Klin. dermatol. venerol.*, 2011, No. 1, pp. 72-76. (in Russian).
25. Stranadko E.F., Volgin V.N., Lamotkin I.A., Ryabov M.V., Sadovskaya M.V. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with photosensitizer fotoditazin, *Ros. bioter. zhurn.*, 2008, Vol. 7, No. 4, pp. 7-11. (in Russian).
26. Kochneva E.V., Privalov V.A., Lappa A.V. Results of phase II clinical trial of the photosensitizer of II generation «Radachlorin» solution for intravenous injection 0,35% in patients with basal cell skin carcinoma, *Izv. Chelyab. nauchn. tsentra*, 2004, Is. 2, No. 23, pp. 167-171. (in Russian).
27. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V. *Klinicheskie aspekty fotodinamicheskoi terapii* [Clinical aspects of photodynamic therapy]. Kaluga, Izdatel'stvo nauchnoi literatury N.F. Bochkarevoi Publ., 2009, pp. 50-68.
28. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaya E.V. Photodynamic therapy: results and opportunities, *Radiatsiya i risk*, 2013, Vol. 22, No. 3, pp. 115-123. (in Russian).
29. Taranets T.A., Sukhova T.E., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with local and intravenous administration of chlorine photosensitizer «Fotolon», *Al'manakh klin. med.*, 2007, No. 15, pp. 283-287. (in Russian).