



## ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРИН Е6-ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

В. Н. Капинус<sup>1✉</sup>, М. А. Каплан<sup>1</sup>, Е. В. Ярославцева-Исаева<sup>1</sup>,  
И. С. Спиченкова<sup>1</sup>, С. А. Иванов<sup>1,2</sup>

1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

2. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ [kapinus70@mail.ru](mailto:kapinus70@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка лечебной эффективности хлорин Е6-фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС) фотодитазином, фотолоном и фотораном у больных базальноклеточным раком кожи.

**Материалы и методы.** Изучена эффективность хлорин Е6-ФДТ у 532 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) в возрасте от 28 до 93 лет. ФС фотодитазин использован у 72 (13,5 %) больных в дозе 0,5–1,0 мг/кг, ФС фотолон – у 281 (52,8 %) пациента в дозе 1,1–1,6 мг/кг и ФС фоторан – у 179 (33,6 %) человек в дозе 1,1–1,6 мг/кг.

Сеанс локального облучения опухолевых очагов проводили на лазерном аппарате «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200–500 мВт/см<sup>2</sup>, к опухолям подводилась световая энергия в дозе 100–300–600 Дж/см<sup>2</sup>.

**Результаты.** После проведения хлорин Е6-ФДТ на сроках наблюдения от 6 мес. до 5 лет (38,6 мес.) диагностировано 16,2 % случаев рецидива заболевания. При анализе полученных результатов, установлено, что процент рецидивов был минимальным при использовании всех ФС у пациентов, которым ФДТ проводилась по поводу впервые установленного БКРК начальных стадий (новообразования до 2,0 см) и составил 2,2 % (4 пациента из 183), а при распространенности процесса более 2,0 см и до 4,0 см было установлено 9,5 % рецидивов (10 из 105 больных). В результатах лечения рецидивных злокачественных образований кожи при ФДТ с использованием производных хлорина Е6 в зависимости от распространенности процесса прослеживалась аналогичная тенденция: при размерах опухолевых очагов до 2,0 см процент повторных рецидивов меньше и составил 17,1 % (18 из 105 больных), чем при лечении новообразований более 2,0 см и до 4,0 см (28,8 % рецидивов – 21 из 73 больных).

**Заключение.** Хлорин Е6-ФДТ позволяет эффективно лечить первичный и рецидивный БКРК в самостоятельном варианте, а результаты лечения зависят от ряда факторов, в том числе от распространенности заболевания и наличия или отсутствия предшествующего лечения.

### Ключевые слова:

фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, хлорин Е6, фотодитазин, фотон, фоторан, базальноклеточный рак кожи

### Для корреспонденции:

Капинус Виктория Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: [kapinus70@mail.ru](mailto:kapinus70@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>

SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539

Scopus Author ID: 57201720495

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А. Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 33–43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-3>.

Статья поступила в редакцию 11.02.2021; одобрена после рецензирования 20.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А., 2021

## CHLORIN E6-PHOTODYNAMIC THERAPY BASAL CELL CARCINOMA

V. N. Kapinus<sup>1✉</sup>, M. A. Kaplan<sup>1</sup>, E. V. Yaroslavtseva-Isayeva<sup>1</sup>, I. S. Spichenkova<sup>1</sup>, S. A. Ivanov<sup>1,2</sup>

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ [kapinus70@mail.ru](mailto:kapinus70@mail.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** Evaluation of the therapeutic efficacy of chlorin E6-photodynamic therapy (PDT) with photosensitizers (PS) photoditazine, photolone and photoran in patients suffering basal cell skin carcinoma.

**Materials and methods.** The efficacy of chlorin E6-PDT was studied in 532 patients with basal cell skin cancer (BCC) aged 28 to 93 years. PhS Photoditazine was used in 72 (13,5 %) patients at a dose of 0.5–1.0 mg/kg, PhS Photolon – in 281 (52,8 %) patients at a dose of 1.1–1.6 mg/kg and PhS Photoran – in 179 (33,6 %) people at a dose of 1.1–1.6 mg/kg.

Sessions of local irradiation of tumor foci were performed on a laser device "Latus-2" (662 nm) with a power density of 200–500 mW/cm<sup>2</sup>, light energy was applied to the tumors at a dose of 100–300–600 J/cm<sup>2</sup>.

**Results.** During the follow-up period from 6 months to 5 years, 16.2 % of cases of relapse were diagnosed in the study group. When analyzing the results, it was found that the percentage of relapses was minimal when using all PhS in patients who underwent PDT for the first time established BCC of the initial stages (neoplasms up to 2.0 cm) and amounted to 2.2 % (4 patients out of 183), and with a prevalence of the process of more than 2.0 cm and up to 4.0 cm, 9.5 % (10 patients out of 105) of relapses were found. In the results of treatment of recurrent skin malignancies with PDT using derivatives of chloride E6, depending on the prevalence of the process, a similar trend was observed: with the size of tumor foci up to 2.0 cm, the percentage of repeated relapses was less and amounted to 17.1 % (18 patients out of 105) than in the treatment of neoplasms more than 2.0 cm and up to 4.0 cm (28.8 % of relapses – 21 patients out of 73).

**Conclusions.** Chlorin E6-PDT makes it possible to effectively treat primary and recurrent BCC in an independent variant, and the results of treatment depend on a number of factors, including the prevalence of the disease and the presence or absence of previous treatment.

### Keywords:

photodynamic therapy, photosensitizer, chlorin E6, photoditazin, photon, photoran, basal cell skin cancer

### For correspondence:

Viktoriya N. Kapinus – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the department of FDD and therapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: [kapinus70@mail.ru](mailto:kapinus70@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>

SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539

Scopus Author ID: 57201720495

**Funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kapinus V. N., Kaplan M. A., Yaroslavtseva-Isayeva E. V., Spichenkova I. S., Ivanov S. A. Chlorin E6-photodynamic therapy basal cell carcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 33-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-3>.

The article was submitted 11.02.2021; approved after reviewing 20.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

## ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является распространенной злокачественной опухолью, на долю которой приходится более 80 % немеланомных раков кожи и которая поражает около двух миллионов человек ежегодно, при этом отмечается неуклонный рост заболеваемости [1–3].

В настоящее время существует многочисленны́е терапевтические варианты лечения БКРК, обеспечивающие отличные показатели ответа, а при выборе оптимального метода лечения учитывают клинико-гистопатологические особенности опухолевого поражения, наличие признаков низкого или высокого риска вероятности развития рецидива, а также возраст и сопутствующие заболевания [4].

Одним из вариантов лечения БКРК является такая современная технология как фотодинамическая терапия (ФДТ), которая основана на введении фотосенсибилизатора с последующим облучением светом определенной длины волны [5], что сопровождается образованием цитотоксических веществ, прежде всего синглетного кислорода и других активных радикалов, специфически разрушающих неопластические клетки [6].

Многочисленные преимущества ФДТ такие как, минимальная токсичность окружающих здоровых тканей в связи с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли, отсутствие лимитирующих доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры, удобство применения при множественном характере поражения и лучшие косметические результаты вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов, допустимость комбинирования с другими методами терапии и возможность реализации органосохраняющих методов лечения делают ФДТ ценной терапевтической опцией [7].

ФДТ требует наличия трех основных компонентов: фотосенсибилизатора, источника света и кислорода, и, соответственно, стремительное развитие фотодинамической терапии связано с синтезом и внедрением в клиническую практику одного из составляющих данной технологии – фотосенсибилизаторов различных поколений.

В настоящее время в клинической практике применяется целый ряд фотосенсибилизаторов, различающихся физико-химическими, фармацевтическими и фармакологическими характеристиками, а также коммерческой стоимостью.

Основными официально разрешенными к клиническому применению в различных странах мира фотосенсибилизаторами являются: 5-аминолевули-

новая кислота (5-ALA, Левулан; DUSA Pharmaceuticals Inc., Вильмингтон), метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (Метвикс, Photocure ASA, Норвегия), гидроксид алюминия трисульфоталацианин (Фотосенс<sup>®</sup>, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), мезо-тетрагидроксифинилхлорин (МТГФХ, темопорфин, Фоскан; Biolitec Pharma Ltd., Dublin, Ireland), дигематопорфирин (Photogem, Россия), Д-метилглукामीновая соль хлорина Е6 (Фотодитазин, ООО «БЕТА-ГРАНД», г. Москва, Россия), молекулярный комплекс хлорина е6 с низкомолекулярным поливинилпирролидоном (Фотолон, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) и тринатриевая соль хлорина Е<sub>6</sub> (Фоторан Е6, ООО «РАНФАРМА», г. Москва, Россия) [8].

В последние 15–20 лет в России производные хлоринов являются наиболее используемыми фотосенсибилизаторами для проведения ФДТ, т.к. данные препараты обладают рядом преимуществ таких как: быстрое и избирательное накопление в опухолевой ткани, высокая лечебная и диагностическая эффективность, практически полное выведение препарата в течение 2–3-х суток из крови, короткий период повышенной кожной фототоксичности, хорошая растворимость в воде и высокая стабильность в течение срока хранения [9; 10], а также возможность одновременного проведения флуоресцентной диагностики.

По данным литературы, проведение ФДТ с ФС хлоринового ряда демонстрирует высокую эффективность при лечении злокачественных новообразований различных локализаций [11].

Так, в одном из исследований при ФДТ с ФС Фотодитазин у 108 больных немеланомным раком кожи, локализованным на коже головы, полная регрессия (ПР) составила 89,8 % (при БКРК – 92,7 %), частичная регрессия (ЧР) – 9,3 %, без эффекта (БЭ) – 0,9 %, а в отдаленном периоде наблюдения диагностированы рецидивы заболевания в 11,1–11,3 % в зависимости от локализации новообразования [12].

По данным, опубликованным Странадко Е. Ф. в 2019 г. ФДТ с хлоринами позволила получить полную резорбцию новообразований критических анатомических локализаций (периорбитальная область, кожа век, ушная раковина, наружный слуховой проход) у 94,7 % больных раком кожи [13].

Еще в одном исследовании, которое включало 397 больных БКРК, ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда продемонстрирована возможность достижения полного ответа у 85 % пациентов с 10,4 % рецидивов при сроке наблюдения от 6 до 53 мес. с медианой 28 мес. Ответ опухоли и частота рецидивов зависели от диаметра и толщины образования, а также от параметров флуоресценции (флуоресцентной контрастности и выгорания фотосенсибилизатора в процессе ФДТ) [7].

В МНИОИ им. П. А. Герцена проведенный анализ эффективности ФДТ у 538 больных базальноклеточным раком кожи стадии T<sub>1-2</sub> N0M0 и поверхностным рецидивным раком показал следующее: полная регрессия опухоли у больных раком стадии T<sub>1</sub> N0M0 зарегистрирована в 100 % наблюдений, стадии T<sub>2</sub> N0M0 – в 91 %, у больных с поверхностным рецидивом – в 96 %. Период наблюдения за больными составил от 1 до 12 лет. Рецидив в сроки от 1 года до 3 лет диагностирован у 4 % больных, для лечения рецидива всем больным были выполнены повторные курсы ФДТ с полным эффектом [14].

Белорусские коллеги продемонстрировали непосредственные и отдаленные результаты лечения 130 пациентов базальноклеточным раком кожи I стадии (T<sub>1</sub> N0M0) методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон: 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 [15].

Результаты практического применения ФДТ с ФС фотолон в МРНЦ им. А. Ф. Цыба так же регулярно освещаются в научных публикациях [16–20].

Однако, данные по клиническим результатам применения ФДТ с ФС Фоторан Е6 – отечественным представителем ФС хлоринового ряда, который зарегистрирован к применению в РФ с 13.06.2018 г. не представлены в научной литературе.

**Цель исследования:** оценка лечебной эффективности хлорин Е6-ФДТ с фотосенсибилизаторами фотодитазин, фотолон и фоторан у больных базальноклеточным раком кожи раком кожи.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patient groups

	1 группа фотодитазин / 1 group photoditazin	2 группа фотолон / 2 group photolon	3 группа фоторан / 3 group photoran
Число больных, абс. / Number of patients, abs.	72	281	179
Мужчины, абс., % / Male, abs., %	30 / 41,7 %	138 / 49,1 %	81 / 45,3 %
Женщины, абс., % / Female, abs., %	42 / 58,3 %	143 / 50,9 %	98 / 54,7 %
Клиническая форма / Clinical characteristics			
Первичный рак, абс., % / Primary carcinoma, abs., %	42 / 58,3 %	156 / 55,5 %	122 / 68,2 %
Рецидивный рак, абс., % / Recurrent carcinoma, abs., %	30 / 41,7 %	125 / 44,5 %	57 / 31,8 %
Размеры опухолевого очага / Size of tumor			
Первичный рак / Primary carcinoma			
	Фотодитазин / Photoditazin (n = 42)	Фотолон / Photolon (n = 156)	Фоторан / Photoran (n = 122)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	20 / 47,6 %	88 / 56,4 %	75 / 61,4 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	14 / 33,3 %	54 / 34,6 %	37 / 30,3 %
Более 4,0 см / More than 4.0 cm	8 / 19,1 %	14 / 9,0 %	10 / 8,3 %
Рецидивный рак / Recurrent carcinoma			
	Фотодитазин / Photoditazin (n = 30)	Фотолон / Photolon (n = 125)	Фоторан / Photoran (n = 57)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	9 / 30,0 %	57 / 45,6 %	39 / 68,4 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	17 / 56,7 %	44 / 35,2 %	12 / 21,1 %
Более 4,0 см / More than 4.0 cm	4 / 13,3 %	24 / 19,2 %	6 / 10,5 %

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе фотодинамической диагностики и терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба хлорин Е6-ФДТ была проведена 532 больным базальноклеточным раком кожи раком, в возрасте от 28 до 93 лет в период с 2000 по 2019 гг.

В зависимости от применяемого фотосенсибилизатора больные были разделены на три клинические группы. Первой группе больных была проведена ФДТ с ФС фотодитазин (72 человека), второй группе – ФДТ с ФС фотолон (281 пациент) и третьей группе, состоящей из 179 пациентов, выполнена ФДТ с ФС фоторан.

Распределение в группах по полу, возрасту, клиническим особенностям представлено в таблице 1.

Во всех группах была высока доля (от 31,8 % до 44,5 %) пациентов, которым ФДТ была проведена по поводу рецидивов после хирургического лечения, лучевой терапии, крио-, электро-, лазерокоагуляций или комбинированных и/или неоднократных способов лечения.

Регионарное и отдаленное метастазирование не было выявлено ни в одном случае.

Распределение по локализации опухолевых очагов у пациентов в исследуемых группах представлено в таблице 2.

Во всех группах в подавляющем числе случаев опухоли имели так называемую «неудобную» локализацию (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода), что традиционно представляет трудности для хирургического и/или лучевого лечения.

ФДТ проводилась после предварительного внутривенного введения раствора фотосенсибилизатора, информированное согласие, на введение которого, были даны всеми пациентами.

Препарат *фотодитазин* (Д-метилглюкоминовая соль хлорина Е6, ООО «ВЕТА-ГРАНД», г. Москва, Россия, регистрационное удостоверение № ЛС-001246 от 18.05.2012 г.) применяли в дозе 0,6–1,9 мг/кг массы тела больного.

Во 2-й группе для проведения ФДТ использовали инъекционную форму ФС *фотолон* (комплекс тринатриевой соли хлорина Е<sub>6</sub> и низкомолекулярного

**Таблица 2. Распределение больных по локализации опухолевых очагов**  
**Table 2. Distribution of patients by localization of tumors**

№ п/п / No. p/p	Локализация опухолей / Localization of tumors	Фотосенсибилизатор / Photosensitizer					
		Фотолон (кол-во больных) / Photolon (number of patients)		Фотодитазин (кол-во больных) / Photoditazin (number of patients)		Фоторан (кол-во больных) / Photoran (number of patients)	
			%		%		%
Область лица / Facial area:							
1.	Щечная и скуловая обл. / Buccal and zygomatic region	42	14,9	8	11,1	20	11,2
	Лобная и височная области / Forehead and the temple	32	11,4	11	15,2	26	14,5
	Нос и носогубные складки / Nase and nasolabial folds	57	20,5	14	19,4	41	22,9
	Параорбитальная область / Paraorbital region	60	21,4	21	29,2	31	17,3
	Подбородочная область / Mental area	1	0,4	1	1,3	1	0,5
2.	Волосистая часть головы / Scalp	21	7,5	5	6,9	13	7,2
3.	Ушная раковина, заушная область, наружный слуховой проход / The auricle and external auditory canal	26	9,3	6	8,3	21	11,7
4.	Туловище / Body	42	14,9	6	8,3	26	14,5
Всего / In total		281		72		179	

медицинского поливинилпирролидона, РУП «Белмед-препараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012 г.), препарат применяли в дозе 0,6–2,5 мг/кг массы тела больного.

ФС *фоторан* (тринатриевая соль хлорина Е6, ООО «РАНФАРМА», г. Москва, Россия, регистрационное удостоверение ЛП-004885 от 13.06.2018 г.) был использован в дозах 0,6–2,0 мг/кг в 3-й группе.

Рассчитанные дозы ФС растворяли в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин.

После введения ФС пациенты соблюдали световой режим в течение 2–3 суток и случаев проявлений кожной фототоксичности зарегистрировано не было.

Распределение используемых доз фотосенсибилизаторов отображено в таблице 3.

Таким образом, наиболее часто ФС фотодитазин был использован в дозе 0,5–1,0 мг/кг, а ФС фотолон и фоторан – в дозах 1,1–1,6 мг/кг.

Сеанс локального облучения опухолевых очагов проводили через 1,5–2 часа после введения ФС фотодитазин и 3 часа после введения фотосенсибилизаторов фотолон и фоторан на лазерных аппаратах «Аткус-2» (662 нм) и «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200–500 мВт/см<sup>2</sup>.

К опухолям подводилась дистанционно световая энергия в дозе 100–300–600 Дж/см<sup>2</sup> в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей с помощью моноволоконных кварцевых световодов с микролинзой, что позволяло более целенаправленно подводить лазерный свет и свести к минимуму облучение окружающих тканей [17]. Облучение опухолей, расположенных параорбитально, проводилось с использованием специальных приспособлений для защиты глазного яблока от нежелательного действия лазерного света [20].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов после инфузии ФС фотодитазин, фотолон и фоторан в различных дозах не было отмечено гематологической и/или гепато-, нефротоксичности. Пациенты соблюдали световой режим (солнезащитные очки, палата с затемненными окнами) в течении 3-х суток, явлений кожной токсичности отмечено не было.

При ФДТ не зависимо от используемого ФС отмечались стандартные признаки фотохимических реакций,

**Таблица 3. Дозы фотосенсибилизаторов, используемых при ФДТ**  
**Table 3. Doses of photosensitizers used in PDT**

ФС / PhS	Всего / In total	Доза ФС, мг/кг / Dose of photosensitizer, mg/kg					
		2,5–2,0	1,9–1,7	1,6–1,4	1,3–1,1	1,0–0,8	0,7–0,5
Кол-во пациентов,% / Number of patients,%							
Фотодитазин / Photoditazin	72	0	0	3 / 4,2	3 / 4,2	34 / 47,2	32 / 44,4
Фотолон / Photolon	281	38 / 13,5	15 / 5,3	78 / 27,8	105 / 37,4	35 / 12,5	10 / 3,6
Фоторан / Photoran	179	2 / 1,1	15 / 8,4	59 / 33,0	73 / 40,8	27 / 15,1	3 / 1,7

**Таблица 4. Частота рецидивов после ФДТ с различными фотосенсибилизаторами**  
**Table 4. Relapse rate after PDT with different photosensitizers**

Характеристика опухолевого процесса / Characteristic neoplastic process	Рецидивы, абс., % / Relapses, abs., %		
	Фотодитазин / Photoditazin (n = 72)	Фотолон / Photolon (n = 281)	Фоторан / Photoran (n = 179)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	2 / 6,7 %	14 / 9,7 %	6 / 5,3 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	7 / 22,6 %	18 / 18,4 %	6 / 12,2 %
Более 4,0 см / Above 4.0 cm	5 / 41,7 %	21 / 55,3 %	7 / 43,8 %
Всего / In total	14 / 19,4 %	53 / 18,9 %	19 / 10,6 %

протекающих в опухолях: гиперемия в зоне облучения, побледнение кожных покровов над и вокруг опухоли, формирующиеся за счет нарушения кровообращения, точечные геморрагии, отек тканей [20]. При использовании препарата Фотодитазин стаз

крови отмечался через 3–12 часов после сеанса, а при использовании препаратов Фотолон, Фоторан – непосредственно сразу после окончания сеанса. На 2-е сутки при использовании всех ФС отмечались признаки некроза опухоли, отек окружающих тканей

**Таблица 5. Данные об эффективности ФДТ первичного базальноклеточного рака кожи**  
**Table 5. Data on the effectiveness of PDT in primary basal cell skin cancer**

Характеристика опухолевого процесса / Neoplastic process features	Фотосенсибилизатор / Photosensitizer					
	Фотодитазин / Photoditazin		Фотолон / Photolon		Фоторан / Photoran	
	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов / (абс., %) Relapses (abs., %)	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов / (абс., %) Relapses (abs., %)	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов / (абс., %) Relapses (abs., %)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	20	1 / 5,0 %	88	2 / 2,3 %	75	1 / 1,3 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	14	1 / 7,1 %	54	6 / 11,1 %	37	3 / 8,1 %
Более 4,0 см / Above 4,0 cm	8	2 / 25,0 %	14	5 / 35,7 %	10	4 / 40,0 %
Всего / In total	42	4 / 9,5 %	156	13 / 8,3 %	122	8 / 6,6 %

**Таблица 6. Данные об эффективности ФДТ рецидивного базальноклеточного рака кожи**  
**Table 6. Data on the effectiveness of PDT in recurrent basal cell skin cancer**

Характеристика опухолевого процесса / Neoplastic process features	Фотосенсибилизатор / Photosensitizer					
	Фотодитазин / Photoditazin		Фотолон / Photolon		Фоторан / Photoran	
	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов, абс., % / Relapses, abs., %	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов, абс., % / Relapses, abs., %	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов, абс., % / Relapses, abs., %
До 2,0 см / Under 2.0 cm	9	1 / 11,1 %	57	12 / 21,1 %	39	5 / 12,8 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	17	6 / 35,3 %	44	12 / 27,3 %	12	3 / 25,0 %
Более 4,0 см / Above 4.0 cm	4	3 / 75,0 %	24	16 / 66,7 %	6	3 / 50,0 %
Всего / In total	30	10 / 33,3 %	125	40 / 32,0 %	57	11 / 19,3 %

**Таблица 7. Частота рецидивов после ФДТ**  
**Table 7. Relapse rate after PDT**

Характеристика опухолевого процесса / Neoplastic process features	Первичный базальноклеточный рак / Primary basal cell skin cancer		Рецидивный базальноклеточный рак кожи / Recurrent basal cell skin cancer	
	Всего / In total	Рецидивы, абс., % / Relapses, abs., %	Всего / In total	Рецидивы, абс., % / Relapses, abs., %
До 2,0 см / Under 2.0 cm	183	4 / 2,2 %	105	18 / 17,1 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	105	10 / 9,5 %	73	21 / 28,8 %

сохранялся 1–3 суток. Далее формировался струп, который отторгался через 2–4 недели с последующей эпителизацией тканей в течение 4–6 недель.

Длительность наблюдения за больными составила от 6 мес. до 5 лет (в среднем  $38 \pm 3,6$  мес.). Количество рецидивов, которые были диагностированы у пациентов во всех исследуемых группах, представлены в табл. 4, при этом достоверной зависимости процента рецидивов от применяемого фотосенсибилизатора не было установлено ( $p > 0,005$ ).

Детальный анализ случаев рецидива заболевания в зависимости от распространенности опухолевого процесса и от предшествующего лечения представлен в таблицах ниже (табл. 5, 6).

При анализе полученных данных, установлено, что процент рецидивов был минимальным при использовании всех ФС у пациентов, которым ФДТ проводилась по поводу впервые установленного БКРК до 2,0 см в наибольшем измерении, и составил 5,0 % при использовании ФС фотодитазин, 2,3 % при использовании ФС Фотолон и 1,3 % при использовании ФС фоторан. При распространенности процесса от 2,0 см до 4,0 см процент рецидивов увеличился и составил соответственно 7,1 %, 11,1 % и 8,1 %.

При ФДТ местно-распространенных новообразований (более 4,0 см) в исследуемых группах у 25,0 %, 35,7 % и 40,0 % соответственно развились рецидивы заболевания, которые, в большинстве случаев были краевые и/или ограниченных размеров. Проведение последующих процедур ФДТ в таких ситуациях позволяло достичь полной регрессии или стабилизации процесса, т.е., ФДТ была вариантом паллиативной помощи больным с рецидивирующим течением заболевания.

Не менее важна и актуальна оценка эффективности фотодинамической терапии при лечении так называемых рецидивных опухолей кожи, так как многие методики лечения, например, такие как, лучевая терапия, нельзя использовать повторно из-за развития необратимых побочных реакций или неудовлетворительных косметических результатов, а также риска развития индуцированных лучевой терапией опухолей [21].

В табл. 6 представлены результаты лечения рецидивных злокачественных образований кожи при ФДТ с использованием производных хлорина Е6 в зависимости от распространенности процесса.

Прослеживается аналогичная тенденция: при размерах опухолевых очагов до 2,0 см процент повторных рецидивов меньше и составляет 11,1 %, 21,1 % и 12,8 %. При лечении новообразований более 2,0 см до 4,0 см результаты оказались следующие: 35,3 %, 27,3 % и 25,0 % рецидивов в зависимости от применяемого ФС.

Таким образом, полученные в исследовании данные показали, что результаты лечения методом хло-

рин Е6-ФДТ зависят от распространенности (стадии) заболевания и наличия или отсутствия предшествующего лечения (табл. 7).

Процент рецидивов был достоверно ниже при использовании всех ФС у пациентов, которым ФДТ проводилась по поводу впервые установленного БКРК начальных стадий (новообразования до 2,0 см) и составил 2,2 % (4 пациента из 183), а при распространенности процесса более 2,0 см и до 4,0 см было диагностировано 9,5 % рецидивов (10 из 105 больных) ( $\chi^2 = 7,34$ ;  $p < 0,007$ ).

В результатах лечения рецидивных злокачественных образований кожи методом ФДТ с использованием производных хлорина Е6 при размерах опухолевых очагов до 2,0 см процент повторных рецидивов также был меньше и составил 17,1 % (18 из 105 больных), чем при лечении новообразований более 2,0 см и до 4,0 см, где этот процент составил 28,8 % (21 из 73 пациентов) ( $\chi^2 = 3,4$ ;  $p < 0,065$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что хлорин Е6-ФДТ – эффективный метод лечения первичного и рецидивного БКРК в самостоятельном варианте.

Результаты лечения методом хлорин Е6-ФДТ зависят от ряда факторов, в том числе от распространенности (стадии) заболевания и наличия или отсутствия предшествующего лечения, т.е. чем больше стадия распространения заболевания, тем достоверно чаще (в 2,2 % против 9,5 %) наступает рецидив заболевания, а лечение рецидивных новообразований в большем проценте случаев (17,1 % против 28,8 %) сопровождается повторным рецидивированием.

При ФДТ нет необходимости в анестезиологическом пособии, что является приоритетным преимуществом при лечении соматически ослабленных больных. Более того, при неблагоприятной локализации базальноклеточного рака кожи и в ситуациях, когда возможности традиционных методов ограничены, ФДТ благодаря своим преимуществам становится альтернативным методом лечения этой категории пациентов.

Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда (фотодитазин, фотолон, фоторан) обладают высокой фотодинамической активностью и терапевтической эффективностью, не имеют гематологической, нефро- и гепатотоксичности, быстро выводятся из организма и, благодаря высокому клиренсу, не вызывают длительной фотосенсибилизации, что полностью решает проблему длительной кожной фототоксичности, являющейся основным недостатком при применении ФС других классов, таких как фталоцианины или гематопорфирины.

## Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020, 252 с.
2. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):303–317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
3. Castrisio G, Lewandowski R. Narrative review of the epidemiology/biology of basal cell carcinoma: a need for public health consensus. *ANZ J Surg.* 2021 Jun;91(6):1098–1103. <https://doi.org/10.1111/ans.16522>
4. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 30;111(22):389–395. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389>
5. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011 Aug;61(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
6. Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 May;3(5):380–387. <https://doi.org/10.1038/nrc1071>
7. Гамаюнов С.В., Корчагина К.С. Локальные методы терапии базально-клеточного рака кожи. Эффективная фармакотерапия. 2016;(39):74–83.
8. Трухачева Т. В., Шляхтин С. В., Исаков Г. А., Истомин Ю. П. Фотолон – новое средство для фотодинамической терапии. Минск, РУП «Белмедпрепараты». 2009, 64 с.
9. Шляхтин С.В., Трухачева Т.В., Исаков Г.А., Федорук С.Л., Семак И.В. Фармакокинетика и биодоступность фотосенсибилизатора фотолон (экспериментальное исследование). Вестник БГУ. Серия 2: Химия. Биология. География. 2011;(1):62–68.
10. Чан Тхи Хай Иен, Раменская Г. В., Оборотова Н. А. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей. Российский биотерапевтический журнал. 2009;8(4):99–105.
11. Титов К. С., Красноруцкий А. В., Нагаева М. В. Нехирургические методы лечения базально-клеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(1):13–17. <https://doi.org/10.17116/klinderma2019180113>
12. Волгин В. Н., Странадко Е. Ф., Кагоянц Р. В. Результаты лечения различных морфологических типов рака кожи ЛОР-органов методом фотодинамической терапии. Саратовский научно-медицинский журнал 2014;10(3):555–558.
13. Странадко Е. Ф., Рябов М. В., Дуванский В. А. Фотодинамическая терапия в лечении рака кожи критических анатомических локализаций. Вестник последипломного медицинского образования. 2019;(1):118–121.
14. Филоненко Е. В. Физические методы в лечении больных раком кожи. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;(2(8)):100–105.
15. Церковский Д. А., Мазуренко А. Н., Петровская Н. А., Артемьева Т. П. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон. *Biomedical Photonics.* 2017;6(1):12–19. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-1-12-19>
16. Каплан М. А., Капинус В. Н., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Шубина А. М., Боргуль О. В. и др. Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;3(1):8–14.
17. Капинус В. Н., Каплан М. А., Сокол Н. И., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Каприн А. Д. и др. Предикторы рецидивов базальноклеточного рака кожи после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон. Лазерная медицина. 2019;23(4):28–37. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2019-23-4-28-37>
18. Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи головы и шеи с дополнительным внутритканевым лазерным облучением. *Biomedical Photonics.* 2017;6(4):20–26. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-20-26>
19. Капинус В. Н., Каплан М. А., Спиченкова И. С., Ярославцева-Исаева Е. В., Шубина А. М., Горанская Е. В. Возможности фотодинамической терапии при лечении рецидивов базально-клеточного рака кожи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013;2(4):40–44.
20. Капинус В. Н., Каплан М. А. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика базально-клеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2011;9(2):48–52.
21. Braunstein S, Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol.* 2013;3:73. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00073>

## References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of FSBI "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2020, 252 p. (In Russ.).

2. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):303–317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
3. Castrisio G, Lewandowski R. Narrative review of the epidemiology/biology of basal cell carcinoma: a need for public health consensus. *ANZ J Surg.* 2021 Jun;91(6):1098–1103. <https://doi.org/10.1111/ans.16522>
4. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 30;111(22):389–395. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389>
5. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011 Aug;61(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
6. Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 May;3(5):380–387. <https://doi.org/10.1038/nrc1071>
7. Gamayunov SV, Korchagina KS. Local therapeutic methods for basal cell carcinoma. *Effective Pharmacotherapy.* 2016;(39):74–83.
8. Trukhacheva TV, Shlyakhtin SV, Isakov GA, Istomin YuP. Photolon is a new tool for photodynamic therapy. *Minsk, RUE "Belmed-preparaty".* 2009, 64 p.
9. Shlyakhtin SV, Trukhacheva TV, Isakov GA, Fedoruk SL, Semak IV. Pharmacokinetics and bioavailability of photolon photosensitizer (experimental study). *Bulletin of BSU. Series 2: Chemistry. Biology. Geography.* 2011;(1):62–68.
10. Chan Thi Hai Yen, Ramenskaya GV, Oborotova NA. Chlorin derivatives in cancer photodynamic therapy. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2009;8(4):99–105.
11. Titov KS, Krasnorutskiy AV, Nagaeva MV. Non-surgical treatment of basal cell skin cancer. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18(1):13–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801113>
12. Volgin VN, Stranadko EF, Kagoyants RV. Results of treatment of various morphological types of skin cancer of ENT organs by photodynamic therapy. *Saratov Journal of Medical Science* 2014;10(3):555–558. (In Russ.).
13. Stranadko EPh, Riabov MV, Duvansky VA. Photodynamic therapy in the treatment of critical localizations of skin cancer. *Bulletin of postgraduate medical education.* 2019;(1):118–121. (In Russ.).
14. Filonenko EV. Physical methods in the treatment of skin cancer patients. *Medical Technologies. Evaluation and Selection.* 2012;(2(8)):100–105. (In Russ.).
15. Tzerkovsky DA, Mazurenko AN, Petrovskaya NA, Artemyeva TP. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for basal cell carcinoma. *Biomedical Photonics.* 2017;6(1):12–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-1-12-19>
16. Kaplan MA, Kapinus VN, Yaroslavtseva-Isayeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul OV, et al. Photodynamic therapy: development of methods and clinical applications in FSI MRRC MOH. *Photodynamic Therapy and Photodyagnosis.* 2014;3(1):8–15. (In Russ.).
17. Kapinus VN, Kaplan MA, Sokol NI, Yaroslavtseva-Isayeva EV, Spichenkova IS, Kaprin AD, et al. Predictors of basal cell skin cancer recurrences after photodynamic therapy with Photolon photosensitizer. *Laser Medicine.* 2019;23(4):28–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2019-23-4-28-37>
18. Kapinus VN, Kaplan MA, Yaroslavtseva-Isayeva EV, Spichenkova IS. Photodynamic therapy for head and neck basal cell skin cancer with additional interstitial laser irradiation. *Biomedical Photonics.* 2017;6(4):20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-20-26>
19. Kapinus VN, Kaplan MA, Spichenkova IS, Yaroslavtseva-Isayeva EV, Shubina AM, Goranskaia EV. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of recurrent basal cell carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2013;2(4):40–44. (In Russ.).
20. Kapinus VN, Kaplan MA. Photodynamic therapy and fluorescent diagnostics of skin basal cell carcinoma. *Clinical dermatology and Venereology.* 2011;9(2):48–52. (In Russ.).
21. Braunstein S, Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol.* 2013;3:73. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00073>

#### Информация об авторах:

Капинус Виктория Николаевна ✉ – к.м.н., старший научный сотрудник, врач отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>, SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539, Scopus Author ID: 57201720495

Каплан Михаил Александрович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 9909-9583, AuthorID: 94999

Ярославцева-Исаева Елена Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-0289>, SPIN: 6691-8332, AuthorID: 489982

Спиченкова Ирина Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 1505-8168, AuthorID: 441955

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

**Information about authors:**

Viktoriya N. Kapinus ✉ – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>, SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539, Scopus Author ID: 57201720495

Mikhail A. Kaplan – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 9909-9583, AuthorID: 94999

Elena V. Yaroslavtseva-Isayeva – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-0289>, SPIN: 6691-8332, AuthorID: 489982

Irina S. Spichenkova – Cand. Sci. (Med.), research fellow at the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 1505-8168, AuthorID: 441955

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation, general manager National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

**Вклад авторов:**

Капинус В. Н. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, проведение сеансов ФДТ, написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Каплан М. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Ярославцева-Исаева Е. В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, техническое редактирование, проведение сеансов ФДТ;

Спиченкова И. С. – техническое редактирование, проведение сеансов ФДТ;

Иванов С. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

**Authors contribution:**

Kapinus V. N. – research concept and design, material processing, data analysis and interpretation, conducting the PDT sessions, text writing, bibliography design, illustration preparation;

Kaplan M. A. – concept and design of research, scientific editing;

Yaroslavtseva-Isayeva E. V. – concept and design of research, scientific editing, technical editing, conducting PDT sessions;

Spichenkova I. S. – technical editing, conducting the PDT sessions;

Ivanov S. A. – concept and design of the research, scientific editing.