

Применение метиламинолевулината в фотодинамической терапии больных с базальноклеточным раком кожи

А.А. Кубанов, И.Н. Кондрахина, Н.В. Грибанов

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Проанализированы результаты исследований эффективности, частоты рецидивирования и эстетических последствий применения 5-аминолевулиновой кислоты и метиламинолевулината в фотодинамической терапии больных с базальноклеточным раком кожи.

Ключевые слова: **фотодинамическая терапия, 5-аминолевулиновая кислота, метиламинолевулинат, базальноклеточный рак кожи.**

Контактная информация: gribanov@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 32—40.

Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of basal cell carcinoma

A.A. Kubanov, I.N. Kondrakhina, N.V. Gribanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article presents the results of the studies on the effectiveness of treatment basal cell carcinoma of the skin with photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and methyl aminolevulinate. The results of the comparing trials between photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and different other treatment modalities are presented.

Key words: **photodynamic therapy, 5-aminolevulinic acid, methyl aminolevulinate, basal cell carcinoma.**

Corresponding author: gribanov@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 1: 32—40.

■ Изучение и разработка современных высокотехнологических способов лечения пациентов с онкологическими заболеваниями имеет крайне высокое значение в современной медицине. По данным ВОЗ, за период 1999—2020 гг. заболеваемость и смертность от онкопатологий во всем мире возрастает в 2 раза [1]. Одной из наиболее распространенных локализаций в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России является кожа (12,4%) [2]. Особую актуальность представляют немеланоцитарные новообразования кожи, ежегодный рост уровня заболеваемости которыми достигает 3—8% в год [3].

В структуре злокачественных опухолей кожи до 70—90% приходится на долю базальноклеточного рака кожи [4—6]. Данное заболевание характеризуется местноинвазивным, деструктирующим ростом, приводящим к существенным эстетическим и функциональным нарушениям [6, 7]. Частота метастазирования относительно невелика и варьирует от 0,0028 до 0,55% [8]. В мировой литературе описывается около 300 гистологически подтвержденных случаев отдаленного метастазирования базальноклеточного рака кожи [9]. В последнее десятилетие отмечается тенденция увеличения частоты развития множественных базалиом, в том числе как проявления генетических синдромов, в частности синдрома Горлина — Гольтца и пигментной ксеродермы [10].

Выделяют следующие формы базальноклеточного рака кожи [11, 12]:

- поверхностная;
- нодулярная;
- пигментная;
- язвенная;
- кистозная;
- фиброзирующая (склеродермоподобная);
- базосквамозная (метатипический рак);
- фиброзпителиома Пинкуса.

Узловая, поверхностная и язвенная формы базальноклеточного рака кожи являются наиболее распространенными [12, 13]. Выделяется рецидивное течение базальноклеточного рака кожи после проведенного лечения. По данным разных авторов, повторное развитие базальноклеточного рака кожи на месте его удаления отмечается в 1—39% случаев [6, 14, 15]. Наиболее высокий риск рецидивирования при опухолях размером более 6 мм с локализацией на коже век, бровей, носа, губ, подбородка, периаурикулярной зоны, гениталий, кистей рук, околоногтевого пространства, лодыжек, стоп и ореолы соска [16].

Преимущественная локализация базальноклеточного рака отмечается на коже открытых участков тела, в частности в 83,3% случаев в области головы, из них в 96,48% развивается на коже лица [10, 17]. В этой связи важным аспектом выбора тактики ведения пациента является минимизация нежелательных эстетических и функциональных последствий лечения.

Выбор оптимальной методики удаления опухоли зависит от клинико-морфологической характеристики опухоли, ее локализации, количества и размера очагов, глубины пораженной ткани, возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. На современном этапе для лечения немеланоцитарных опухолей кожи применяют различные методы, большинство которых направлено на ликвидацию патологического очага: хирургическое иссечение с интра- и постоперационным гистологическим контролем, кюретаж с применением электрохирургических методик, химиодеструкция, лучевая терапия, крио- и лазеродеструкция, топические цитостатические препараты, фотодинамическая терапия, а также комбинации различных методов [12, 17].

Хирургическое лечение базальноклеточного рака кожи заключается в иссечении патологического очага с захватом окружающей видимо здоровой ткани и считается «золотым стандартом» в лечении базальноклеточного рака кожи. По данным F. Bath-Hextall и соавт., эффективность хирургического иссечения базальноклеточной опухоли напрямую зависит от клинической формы и размера патологического очага и установленной границы и объема проводимого иссечения [17].

По данным различных исследований, неполная резекция первичных очагов базальноклеточного рака кожи достигает частоты 8—10,4% [18, 19]. Рецидивирование опухоли в течение 5 лет отмечается в 26% случаев [20].

Учитывая подавляюще преимущественную локализацию опухоли в области головы и шеи, хирургическое иссечение часто приводит к нежелательным эстетическим и функциональным последствиям, снижающим качество жизни пациента [21].

Более эффективным считается метод микрографического иссечения по Мохсу (Mohs surgery) с интраоперационным контролем иссекаемой ткани. Такой метод позволяет максимально сохранить интактную ткань при полном иссечении патологического очага. Частота рецидивирования первичных опухолей в течение 5 лет при данном методе иссечения составляет 2,4% [22, 23].

Электрокоагуляция и кюретаж являются одними из наиболее часто применяемых методов лечения первичных узловых и поверхностных форм базальноклеточного рака с очагами размером до 1,5 см в диаметре. Анализ отдаленных результатов удаления базальноклеточного рака кожи электрохирургическим методом показал возникновение рецидивов опухоли в 19% случаев при локализации на коже носа, периорбитальной, носогубной зоны и лба [24]. Основным побочным эффектом при электрохирургическом удалении базальноклеточного рака кожи является образование гипертрофических гипопигментированных рубцов. Кроме того, метод малоэффективен при рецидивных опухолях [25, 26].

Лучевая терапия (син.: радиотерапия) является эффективным методом лечения базальноклеточного рака кожи в случаях агрессивных, быстрорастущих опухолей с признаками инвазии в подкожную жировую и периневральную ткань, а также в комбинации с хирургическим удалением в случаях гистологического обнаружения опухолевых клеток и комплексов в краях иссеченного очага [27, 28].

Частота рецидивирования первичной опухоли в течение 5 лет после лучевой терапии составляет 7,4% [28], повторное рецидивирование при лечении вновь прогрессирующих форм базальноклеточного рака кожи достигает 48% [29, 30]. Наиболее частые побочные явления лучевой терапии — атрофия кожи, образование лучевых ожогов с формированием грубой рубцовой ткани, локальное истончение и ломкость сосудов [31, 32].

J. Petit и соавт. проводили субъективное и объективное сравнение эстетических последствий хирургического иссечения и лучевой терапии базальноклеточного рака, локализованного на коже лица, спустя 4 года после лечения. 87% пациентов и 79% врачей-дерматовенерологов оценили косметический результат хирургического иссечения как хороший или приемлемый, в то время как при лучевой терапии такую оценку дали 79% пациентов и всего 40% врачей-дерматологов [33].

Криохирургия с применением жидкого азота используется для лечения главным образом небольших очагов узловой формы базальноклеточного рака. Как правило, применяется 2 и более сеанса с экспозицией от 30 до 180 с [34]. По разным данным, частота рецидивирования базальноклеточного рака кожи в течение 5 лет после криодеструкции составляет от 4 до 20% при лечении первичных опухолей [35, 36]. Объективная оценка косметических последствий криодеструкции первичного поверхностного и узлового базальноклеточного рака с очагами до 2 см в диаметре по 10-балльной шкале составила 7,58 балла [37].

Описанные методики лечения базальноклеточного рака кожи имеют как свои определенные преимущества, так и существенные недостатки. В течение последних десятилетий ведется активное изучение эффективности применения фотодинамической терапии в лечении базальноклеточного рака кожи. К преимуществам фотодинамической терапии относят селективное действие на опухолевую ткань, возможность многократного повторения процедуры в одной анатомической локализации и хороший косметический и функциональный результат [38].

Механизм фотодинамической терапии обусловлен взаимодействием трех компонентов: световой энергии, фотосенсибилизатора и молекулярного кислорода. Фотосенсибилизатор представляет собой химическое вещество, молекулы которого способны абсорбировать энергию видимого света и переносить

ее на молекулы свободного кислорода, расположенного в клетках и тканях. Полученная синглетная форма кислорода является высокореактивным окисляющим агентом, запускающим каскад реакций, результатом которых является локальное разрушение компонентов клеток-мишеней, некроз и апоптоз опухолевой ткани [39].

Фотодинамическая терапия различается по составу применяемого фотосенсибилизирующего вещества, по способу внедрения препарата в ткани-мишени и по применяемому при проведении процедуры источнику световой энергии.

Наиболее распространенными в нашей стране фотосенсибилизаторами, применяемыми для лечения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, диссеминированных метастазов меланомы, рака молочной железы, рака слизистых оболочек и предраковых заболеваний шейки матки, являются производные гематопорфирина, фталоцианинов, а также хлорина E6: радахлорин, фотодитазин и фотолон [40].

Различаются способы доставки активного вещества в ткани-мишени. Применяют системное и топическое введение фотосенсибилизатора. По данным Т.Е. Суховой и соавт. (2008), методика фотодинамической терапии с внутривенным введением фотосенсибилизатора эффективна в 98—100% наблюдений [40]. При системном введении фотосенсибилизатор накапливается в интактных тканях организма, обуславливая большую выраженность и продолжительность нежелательных фототоксических реакций [41, 42]. Современные фотосенсибилизирующие агенты главным образом применяются локально в виде кремов, пластырей и внутриочаговых инъекций.

Основными препаратами, применяемыми в фотодинамическом лечении пациентов с базальноклеточным раком кожи и актиническим кератозом в США и странах Европы, являются аминолевулиновая кислота и ее производные.

Препараты на основе аминолевулиновой кислоты объединены в группу прекурсоров протопорфиринов [43] и включают в себя 8-аминолевулиновую кислоту, 5-аминолевулиновую кислоту, а также метиловый, пропиловый и гексиловый эфиры 5-аминолевулиновой кислоты [44]. Небольшая молекулярная масса аминолевулиновой кислоты обуславливает ее способность проникать на большую глубину в сравнении с фотосенсибилизаторами предыдущего поколения [45], а применение липофильных эфиров аминолевулиновой кислоты (например, метиламинолевулината) улучшает проникновение через липидные слои клеточной мембраны и увеличивает туморотропность препарата. Низкая побочная фототоксичность этого препарата объясняется тем, что не вступившие в фотореакцию активные молекулы в течение 24—48 ч после процедуры инактивируются, трансформируясь в фотохимически пассивные соединения [46—48].

Непосредственным фотосенсибилизирующим агентом при проведении фотодинамической терапии с препаратами аминолевулиновой кислоты является протопорфирин IX, синтезируемый из молекул 5-аминолевулиновой кислоты. Последняя является органическим соединением — первичным компонентом синтеза порфиринов и корринов у животных и хлорофилла у растений. Биологическое значение аминолевулиновой кислоты заключается в ее непосредственном участии в синтезе порфириновых соединений (в частности, протопорфирина IX), образующих с двухвалентным железом простетические группы белков — гемы (рисунок).

Механизм избирательности накопления протопорфирина IX в тканях опухолей до конца не изучен. Отчасти это объясняется особенностями метаболизма раковых клеток. Как участники энергетического обмена порфириновые соединения синтезируются и расходуются в опухолевых клетках быстрее, чем в здоровой ткани. Раковые клетки, находясь в состоянии дефицита аминолевулиновой кислоты и порфиринов, более активно захватывают и аккумулируют эти вещества, поступающие экзогенным путем [48—50].

Важным моментом в проведении процедуры фотодинамической терапии является выбор источника световой энергии. Стандартных рекомендаций для применения определенных типов источников света, длины волны и мощности нет, однако в выборе излучателя необходимо руководствоваться такими параметрами, как глубина поражения кожи, тип фотосенсибилизатора, глубина проникновения световых потоков и т. д. Лампы, применяемые в фотодинамической

терапии с 5-аминолевулиновой кислотой, излучают световые волны, длины которых соответствуют пикам абсорбции порфириновых соединений (диапазон Сорет, Q-диазоны) [35].

Возможно применение световых фильтров, диодных ламп, IPL-источников, лазеров. Наиболее распространенными являются диодные лампы. Их преимущество заключается в генерировании светового потока узкого спектра с достаточной мощностью без перегрева тканей, а применение нескольких разнонаправленных светодиодов увеличивает площадь светового воздействия.

Диапазон Сорет (диапазон максимального поглощения) для протопорфирина IX приходится на волны, близкие к ультрафиолетовому излучению длиной 400—410 нм, соответствующие видимому синему свету. Применение ламп, генерирующих волны такой длины, затрудняется небольшой глубиной проникновения светового потока и быстрым рассеиванием и поглощением в окружающих тканях. Для протопорфирина IX существуют так называемые Q-диазоны, абсорбционная способность в которых несколько ниже, однако все равно является достаточной для фотоактивации. Длины волн, лежащих в Q-диапазонах, соответствуют интервалам 505—510, 540—545, 580—584 и 630—635 нм. Глубина проникновения светового потока, активирующего фотосенсибилизатор, прямо пропорциональна длине волн излучения, поэтому наиболее целесообразным считается применение ламп, излучающих свет с длиной 630—635 нм, соответствующей видимому красному излучению. В таком случае глубина ткани, которую достигает световой поток, может достигать до 5 мм [48, 51].

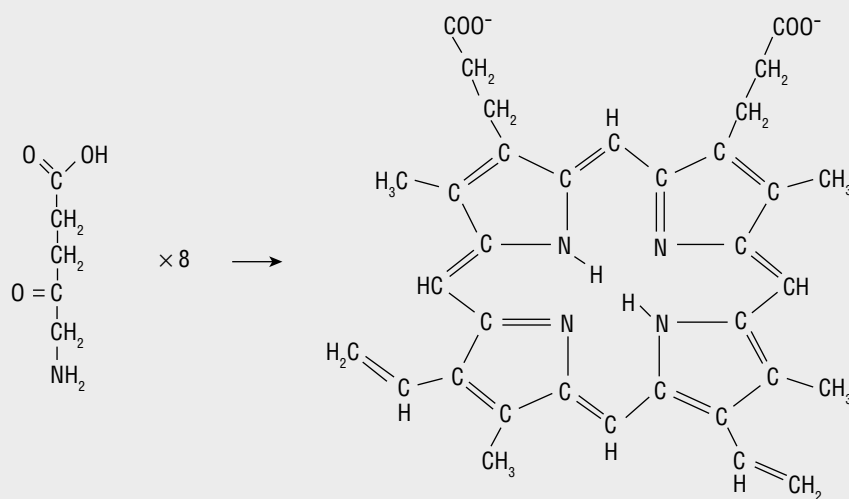


Рисунок. Восемь молекул аминолевулиновой кислоты трансформируются в протопорфирин IX в процессе биосинтеза гема

Эффективность 5-аминолевулиновой кислоты в фотодинамическом лечении поверхностной формы базальноклеточного рака была подтверждена J. Kennedy и соавт. в 1990 г. Полный регресс патологических очагов наблюдался в 79% случаев при локальном нанесении 20% раствора 5-аминолевулиновой кислоты с экспозицией от 3 до 6 ч и последующем облучении светом с длиной волны более 600 нм [52].

Позднее 5-аминолевулиновая кислота была использована для лечения 98 пациентов с поверхностной формой базальноклеточного рака кожи с наличием крупных и/или множественных очагов поражения. Полный регресс наблюдался в 89% случаев, что доказывало большую эффективность фотодинамической терапии с 5-аминолевулиновой кислотой в сравнении с другими методами лечения при наличии крупных и множественных очагов [53].

Полный регресс опухоли в 97% случаев был отмечен при лечении 87 пациентов с поверхностной формой базальноклеточного рака кожи с применением четырех последовательных процедур фотодинамической терапии с нанесением 5-аминолевулиновой кислоты с экспозицией 6 ч и последующим облучением тремя лампами в диапазоне волн от 570—720 нм. Частота рецидивирования опухоли в течение 55 нед. после лечения составила при этом 4,8% [54].

Проводилась сравнительная оценка результатов лечения поверхностной и узловой форм базальноклеточного рака кожи с применением криохирургического удаления и фотодинамической терапии с 5-аминолевулиновой кислотой. В обеих группах наблюдался 100% регресс опухолевых очагов, однако применение фотодинамической терапии сопровождалось меньшим количеством побочных эффектов и имело лучший эстетический результат. Клиническое рецидивирование базальноклеточного рака кожи в течение года после лечения отмечалось у 5% пациентов [55].

Отмечено, что фотодинамическая терапия с применением 5-аминолевулиновой кислоты не так эффективна в лечении узловой формы базальноклеточного рака кожи. В исследовании 826 случаев поверхностной формы и 208 случаев узловой формы базальноклеточного рака кожи без предварительной подготовки очага полного регресса опухоли удалось достичь в 87 и 53% случаев соответственно [56].

Проведено сравнение различных источников световой энергии, применяемых совместно с 5-аминолевулиновой кислотой. Применение лампы, излучающей волны длиной 540 ± 15 нм (зеленый спектральный диапазон), оказалось менее эффективным в сравнении с применением лампы, излучающей волны длиной 630 ± 15 нм (красный спектральный диапазон). Полный регресс опухоли наблюдался в 72 и 94% случаев соответственно [57].

Недостаточная эффективность фотодинамической терапии с использованием 5-аминолевулиновой кислоты в лечении узловой формы базальноклеточного рака кожи связана с небольшой глубиной проникновения и недостаточной абсорбцией фотосенсибилизатора в тканях-мишенях. Увеличение глубины проникновения препарата в ткань достигалось путем применения различных химических агентов: диметилсульфоксида, гликолевой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты и др.; изменения лекарственной формы и способа нанесения препарата: лосьон, гель, пленка и т. д.; путем физического воздействия с применением ионофореза, лазерных методик, микродермоабразии, ультразвукового излучения [58].

Существенного увеличения биодоступности протопорфирина IX удалось добиться путем присоединения к молекуле 5-аминолевулиновой кислоты алкильной группы и получения алкилэфиров аминолевулината, молекулы которых являются липофильными. Изменения в механизмах проникновения в ткани и клетки патологических очагов существенно увеличили глубину проникновения препарата, доказанную в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Наиболее распространенным эфиром 5-аминолевулиновой кислоты является крем метиламинолевулината в концентрации 160 мг, синтез которого значительно упростил проведение процедуры фотодинамической терапии и повысил ее эффективность [59, 60].

Исследования *in vitro* показали увеличение концентрации протопорфирина IX, индуцированное применением метиламинолевулината в культурах клетках животных и человека, по сравнению с применением 5-аминолевулиновой кислоты [61, 62]. При применении метиламинолевулината была отмечена большая селективность абсорбции протопорфирина IX клетками немеланоцитарных опухолей и предраковых эпителиальных процессов [63, 64]. В опытах на мышах была продемонстрирована существенно более быстрая нейтрализация и «выгорание» протопорфирина IX в случае применения метиламинолевулината. Возвращение уровня активных веществ к исходному значению до нанесения крема осуществлялось сразу после облучения некогерентным светом с длиной волны 570—670 нм с энергией 75 Дж/см² [63].

Оптимальным временем экспозиции крема метиламинолевулината в концентрации 160 мг/г, достаточным для проникновения активного вещества в патологический очаг, является 3 ч. Увеличение экспозиции препарата не сказывается существенно на эффективности проводимой процедуры [65].

Исследования фотодинамического лечения с применением метиламинолевулината показали полный регресс очагов поверхностной и узловой форм базальноклеточного рака кожи в 89% случаев. В 11% случаев наблюдался рецидивный процесс. Эстетический ре-

зультат лечения был оценен как хороший и отличный в 98% случаев. В данном исследовании применялось облучение лампой мощностью 100—180 мВт/см², крем наносился под окклюзионную повязку с экспозицией от 2,5 до 24 ч (в среднем 4 ч) [66].

М. Horn и соавт. изучали эффективность применения метиламинолевулината в лечении поверхностной и узловой форм базальноклеточного рака кожи, локализованного на лице. Полный регресс патологических очагов наблюдался в 92% случаев при поверхностной форме и в 87% случаев при узловой форме опухоли. Рецидивирование опухоли отмечалось в 18% случаев в течение двух последующих лет. Эстетический результат лечения был оценен как хороший или отличный в 94% случаев [67].

Исследована эффективность применения фотодинамической терапии с метиламинолевулином в лечении 366 случаев поверхностной, узловой и пигментной форм базальноклеточного рака кожи, локализованного в области головы и шеи, туловища и конечностей, размером очагов до 20 мм и толщиной до 2 мм. Для облучения применялась диодная лампа, излучающая свет с длиной волны 630 ± 10 нм (125 мВт/см², 150 Дж/см²). Перед началом фотодинамической терапии проводился кюретаж узловых образований базальноклеточного рака для уменьшения толщины очага. При поверхностной форме базальноклеточного рака регресс опухоли достигался в 80,4% случаев, при узловой форме — в 74,1% случаев, при пигментной форме полный регресс опухоли наблюдался лишь в 50% случаев [68].

Сравнение эффективности фотодинамической терапии с метиламинолевулином и хирургического иссечения очагов базальноклеточного рака кожи в лечении первичной узловой формы базальноклеточного рака кожи показало полный регресс опухоли соответственно в 91 и 98% случаев. В течение 12 мес. рецидивирование опухоли наблюдалось в 2% случаев после хирургического иссечения и в 13% случаев после фотодинамической терапии. В течение 5 лет рецидивирование отмечалось в 4% случаев после хирургического иссечения и в 14% случаев после фотодинамической терапии. Отмечалось большое преимущество фотодинамической терапии в оценке эстетических последствий проведенного лечения, наличия потенциальных осложнений лечения и выраженности побочных эффектов. В 87% случаев эстетический результат фотодинамической терапии оценивался как хороший и отличный против 54% после хирургического иссечения [69].

При сравнении фотодинамической терапии с применением метиламинолевулината и криодеструкции поверхностной формы базальноклеточного рака полный регресс патологических очагов отмечался более чем в 95% случаев в обеих группах. Рецидивирование опухоли в течение последующих 12 мес. отмечалось

в 16% случаев после криодеструкции и в 8% случаев после фотодинамической терапии. Оценка эстетических последствий как «отлично» в группе фотодинамической терапии составляла 60%, в группе криодеструкции — 16% [70].

На эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи влияет локализация новообразования. Установлено, что расположение патологических очагов на конечностях существенно снижает эффективность процедуры. Регресс опухоли менее 40%, клиническое или патоморфологическое рецидивирование в период наблюдения (6 мес.) отмечались в 65% случаев применения метиламинолевулината в лечении опухолей, локализованных на конечностях [71].

Применение метиламинолевулината в фотодинамической терапии в целом хорошо переносится пациентами. В клинических исследованиях с участием более чем 700 пациентов с поверхностной и узловой формами базальноклеточного рака кожи побочные эффекты в 95% случаев имели локальный транзиторный характер. Местные фототоксические реакции являются наиболее распространенным побочным эффектом и сопровождаются ощущением жжения (68%), болезненностью (22%), отеком (15%), эритемой (58%) и образованием корочек (40%) в области проведения процедуры, сохраняющихся от 1 дня до 2 нед. [71—74]. Применение метиламинолевулината не оказывает выраженного влияния на результаты общего и биохимического анализов крови [75].

Сеансы фотодинамической терапии в представленных исследованиях проводили дважды с интервалом 1 нед. Нанесение крема осуществлялось с захватом до 1 см видимо здоровой окружающей ткани, слоем толщиной около 1 мм. После нанесения крема накладывалась окклюзионная повязка. Через 3 ч после нанесения окклюзионная повязка удалялась вместе с остатками крема, сразу же проводилось облучение очагов с применением ламп, излучающих световые волны длиной от 570 до 670 нм, мощностью 200—250 мВт/см² и дозой облучения 75 Дж/см².

Фотодинамическая терапия с применением метиламинолевулината является широко применяемым методом лечения поверхностной и узловой форм базальноклеточного рака кожи, не уступающим в эффективности хирургическому иссечению новообразования. Большое количество исследователей отмечают хороший эстетический и функциональный результат и слабую выраженность побочных действий от лечения метиламинолевулином [76].

Европейское руководство по лечению базальноклеточного рака относит фотодинамическую терапию к методу выбора при лечении пациентов с поверхностной формой и методом второй линии при лечении пациентов с узловой формой базальноклеточного рака кожи [77]. ■

Литература

- Filonenko E.V. Fizicheskie metody v lechenii bol'nyh rakom kozhi. *Medicinskie tehnologii. Osenka i vybor* 2012; 2: 100—105. [Филоненко Е.В. Физические методы в лечении больных раком кожи. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012; (2): 100—105.]
- Vejshner Ju.L. Statisticheskie dannye po Rossii po onkologicheskim zabolevaniyam sredi naselenija 2010. [Вейшнер Ю.Л. Статистические данные по России по онкологическим заболеваниям среди населения 2010.]
- Molochkov V.A., Mardi Sh. Novye podhody k lecheniju nemelanoticheskogo raka kozhi 2007; Al'manah klinicheskoy mediciny 2007; 15: 235—237. [Молочков В.А., Марди Ш. Новые подходы к лечению немеланотического рака кожи 2007. Альманах клинической медицины 2007; (15): 235—237.]
- Kulagin V.I., Ponomarev B.A., Selisskij G.D. s soavt. Aktual'nye problemy sovershenstvovanija specializirovannoj pomoshhi bol'nym dermatozami. *Ros zhurn kozhn venerich zabolevanij* 2001; 6: 57—59. [Кулагин В.И., Пономарев Б.А., Селицкий Г.Д. и соавт. Актуальные проблемы совершенствования специализированной помощи больным дерматозами. *Рос журн кожн и венерич заболеваний* 2001; (6): 57—59.]
- Shental' V.V., Malaev S.G., Pustynskij I.N. Rak kozhi. *Medicinskaja pomoshh'* 2000; 46: 10. [Шенталь В.В., Малаев С.Г., Пустынский И.Н. Рак кожи. Медицинская помощь 2000; 46: 10.]
- Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Ju.V., *Dermatoonkologija*. M: Medicina dlja vseh 2005; 872. [Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В., *Дерматоонкология*. М: Медицина для всех 2005; 872.]
- Indilova I. Lazernaja konfokal'naja mikroskopija v diagnostike i ocenke jeffektivnosti metodov lechenija bazal'no-kletchnogo raka kozhi. *Jeksperti klini dermatokosmetol* 2011; 4: 54—63. [Индилова И. Лазерная конфокальная микроскопия в диагностике и оценке эффективности методов лечения базальноклеточного рака кожи. *Эксперт клинич дерматокосметол* 2011; (4): 54—63.]
- McCusker M., Basset-Seguin N., Dummer R. et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014; 50 (4): 774—783.
- Daniel C., Lingala B., Balise R., Oro A.E. et al. *Br J Dermatol*. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma 2013; 169 (3): 673—676.
- V.N. Volgin, T.V. Sokolova, M.S. Kolbina, A.A. Sokolovskaya. Basalioma: Epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical picture (part 1). [Базальноклеточный рак кожи: эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина (часть 1). *Вестн дерматол венерол* 2013, (2): 6—14.]
- V.N. Volgin, T.V. Sokolova, M.S. Kolbina, A.A. Sokolovskaya. Basalioma (part 2). [Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А., Базальноклеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2). *Вестн дерматол венерол* 2013; (2): 16—23.]
- B.A. Berenbejn, A.A. Studnicin. *Differencial'naja diagnostika kozhnyh boleznej*. 2-e izd. M: Medicina 1989. [Беренбеин Б.А., Студеницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. 2-е изд. М: Медицина 1989.]
- Cigna E., Tarallo M., Maruccia M. et al. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer* 2011; 2011:476362.
- Roozeboom M.H., Arits A.H., Nelemans P.J., Kelleners-Smeets N.W. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol*. 2012; 167 (4): 733—756.
- Clark C.M., Furniss M., Mackay-Wiggan J.M. Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15 (3): 197—216.
- Bahner J.D., Bordeaux J.S. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31 (6): 792—798.
- Bath-Hextall F.J., Perkins W., Williams H.C. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 24.
- Dieu T., Macleod A.M. Incomplete excision of basal cell carcinomas: a retrospective audit. *ANZ J Surg*. 2002; 72 (3): 219—221.
- Nagore E., Grau C., Molinero J., Fortea J.M. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17 (2): 167—170.
- Sokolova T.V., Volgin V.N. *Jekonomicheskaja i klinicheskaja ocenka jeffektivnosti fotodinamicheskoj terapii bazal'no-kletchnogo raka kozhi*. *Ros zhurn kozhn venerich bol* 2009; 2: 15—18. [Соколова Т.В., Волгин В.Н. Экономическая и клиническая оценка эффективности фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи. *Рос журн кожн вен бол* 2009; (2): 15—18.]
- Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2006; 45 (5): 489—498.
- Mosterd K., Krekels G.A., Nieman F.H. et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008; 9 (12): 1149—1156.
- Marghoob A., Kopf A.W., Bart R.S. et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28 (1): 22—28.
- Chissov V.I. *Algoritmy objemov diagnostiki i lechenija zlokachestvennyh novoobrazovanij: metodicheskie ukazaniya*. M, 2002. [Чиссов В.И. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований: методические указания. М, 2002.]
- Kolbina M.S., Sokolova T.V., Volgin V.N. *Metod mestnogo obezbolivaniya pri fotodinamicheskoj terapii bazal'nokletchnogo raka kozhi s aplikacionnym nanoseniem fotosensibilizatora*. *Klini dermatol venerol* 2012; 4: 90—93. [Колбина М.С., Соколова Т.В., Волгин В.Н. Метод местного обезболивания при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с аппликационным нанесением фотосенсибилизатора. *Клин дерматол венерол* 2012; (4): 90—93.]
- Pisklakova T.P., Il'in I.I. K voprosu ob effektivnosti lechenija bazaliomy kozhi. *Vestn dermatol* 1990; 6: 66—67. [Пискалова Т.П., Ильин И.И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи. *Вестн дерматол* 1990; (6): 66—67.]
- Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006; 45 (5): 489—498.
- Silverman M.K., Kopf A.W., Gladstein A.H., et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18 (7): 549—554.
- Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Ju.S., Matveeva O.V., Reshetnikov A.B. *Lechenie bazal'no-kletchnogo raka kozhi na sovremenom jetape*. *Al'manah klin mediciny* 2008; 18: 14—21. [Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Матвеева О.В., Решетников А.В. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе. *Альманах клин медицины* 2008; (18): 14—21.]
- Kunte C., Konz B. Current recommendations in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Hautarzt* 2007; 58 (5): 419—426.
- Martin H., Strong E., Spiro R.H. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer*. 1970; 25 (1): 61—71.
- Shajn A.A. *Onkologija*. M: Akademija, 2004. 544. [Шайн А.А. *Онкология*. М: Академия, 2004; 544.]
- Petit J.Y., Avril M.F., Margulis A. et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105 (7): 2544—2551.

34. Kolbina M.S. Jeffektivnost' fotodinamicheskoj terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi s naneseniem applikacionnoj formy fotoditazina i ocenka otdalennyh rezul'tatov lechenija. Ros nauchn zhurn 2010; 6: 25—28. [Kolbina M.S. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с нанесением аппликационной формы фотодитазина и оценка отдаленных результатов лечения. Рос научн журн 2010; (6): 25—28.]
35. Pottier R., Krammer B., Baumgartner R. Photodynamic Therapy with ALA: A Clinical Handbook 2006. 13; 276.
36. Thissen M.R., Neumann M.H., Schouten L.J. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1999; 135 (10): 1177—1183.
37. Thissen M.R., Nieman F.H., Ideler A.H. et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. Dermatol Surg 2000; 26 (8): 759—764.
38. Jaroslavceva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Romanko Ju.S., Sokol N.I. Razrabotka metodiki fotodinamicheskoj terapii jeksperimental'noj opuholi (sarkoma M-1) pri lokal'nom vvedenii fotosensibilizatora. Ros bioterapevtich zhurn 2003; 2 (4): 19—22. [Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Романко Ю.С., Соккол Н.И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора. Рос биотерапевтич журн 2003; 2 (4): 19—22.]
39. Gelfond M.L. Fotodinamicheskaja terapija v onkologii. Praktich onkol 2007; 8 (4): 204—210. [Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. Практич онкол 2007; 8 (4): 204—210.]
40. Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Ju.S., Changljan K.A., Tret'jakova E.I. Fotodinamicheskaja terapija aktinicheskogo keratoza s applikacionnym primeneniem Fotoditazina. Ros zhurn kozhn vener bol 2010; 5: 4—8. [Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Чангljan К.А., Третьякова Е.И. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением Фотодитазина. Рос журн кожно венерич бол 2010; (5): 4—8.]
41. Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Ju.S., s soavt. Lechenie bazal'nokletochnogo raka kozhi na sovremenom jetape. Al'manah klinicheskoj mediciny 2008; 18: 13—24. [Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., с соавт. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе. Альманах клинической медицины 2008; 18: 13—24.]
42. Cyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Ju.S., Popuchiev V.V. Fotodinamicheskaja terapija. Moskva: OOO Medicinskoje informacionnoe agentstvo; 2009. [Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Фотодинамическая терапия. М: OOO «Медицинское информационное агентство», 2009.]
43. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. Photochem Photobiol 1996; 64 (3): 469—485.
44. Calzavara-Pinton P.G., Venturini M., Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2007; 21 (3): 293—302.
45. Gold M.H., Goldman M.P. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. Dermatol Surg. 2004; 30 (8): 1077—1083.
46. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B 1990; 6 (1—2): 143—148.
47. Fritsch C., Homey B., Stahl W. et al. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. Photochem Photobiol. 1998; 68 (2): 218—221.
48. Ackermann G., Abels C., Baumler W. et al. Simulations on the selectivity of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in vivo. J Photochem Photobiol B. 1998; 47 (2—3): 121—128.
49. Szeimes R.M., Karrer S., Abels C. et al. Phototherapy of cutaneous AIDS-associated Kaposi sarcoma with indocyanine green and laser light. Hautarzt 2001; 52 (4): 322—236.
50. Boehncke W.H., Konig K., Ruck A., et al. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. Acta Derm Venerol. 1994; 74 (3): 201—205.
51. Morton C.A., Brown S.B., Collins S., et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. Br J Dermatol 2002; 146 (4): 552—567.
52. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B. 1990; 6 (1—2): 143—148.
53. Morton C.A., Whitehurst C., Moore J.V. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2001 Mar; 137 (3): 319—324.
54. Clark C., Bryden A., Dawe R. et al. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19 (3): 134—141.
55. Wang L., Bendsoe N., Klinteberg C.A. et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. Br J Dermatol 2001; 144 (4): 832—840.
56. Peng Q., Warloe T., Berk K. et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. 1997. Cancer 1997; 79 (12): 2282—2308.
57. Morton C.A., Whitehurst C., Moore J.V. et al. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. Br J Dermatol 2000; 143 (4): 767—772.
58. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F. et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives. Photochem Photobiol 2006; 82 (4): 994—1015.
59. Moan J., Ma L.W., Iani V. On the pharmacokinetics of topically applied 5-aminolevulinic acid and two of its esters. Int J Cancer 2001; 92 (1): 139—143.
60. Casas A., Fukuda H., Di Venosa G., Batlle A. Photosensitization and mechanism of cytotoxicity induced by the use of ALA derivatives in photodynamic therapy. Br J Cancer 2001; 85 (2): 279—284.
61. Gaullier J.M., Berg K., Peng Q. et al. Use of 5-aminolevulinic acid esters to improve photodynamic therapy on cells in culture. Cancer Res 1997; 57 (8): 1481—1486.
62. Fritsch C., Homey B., Stahl W., et al. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. Photochem Photobiol 1998; 68 (2): 218—221.
63. Juzenas P., Sharfaei S., Moan J., Bissonnette R. Protoporphyrin IX fluorescence kinetics in UV-induced tumours and normal skin of hairless mice after topical application of 5-aminolevulinic acid methyl ester. J Photochem Photobiol B 2002; 67 (1): 11—17.
64. Moan J., Ma L.W., Juzeniene A. et al. Pharmacology of protoporphyrin IX in nude mice after application of ALA and ALA esters. Int J Cancer 2003; 103 (1): 132—135.
65. Basset-Seguin N., Bachmann I., Pavel S. et al. A dose-finding study of photodynamic therapy (PDT) with Metvix® in patients with basal cell carcinoma (BCC). 2000; European Academy of Dermatology and venerology. 1, 39.
66. Soler A.M., Warloe T., Berner A., Giercksky K.E. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. Br J Dermatol. 2001; 145 (3): 467—471.
67. Horn M., Wolf P., Wulf H.C. et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. Br J Dermatol 2003; 149: 1242—1249.
68. Ramirez D.P., Kurachi C., Inada N.M. et al. Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: Preliminary results of a national Brazilian project. Photodiagnosis Photodyn Ther 2013; 10 (4): 703—709.
69. Rhodes L.E., De Rie M., Enstrom Y. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolaevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. Arch Dermatol 2004; 140 (1): 17—23.

70. Basset-Séguin N., Ibbotson S., Emtestam L. et al. Photodynamic therapy using methyl aminolevulinate is as efficacious as cryotherapy in basal cell carcinoma, with better cosmetic results. *Br J Dermatol* 2003; 149: 46.
71. Fantini F., Greco A., Del Giovane C. et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (8): 896—901.
72. Braathen L., Paredes B., Frolich K. et al. A dose finding study of photodynamic therapy (PDT) with Metvix in actinic keratosis (AK). *J Eur Acad Dermatol* 2000; 14: 38.
73. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (4): 569—576.
74. Foley P., Freeman M., Siller G. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (2): 227—232.
75. Tope W.D., Menter A., El-Azhary R.A. et al. Comparison of topical methylaminolevulinate photodynamic therapy versus placebo photodynamic therapy in nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (3): 123.
76. Morton C.A., Szemies R.M., Braathen L.R. Update on topical photodynamic therapy for skin cancer. *Vestn dermatol venerol* 2014; 6: 26—34.
77. Guideline Subcommittee “Basal Cell Carcinoma” of the European Dermatology Forum. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Basal_Cell_Carcinoma-update2012%20.pdf

об авторах: ▶

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 И.Н. Кондрахина — к.м.н., зав. КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Н.В. Грибанов — аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье