

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ КОЖИ ЛИЦА, РАЗВИВШЕГОСЯ В ЗОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. Филоненко<sup>1</sup>, Н.И. Григорьевых<sup>1</sup>, В.И. Иванова-Радкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

## Резюме

Приведены результаты 13-летнего клинического наблюдения пациентки после лечения базальноклеточного рака кожи правой щеки I ст cT2N0M0. Анамнез заболевания связан с тем, что пациентке в раннем детстве по поводу гемангиомы нижнего века правого глаза и правой щеки выполнена лучевая терапия. В 2008 г., на фоне постлучевых изменений в области правой щеки, диагностирован базальноклеточный рак в МНИОИ им. П.А. Герцена. В Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей пациентке проведено органосохраняющее лечение методом ФДТ. Проведен курс фотодинамической терапии (ФДТ) с 5-аминолевулиновой кислотой. В последующем больная наблюдалась 13 лет без рецидива в зоне ФДТ. В 2016 г у пациентки диагностирован рецидив заболевания в виде нового очага базальноклеточного рака кожи верхнего века справа IA ст cT1N0M0. Пациентке проведен курс ФДТ с фотосенсибилизатором на основе хлорина е6. Достигнута полная регрессия опухоли, срок безрецидивного наблюдения – 5 лет.

**Ключевые слова:** базальноклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, фотосенсибилизатор, хлорин е6, 5-аминолевулиновая кислота, индуцированный рак.

**Для цитирования:** Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при раке кожи лица, развившегося в зоне предшествующей лучевой терапии (клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 42–50. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50

**Контакты:** Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

## PHOTODYNAMIC THERAPY FOR FACIAL SKIN CANCER DEVELOPED IN THE ZONE OF PREVIOUS RADIOTHERAPY (CLINICAL CASE)

Filonenko E.V.<sup>1</sup>, Grigoryevykh N.I.<sup>1</sup>, Ivanova-Radkevich V.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

The results of a 13-year clinical observation of a patient after treatment for basal cell carcinoma of the skin of the right cheek 1st cT1N0M0 are presented. The history of the course of the disease is associated with the fact that the patient underwent radiation therapy in early childhood for hemangioma of the lower eyelid of the right eye and right cheek. In 2008, against the background of post-radiation changes in the area of the right cheek, basal cell carcinoma was diagnosed at the Moscow Oncological Research Institute. P.A. Herzen. At the Center for Laser and Photodynamic Diagnostics and Tumor Therapy, the patient underwent organ-preserving PDT treatment. A course of photodynamic therapy (PDT) with 5-aminolevulinic acid was carried out. Subsequently, the patient was followed up until 2021 without relapse in the PDT area. In 2016, the patient was diagnosed with a relapse of the disease in the form of a new focus of basal cell carcinoma of the upper eyelid skin on the right last cT1N0M0. The patient underwent a course of PDT with a chlorin e6-based photosensitizer. Complete regression of the tumor was achieved, the period of relapse-free follow-up was 5 years.

**Keywords:** basal cell skin cancer, photodynamic therapy, radiation therapy, photosensitizer, chlorin e6, 5-aminolevulinic acid, induced cancer.

**For citations:** Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case), *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 42–50 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50.

**Contacts:** Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

## Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – успешно применяемый в клинической практике метод противоопухолевой терапии. За несколько десятилетий применения в России метод зарекомендовал себя как эффективный и безопасный для лечения больных раком различных локализаций. ФДТ применяют при злокачественных новообразованиях кожи, органов мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, головного мозга, бронхов и других нозологий [1–3]. В последние годы постоянно расширяется спектр показаний к применению метода, появляются новые эффективные фотосенсибилизаторы и методики ФДТ [4–6].

## Клинический пример

Приводим клиническое наблюдение лечения больной с диагнозом: первично множественный метакхронный рак: 1) базальноклеточный рак кожи (БКРК) правой щеки I ст cT2N0M0, состояние после ФДТ в 2008 г.; 2) БКРК верхнего века правого глаза IA ст cT1N0M0, состояние после ФДТ в 2016 г.

Больной Ш, 1986 г.р., в 1991 г., в возрасте 5 лет, по поводу гемангиомы правой щеки с распространением на нижнее веко правого глаза в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца проведена лучевая терапия.

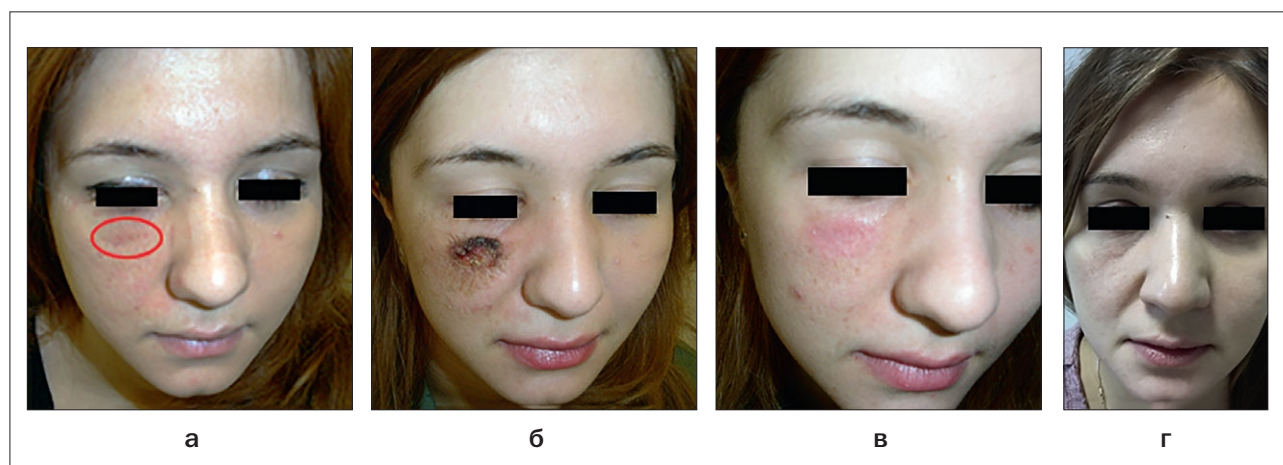
В 2008 г. пациентка отметила образование на коже правой щеки в области предшествующего лечения, самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. При осмотре – у пациентки, на фоне постлучевых изменений кожи, имеется участок по-

верхностной опухолевой инфильтрации кожи с нечеткими границами, максимальным размером 2,3 см (рис. 1а). Выполнено цитологическое исследование образования, диагностирован БКРК. Больная обсуждена на расширенном консилиуме, рекомендовано проведение ФДТ.

В мае 2008 г. пациентке выполнен курс ФДТ с препаратом на основе 5-аминолевулиновой кислоты. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно, без осложнений. Достигнута полная регрессия опухоли после одного курса ФДТ (рис. 1в). В последующем пациентка наблюдалась без рецидива опухоли в зоне лечения с периодическим подтверждением достигнутого эффекта контрольными цитологическими исследованиями из зоны ФДТ (рис. 1г; 2в,г).

В сентябре 2015 г. пациентка отметила появление образования на коже верхнего века правого глаза, в офтальмологической клинике выполнена биопсия опухолевого образования, по данным гистологического исследования – БКРК. В декабре 2015 г. пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. При осмотре в области верхнего века визуализируется след от биопсии опухоли, опухолевая инфильтрация кожи верхнего века. По данным пересмотра гистологических стекол №51232/15 – БКРК (рис. 2а). Больная обсуждена на консилиуме рекомендовано проведение ФДТ опухоли кожи верхнего века правого глаза.

26.01.2016 выполнен курс ФДТ опухоли кожи верхнего века правого глаза с фотосенсибилизатором хлорин еб. Перед проведением сеанса лазерно-

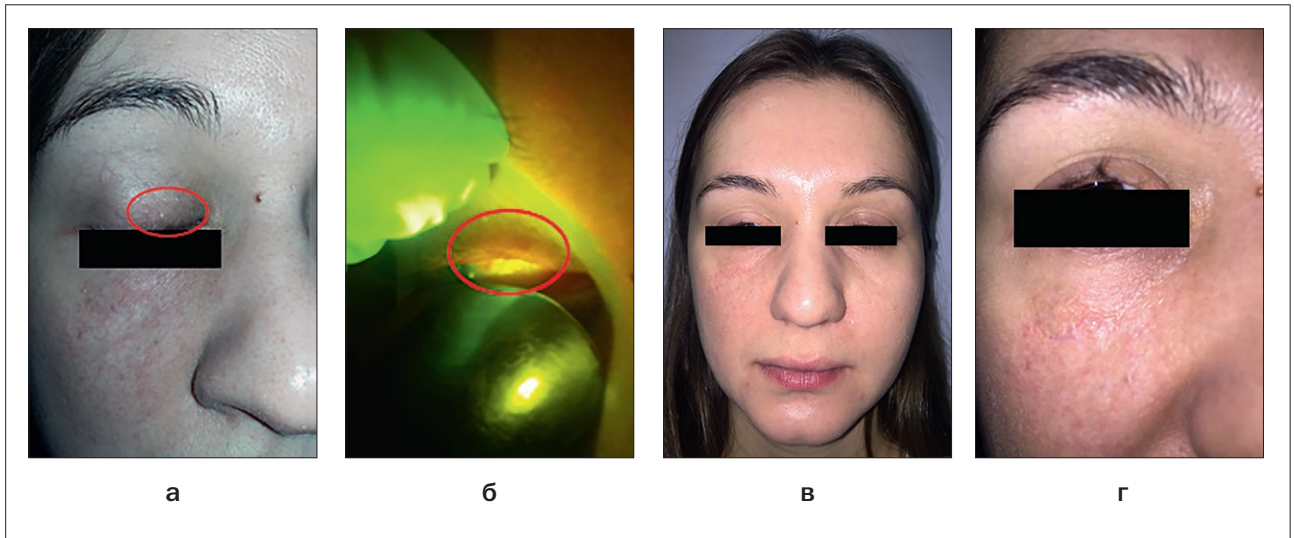


**Рис. 1.** Лечение БКРК правой щеки:

- а – опухоль правой щеки до лечения;
- б – некроз опухоли через неделю после ФДТ;
- в – полная регрессия опухоли через месяц после ФДТ;
- г – состояние без рецидива после лечения через 6 лет после ФДТ (2014 г.)

**Fig. 1.** Treatment of basal cell carcinoma of the skin of the right cheek:

- а – tumor of the right cheek before treatment;
- б – tumor necrosis a week after PDT;
- в – complete tumor regression one month after PDT;
- г – condition without relapse after treatment 6 years after PDT (2014)



**Рис. 2.** Лечение БКРК верхнего века правого глаза:

а – опухоль до ФДТ (после биопсии);

б – флуоресценция опухоли при проведении ФД (определение границ опухоли);

в, г – полная регрессия опухоли верхнего века справа через 1 год после ФДТ, состояние без рецидива опухоли правой щеки через 9 лет после ФДТ (2017 г.)

**Fig. 2.** Treatment of basal cell skin cancer of the upper eyelid of the right eye:

a – tumor before PDT (after biopsy);

б – tumor fluorescence during PD (definition of tumor boundaries);

в, г – complete regression of the tumor of the upper eyelid on the right 1 year after PDT, condition without tumor recurrence in the right cheek 9 years after PDT (2017)

го облучения выполнен сеанс флуоресцентной диагностики (ФД). Оценены границы опухоли верхнего века для планирования полей облучения (рис. 2б), а также осмотрены другие участки кожи, включая зону рубцовых изменений после ФДТ опухоли правой щеки. Дополнительных участков повышенной флуоресценции не выявлено. Проведен сеанс лазерного облучения с учетом границ опухолевого поражения, определенных по результатам ФД. Лечение пациентка перенесла хорошо, без осложнений. Достигнута полная регрессия опухоли (рис. 2в,г). Пациентка находится под наблюдением без рецидива после ФДТ в зоне лечения опухоли верхнего века справа – 5 лет, правой щеки – 13 лет.

### Обсуждение

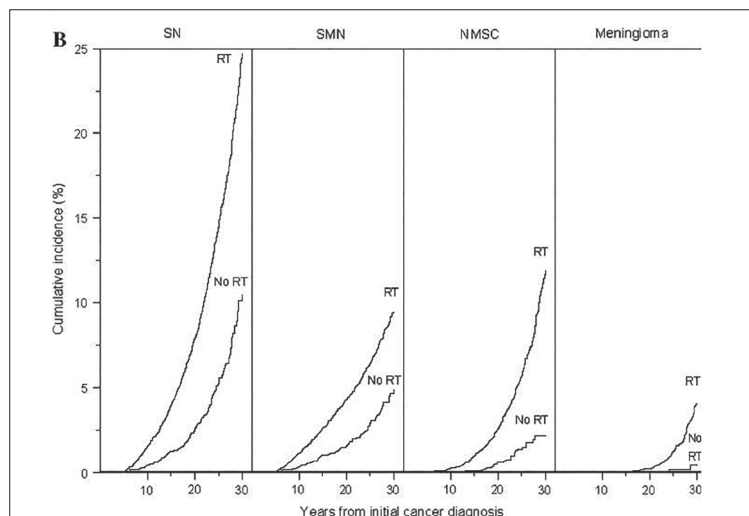
У пациентки через 22 года и 29 лет после проведения лучевой терапии доброкачественной патологии кожи были диагностированы два очага рака кожи на участках, которые были расположены либо непосредственно в зонах лучевого воздействия, либо по краю зоны облучения. Можно ли трактовать развитие данных очагов рака кожи следствием проведенной ранее лучевой терапии?

Одним из наиболее значительных эффектов лучевой терапии (ЛТ) на нормальные ткани является мутагенез, который является основой развития радиационно-индуцированных злокачественных но-

вообразований. Радиационно-индуцированные злокачественные новообразования – это поздние осложнения, возникающие после ЛТ, частота которых увеличивается среди выживших как у детей, так и у взрослых [7].

Выделяют три основных критерия, по которым злокачественные новообразования относят к индуцированным ЛТ: возникновение в месте предшествующего облучения, латентный период не менее 2 лет после начала ЛТ, гистология, отличная от первичной опухоли (в случае ее наличия) [8–10].

Friedman D.L. и соавт. (2010) проведено ретроспективное исследование, оценивающее частоту развития вторых первично-множественных новообразований у выживших после детского рака [11]. Из 14 359 пациентов с 5-летней общей выживаемостью у 1402 впоследствии развились 2703 новообразования. Кумулятивная заболеваемость через 30 лет после постановки диагноза рака в детстве составила 20,5% для всех вторых новообразований, в том числе 7,9% для вторых злокачественных новообразований за исключением немеланомного рака кожи, 9,1% для немеланомного рака кожи и 3,1% для менингиомы. Связь ЛТ с повышенным риском развития вторых новообразований была доказана авторами в многофакторном анализе Пуассона. Кумулятивная заболеваемость через 30 лет после постановки диагноза рака у детей составила 20,5% для всех первых



**Рис. 3.** Кумулятивная частота вторых новообразований через 30 лет после первого рака у пациентов с ЛТ и без ЛТ (Friedman D.L. и соавт., 2010 [11]); RT – ЛТ; No RT – без ЛТ; SN – второе новообразование (доброкачественное или злокачественное); SMN – второе злокачественное новообразование; NMSC – немеланомный рак кожи  
**Fig. 3.** Cumulative incidence of second neoplasms (SNs) at 30 years after initial cancer diagnosis, stratified by radiation therapy (RT) treatment or no RT (Friedman D.L. et al., 2010 [11]); SN – second neoplasm; SMN – second malignant neoplasm; NMSC – nonmelanoma skin cancer

из последующих новообразований и была выше у пациентов, получавших ЛТ для лечения первого рака в детском возрасте, чем у тех, кто не получал ЛТ (рис. 3). Результаты исследования показали, что ЛТ увеличивала риск любого последующего новообразования в 2,7 раза. Проведенный анализ подтвердил, что воздействие ЛТ было связано с повышенным риском вторых опухолей центральной нервной системы, сарком мягких тканей и костей, а также рака щитовидной железы [11].

При попадании головного мозга в зону облучаемых тканей, наиболее частыми вторыми опухолями, возникновение которых индуцировано ЛТ, являются новообразованиями центральной нервной системы. Так, в 1991 г. Neglia J. P. и соавт. [12] было проведено ретроспективное исследование, включающее 9720 детей, которым ранее был поставлен диагноз острый лимфобластный лейкоз и которые лечились в соответствии с терапевтическими протоколами Детской группы по изучению рака с применением облучения краниальной и краниоспинальной зон. Среднее время наблюдения составило 4,7 года (от 2 мес до 16 лет). Авторы обнаружили, что у детей, включенных в исследование, возникло 43 вторых новообразования, в том числе у 24 (55,8%) – новообразования центральной нервной системы (у 14 пациентов – астроцитома высокой степени злокачественности и мультиформная глиобластома, у 3 – примитивная нейроэктодермальная опухоль, у 2 – менингиома, у 2 – астроцитома или глиома низкой степени злокачественности, у 1 – медуллобластома, у 1 – глиома ствола мозга, у 1 – эпендимыома), у 10 (23,3%) – новые лейкозы и лимфомы (у 6 пациентов неходжкинская лимфома, у 2 – острый нелимфобластный лейкоз, у 1 – иммунобластная саркома, у 1 – болезнь Ходжкина) и у 9 (20,9%) – другие новообразования (у 3 пациентов – рак щитовидной железы, у 2 – мукоэпидермо-

идная карцинома околоушной железы, у 1 – дисгерминома, у 1 – меланома, у 1 – ганглионейробластома, у 1 – лейомиосаркома подвздошной кишки). Авторы указывают, что эти цифры представляют собой 7-кратное превышение всех видов рака и 22-кратное превышение новообразований центральной нервной системы по сравнению с общей популяцией этого возраста. Все новообразования центральной нервной системы возникли у детей, ранее перенесших облучение. Связи с воздействием циклофосфамида или антрациклинов не было выявлено. Это доказывает индуцирующее воздействие ЛТ на развитие опухолей центральной нервной системы [12].

В исследовании Armstrong G.T. и соавт. (2011) проведен анализ частоты развития первично-множественных метакронных злокачественных новообразований у пациентов, выживших после лечения рака, диагностированного в детском возрасте [13]. Из 14358 выживших после детского рака у 1382 (9,6%) пациентов было диагностировано по одной метакронной первично-множественной опухоли. Из них у 386 (27,9%) пациентов, после лечения данных опухолей, развились в последующем другие метакронные первично-множественные опухоли. При этом, среди пациентов с развившейся в последующем повторной метакронной опухолью – у 153 (39,6%) было диагностировано более двух метакронных первично-множественных опухолей. Кумулятивная частота развития повторных первично-множественных метакронных опухолей через 20 лет после диагностики первой первично-множественной метакронной опухоли составила 38,8%. При этом, кумулятивная частота повторных первично-множественных метакронных опухолей в группе больных, выживших после ЛТ первого рака, составила 41,3% через 15 лет по сравнению с 25,7% для пациентов, которые не получили ЛТ [13].

В исследовании Travis L.B. и соавт. (2003) представлены результаты о связи ЛТ с развитием вторых опухолей у пациентов с болезнью Ходжкина [14]. Болезнь Ходжкина обычно затрагивает шейные и средостенные лимфатические узлы, и классическая ЛТ при болезни Ходжкина нацелена на зоны лимфатических узлов, что приводит к облучению тканей молочной железы и легких. Авторами было показано, что риск рака груди после ЛТ+ХТ при болезни Ходжкина зависит от дозы облучения, при этом, доза 4 Гр или более связана с 3,2-кратным увеличением риска по сравнению с пациентами, получающими более низкие дозы, и риск увеличивается до восьми раз при дозах более 40 Гр. Авторы делают вывод, что риск рака груди после ХТ+ЛТ, по-видимому, в первую очередь связан с ЛТ, поскольку лечение только алкилирующими агентами приводило к снижению риска развития рака груди. Вероятность развития рака груди снижалась с увеличением количества циклов алкилирующих агентов и сокращении использования ЛТ у этих пациентов [14].

В обзоре Braunstein S. и соавт. (2013) приведены данные о частоте развития вторых опухолей после ЛТ первичных новообразований различной локализации. Авторы указывают на повышенный риск развития индуцированных ЛТ опухолей после облучения органов малого таза и брюшной полости. Так, пациенты после ЛТ рака яичка подвергаются повышенному риску развития индуцированных ЛТ опухолей кишечного и мочеполового трактов, а пациенты после ЛТ рака шейки матки и эндометрия – повышенному риску второго рака толстой и прямой кишки, мочевого пузыря и половых органов. Люди, пережившие рак простаты, также подвержены риску развития радиационно-индуцированных опухолей, что особенно важно, учитывая, что эти пациенты обычно получают лечение в значительно более старшем возрасте, чем больные раком яичка или шейки матки. Проведенное исследование мужчин, больных раком простаты, пролеченных в период с 1988 по 2003 гг., показало, что относительный риск развития второго рака мочевого пузыря равен 1,88 для пациентов, получавших дистанционную ЛТ, по сравнению с простатэктомией. Пациенты после ЛТ рака головы и шеи подвержены повышенному риску развития индуцированных ЛТ опухолей в области головы и шеи, пищевода или легких вероятность возникновения индуцированной ЛТ опухоли в течение 5 лет составляет 15% [7].

Наиболее часто встречающимся типом индуцированного рака кожи у пациентов после ЛТ является БКРК [15]. При этом индуцированный ЛТ БКРК обычно возникает при низких и умеренных дозах радиации, например при использовании ЛТ для лечения патологии, не относящейся к злокачественным но-

вообразованиям: опоясывающего лишая, гипертрофического тонзиллита, обыкновенных угрей, атопического дерматита и гипертиреоза. Есть данные, указывающие, что плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) чаще развивается после более высоких доз облучения [10, 16–18].

Существуют как радиационно-зависимые, так и независимые факторы риска развития рака кожи, вызванного ЛТ. Радиационно-зависимые факторы риска включают более высокую общую дозу облучения, методику ЛТ (двумерная конформная ЛТ > ЛТ с модуляцией интенсивности > 3-мерная конформная ЛТ > протонная терапия), повышенную восприимчивость к ультрафиолету / более светлый тип кожи и более молодой возраст во время радиационного воздействия. К факторам риска, не зависящим от излучения, относятся генетическая предрасположенность к злокачественным новообразованиям, аспекты образа жизни (алкоголь, табак и лекарства) и воздействие других канцерогенов [8].

Развитие злокачественных новообразований, индуцированных ЛТ, характеризуется рядом особенностей. Так, канцерогенез в данном случае индуцируется довольно низкими уровнями доз излучения, и риск увеличивается с дозой. При более высоких дозах облучения (как и при воздействии солнечного света на ранее облученные участки) продолжительность латентного периода значительно ниже [7,10]. Второй особенностью является тот факт, что молодой возраст во время воздействия ЛТ является фактором риска канцерогенеза [7,19,20]. Также есть указания на то, что у молодых пациентов инкубационный период между воздействием ионизирующего излучения и появлением симптомов БКРК короче [10]. Еще одной особенностью является то, что развитие опухолей, индуцированных лучевой терапией, характеризуется длительным латентным периодом, который обычно составляет несколько лет и может растягиваться на десятилетия [7]. В литературе описаны случаи возникновения индуцированного рака кожи через 2–65 лет после проведения лучевой терапии. Чаще всего по литературным данным этот период составляет 20–45 лет [10]. Наконец, хотя БКРК обычно характеризуется медленным ростом, минимальной инвазивностью подлежащих тканей и высокими показателями излечения, БКРК, индуцированный ЛТ, имеет тенденцию быть более агрессивным и более склонным к рецидивам [19, 21, 22].

Исследования, описывающие молекулярный механизм, лежащий в основе патогенеза агрессивных радиационно-индуцированных БКРК, немногочисленны [19]. Несколько лет назад Voaventura P. и соавт. обнаружили, что частота мутации митохондрий D-Loop D310 была связана с более высокой дозой

облучения, хотя роль этой мутации в развитии БКРК у детей еще предстоит показать [23].

Раньше показаниями для клинического применения лучевой терапии были различные доброкачественные состояния, например, ревматологические, дерматологические и инфекционные заболевания. Это важный контекст, в котором могут быть идентифицированы поздние радиационные эффекты, потому что, в отличие от злокачественных заболеваний, долгая выживаемость этих пациентов позволяет отследить радиационно-индуцированные злокачественные новообразования с длительным латентным периодом [7].

До появления противогрибковых препаратов в 1950-х гг. рентгеновское облучение широко использовалось для лечения опоясывающего лишая. По оценкам, около 200 тыс. детей во всем мире получили рентгеновское лечение от этого заболевания [19]. О первом исследовании долгосрочных эффектов ЛТ при дерматомикозе на голове сообщили Albert R.E. и соавт. в 1968 г. Среди 2043 детей, пролеченных в больнице Нью-Йоркского университета, было выявлено 14 случаев злокачественных опухолей, 7 из которых были случаи БКРК [19, 24]. Последующее исследование с участием 2215 пациентов, результаты которого были опубликованы в 1976 г., подтвердило, что ЛТ у детей с инфекцией опоясывающего лишая на голове была связана с повышенным риском рака кожи (включая БКРК), а также злокачественных новообразований головного мозга, околоушной железы, костей и щитовидной железы. Во всех последующих исследованиях БКРК был основным типом рака кожи, на который влияла терапевтическая радиация, тогда как частота ПКРК и меланомы существенно не изменялась. У пролеченных пациентов была отмечена высокая распространенность множественных форм БКРК, большинство из которых были представлены узловым типом [19, 25].

В исследовании Shore R.E. и соавт. 2224 детей, получавших ЛТ по поводу дерматомикоза на голове (стригуций лишай волосистой части головы), наблюдали в течение 50 лет для определения частоты заболеваемости раком. Контрольную группу составили 1380 пациентов с опоясывающим лишаем кожи головы, получавших только лекарства местного действия. В исследовании оценивали относительный риск развития БКРК при облучении кожи головы – отношение вероятности развития БКРК в группе, подвергавшейся воздействию ЛТ, к вероятности его развития в группе без аналогичного воздействия. БКРК развился у 124 пациентов в группе, получавшей ЛТ, и у 21 пациента в группе без ЛТ. Таким образом, при облучении кожи головы в суммарной дозе 4,8 Гр относительный риск развития БКРК составил 3,6. Случаев развития меланомы кожи головы и шеи не

наблюдали, были зарегистрированы единичные случаи ПКРК. Среди пациентов с БКРК около 40% имели множественные формы. Также в исследовании было показано, что уровень риска развития БКРК приблизительно постоянен во времени с момента воздействия, что позволяет предположить, что риск, вероятно, будет сохраняться всю жизнь [20].

В мультицентровом ретроспективном исследовании Ron E. и соавт. показали, что ЛТ волосистой части головы у детей с дерматомикозом привела к четырехкратному увеличению заболеваемости раком кожи, в первую очередь БКРК, и к трехкратному увеличению заболеваемости доброкачественными опухолями кожи. При этом, как и в предшествующих исследованиях, риск развития злокачественной меланомы у таких пациентов увеличен не был [26].

Maalej M. и соавт. сообщили о 98 пациентах, у которых развился радиоиндуцированный рак волосистой части головы после облучения в детском возрасте по поводу опоясывающего лишая, при этом у 81 (82%) пациента был проведен только один сеанс ЛТ. У 98 пациентов было зарегистрировано 150 очагов злокачественных новообразований, 125 из которых – БКРК, 16 – ПКРК, 2 – злокачественные неходжкинские лимфомы, 4 очага меланомы и 3 – другие опухоли. Период от проведения ЛТ до развития рака кожи составил в среднем  $36 \pm 14$  лет [15].

В исследовании Mseddi M. и соавт. описаны 33 пациента с БКРК, индуцированным предшествующей ЛТ очагов опоясывающего лишая. Латентный период составил 21–51 год [27].

В настоящее время значительную группу пациентов со злокачественными новообразованиями кожи, индуцированными ЛТ, составляют пациенты, перенесшие облучение по поводу онкологических заболеваний в детском возрасте. Так, в исследовании Watt T.C. и соавт. было показано, что лучевая терапия связана с повышенным риском развития БКРК. В исследование были включены 199 пациентов, выживших после рака в детском возрасте, у которых впоследствии развился БКРК. Группу сравнения составили 597 пациентов, выживших после рака в детском возрасте, без БКРК. Это исследование выявило взаимосвязь «доза-ответ», показывающая рост отношения риска заболеваемости с коэффициентом 1,09 на 1 Гр. Так, у пациентов, получивших дозу 35 Гр, риск развития БКРК был в 39,8 раз выше, чем у выживших, не получавших лучевую терапию [28].

За 40 лет использования трансплантации гемопоэтических клеток появилась еще одна большая когорта пациентов, перенесших ЛТ и имеющих высокие риски развития индуцированных злокачественных новообразований. У этих пациентов была выявлена повышенная частота злокачественных новообразований, при этом наиболее частым является БКРК

[19]. Многие из пациентов проходят предварительное тотальное облучение всего тела в качестве подготовки к трансплантации гемопоэтических клеток. Leisenring W. и соавт. сообщили, что использование режима с тотальным облучением тела было значительным фактором риска для развития БКРК, но не для ПКРК в исследовании с участием 4810 выживших пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, которые получали лечение в период с 1969 по 2003 г. Разовая или дробная доза 14 Гр значительно увеличивала частоту БКРК: более чем в 1,8 раза по сравнению с режимами без тотального облучения [29]. Schwartz J.L. и соавт. приводят результаты исследования, в котором оценивали риски развития БКРК у 6306 пациентов, получавших лечение трансплантацией гемопоэтических клеток с или без тотального облучения всего тела, и сообщили, что общий относительный риск развития БКРК составлял 1,76 у пациентов с тотальным облучением, которые подвергались предписанным дозам облучения от 7,5 до 18,4 Гр. Риск развития БКРК был самым высоким у пациентов, подвергшихся воздействию в возрасте менее 10 лет, и снижался на 10,9% в год для пациентов старше 10 лет. Не было выявлено повышенного риска развития БКРК, связанного с тотальным облучением всего тела, для пациентов в возраст-

те старше 40 лет при трансплантации гемопоэтических клеток [30].

Авторы всех описанных исследований указывают на необходимость тщательного наблюдения за пациентами, в прошлом проходившими ЛТ. К сожалению, как уже было отмечено, индуцированный ЛТ БКРК имеет тенденцию быть более агрессивным, сложнее поддается лечению и более склонен к рецидивам, чем спорадические поражения. Пациентам с ЛТ в анамнезе показано периодическое пожизненное обследование облученных областей. Более того, очень важно информировать пациентов о том, что они должны обращаться к своему врачу при любых подозрительных поражениях.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность диспансерного наблюдения за излеченными онкологическими больными даже после завершения 5-летнего безрецидивного периода. У пациентки возникла опухоль кожи через 8 лет после радикальной ФДТ другой опухоли кожи. И только регулярное наблюдение у онколога позволило диагностировать вторую опухоль на ранней стадии, когда возможно было с успехом применить органосохраняющий метод с высоким косметическим эффектом – фотодинамическую терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN // Proceedings of SPIE. – The International Society for Optical Engineering. – 1995 – Vol. 2325 – P. 367–374.
2. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 211–216.
3. Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8(2). – С. 19–24. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-19-24>
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT // Proceedings of SPIE -The International Society for Optical Engineering. – 1995 – Vol. 2325. – P. 364–366. [doi.org/10.1117/12.199168](https://doi.org/10.1117/12.199168)
5. Ivanova-Radkevich V.I., Negrimovskii V.M., Barkanova S.V. et al. Biokinetic investigation of the photodynamic activity of new photosensitizers // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009. – Vol. 43(5). – P. 239–241. DOI: 10.1007/s11094-009-0286-z
6. Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Троицкий А.А., Мошуров Р.И., Быкасов С.А., Урлова А.Н., Филоненко Е.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9(4). – С. 23–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-23-30>

### REFERENCES

1. Sokolov V. V., Chissov V. I., Filonenko E. V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 367–374.
2. Filonenko E. V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015. Vol. 85(1), pp. 211–216.
3. Tumanina A. N., Polezhaev A. A., Apanasevich V. A. et al. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer. *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(2), pp. 19–24. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-19-24>.
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE -The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 364–366. [doi.org/10.1117/12.199168](https://doi.org/10.1117/12.199168)
5. Ivanova-Radkevich V.I., Negrimovskii V.M., Barkanova S.V. et al. Biokinetic investigation of the photodynamic activity of new photosensitizers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, Vol. 43(5), pp. 239–241. DOI: 10.1007/s11094-009-0286-z
6. Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V. et al. Intraoperative photodynamic therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in cytoreductive treatment of patients with disseminated mucinous carcinoma of appendix. *Biomedical Photonics*, 2020, Vol. 9(4), pp. 23–30 (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-23-30>
7. Braunstein S., Nakamura J.L. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol*, 2013, Vol. 3, pp.73.

7. Braunstein S., Nakamura J.L. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk // *Front Oncol.* – 2013. – Vol. 3. – P.73.
8. Deutsch A., Balagula Y., McLellan B.N. Anticancer therapies associated with secondary cutaneous malignancies: A review of the literature // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 83(5). – P. 1425–1433. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.074
9. Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L. et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948 // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82(1). – P. 8–34.
10. Meibodi N.T., Maleki M., Javidi Z., Nahidi Y. Clinicopathological evaluation of radiation induced basal cell carcinoma // *Indian J Dermatol.* – 2008. – Vol. 53(3). – P. 137–139.
11. Friedman D. L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M. et al. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* – 2010. – Vol. 102(14). – P. 1083–1095. doi:10.1093/jnci/djq238
12. Neglia J. P., Meadows A. T., Robison L. L., Kim T. H., Newton W. A., Ruymann F. B. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1330–1336. doi:10.1056/NEJM199111073251902
13. Armstrong G.T., Liu W., Leisenring W., Yasui Y., Hammond S., Bhatia S. et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3056–3064. doi:10.1200/JCO.2011.34.6585
14. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M., Gospodarowicz M., van Leeuwen F.E., Holowaty E., et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease // *JAMA.* 2003. – Vol. 290. – P. 465–475. doi:10.1001/jama.290.4.465
15. Maalej M., Frikha H., Kochbati L., Bouaouina N. et al. Radio-induced malignancies of the scalp about 98 patients with 150 lesions and literature review // *Cancer Radiother.* – 2004. – Vol. 8. – P. 81–87
16. Ekmekçi P., Bostanci S., Anadolu R. et al. Multiple basal cell carcinomas developed after radiation therapy for tinea capitis: A case report // *Dermatol Surg.* – 2001. – Vol. 27. – P. 667–669.
17. Handa Y., Miwa S., Yamada M., Ono H. et al. Multiple pigmented basal cell carcinomas arising in the normal appearing skin after radiotherapy for carcinoma of the cervix // *Dermatol Surg.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1233–1235.
18. Misago N., Ogusu Y., Narisawa Y. Keloidal basal cell carcinoma after radiation therapy // *Eur J Dermatol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 182–185.
19. Li C., Athar M. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis // *Radiat Res.* – 2016. – Vol. 185(3). – P. 217–218. doi: 10.1667/RR4284.S1.
20. Shore R.E., Moseson M., Xue X., Tse Y. et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm // *Radiat Res.* – 2002. – Vol. 157. – P. 410–418.
21. Zargari O. Radiation-induced basal cell carcinoma // *Dermatol Pract Concept.* – 2015. – Vol. 5. – P. 109–112.
22. Hassanpour S.E., Kalantar-Hormozi A., Motamed S. et al. Basal cell carcinoma of scalp in patients with history of childhood therapeutic radiation: a retrospective study and comparison to nonirradiated patients // *Ann Plast Surg.* – 2006. – Vol. 57. – P. 509–512.
23. Boaventura P, Pereira D, Mendes A, Batista R, da Silva AF, Guimaraes I, et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas // *J Dermatol Sci.* – 2014. – Vol. 73. – P. 31–39.
24. Albert R.E., Omran A.R., Brauer E.W. et al. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations // *Arch Environ Health.* – 1968. – Vol. 17. – P. 919–934
25. Shore R.E., Albert R.E., Pasternack B.S. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of
8. Deutsch A., Balagula Y., McLellan B.N. Anticancer therapies associated with secondary cutaneous malignancies: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2020, Vol. 83(5), pp. 1425–1433. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.074
9. Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L., Stewart F.W., Coley B.L. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer*, 1998, Vol. 82(1), pp. 8–34.
10. Meibodi N.T., Maleki M., Javidi Z., Nahidi Y. Clinicopathological evaluation of radiation induced basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol*, 2008, Vol. 53(3), pp. 137–139.
11. Friedman D. L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M. et al. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2010, Vol. 102(14), pp. 1083–1095. doi:10.1093/jnci/djq238
12. Neglia J. P., Meadows A. T., Robison L. L., Kim T. H., Newton W. A., Ruymann F. B. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 1991, Vol. 325, pp. 1330–1336. doi:10.1056/NEJM199111073251902
13. Armstrong G.T., Liu W., Leisenring W., Yasui Y., Hammond S., Bhatia S. et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, pp. 3056–3064. doi:10.1200/JCO.2011.34.6585
14. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M., Gospodarowicz M., van Leeuwen F.E., Holowaty E., et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*, 2003, Vol. 290, pp. 465–475. doi:10.1001/jama.290.4.465
15. Maalej M., Frikha H., Kochbati L. et al. Radio-induced malignancies of the scalp about 98 patients with 150 lesions and literature review. *Cancer Radiother.*, 2004, Vol. 8, pp. 81–87.
16. Ekmekçi P., Bostanci S., Anadolu R. et al. Multiple basal cell carcinomas developed after radiation therapy for tinea capitis: A case report. *Dermatol Surg*, 2001, Vol. 27, pp. 667–669.
17. Handa Y., Miwa S., Yamada M., et al. Multiple pigmented basal cell carcinomas arising in the normal appearing skin after radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Dermatol Surg*, 2003, Vol. 29, pp. 1233–1235.
18. Misago N., Ogusu Y., Narisawa Y. Keloidal basal cell carcinoma after radiation therapy. *Eur J Dermatol*, 2004, Vol. 14, pp. 182–185.
19. Li C., Athar M. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis. *Radiat Res*, 2016, Vol. 185(3), pp. 217–218. doi: 10.1667/RR4284.S1.
20. Shore R.E., Moseson M., Xue X. et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res*, 2002, Vol. 157, pp. 410–418.
21. Zargari O. Radiation-induced basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*, 2015, Vol. 5, pp. 109–112.
22. Hassanpour S.E., Kalantar-Hormozi A., Motamed S. et al. Basal cell carcinoma of scalp in patients with history of childhood therapeutic radiation: a retrospective study and comparison to nonirradiated patients. *Ann Plast Surg*, 2006, Vol. 57, pp. 509–512.
23. Boaventura P, Pereira D, Mendes A. et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas. *J Dermatol Sci*, 2014, Vol. 73, pp. 31–39.
24. Albert R.E., Omran A.R., Brauer E.W. et al. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch Environ Health*, 1968, Vol. 17, pp. 919–934.
25. Shore R.E., Albert R.E., Pasternack B.S. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch Environ Health*, 1976, Vol. 31, pp. 21–28.
26. Ron E., Modan E.B., Preston D. et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res*, 1991, Vol. 125, pp. 318–320.
27. Mseddi M., Bouassida S., Marrekchi S. et al. Basal cell carcinoma of the scalp after radiation therapy for tinea capitis: 33 patients. *Cancer Radiother*, 2004, Vol. 8, pp. 270–273.



- post-treatment illness and mortality experience // *Arch Environ Health*. – 1976. – Vol. 31. – P. 21–8.
26. Ron E., Modan E.B., Preston D. et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck // *Radiat Res*. – 1991. – Vol. 125. – P. 318–320.
  27. Mseddi M., Bouassida S., Marrekchi S., et al. Basal cell carcinoma of the scalp after radiation therapy for tinea capitis: 33 patients // *Cancer Radiother*. – 2004. – Vol. 8. – P. 270–273.
  28. Watt T.C., Inskip P.D., Stratton K. et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J Natl Cancer Inst*. – 2012. – Vol. 104. – P. 1240–1250.
  29. Leisenring W., Friedman D.L., Flowers M.E. et al. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24. – P. 1119–1126.
  30. Schwartz J.L., Kopecky K.J., Mathes R.W. et al. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation // *Radiat Res*. – 2009. – Vol. 171. – P. 155–163.
  28. Watt T.C., Inskip P.D., Stratton K. et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2012, Vol. 104, pp. 1240–1250.
  29. Leisenring W., Friedman D.L., Flowers M.E. et al. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006, Vol. 24, pp. 1119–1126.
  30. Schwartz J.L., Kopecky K.J., Mathes R.W. et al. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. *Radiat Res*, 2009, Vol. 171, pp. 155–163.