

УДК 616.006.63:616-72

ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН

В.Н. Капинус, М.А. Каплан, Н.И. Сокол, Е.В. Ярославцева-Исаева,
И.С. Спиченкова, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Целью исследования явилось изучение предикторов (факторов риска) развития рецидивов базальноклеточного рака кожи (БКРК) после проведения фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором (ФС) фотолон. *Материал и методы.* Обследован 321 больной БКРК. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 118 пациентов с рецидивами после ФДТ и 2-я – 203 пациента без рецидивов после ФДТ. Всем пациентам ФДТ проводили с предварительным введением ФС фотолон в дозе 1,1–1,2 мг/кг. Лазерное воздействие на опухолевые очаги осуществляли через 3 ч после введения ФС на лазерном аппарате «Латус-2» (662 нм), световая доза – 200–300 Дж/см², плотность мощности – 300–400 мВт/см². *Результаты.* Изучено влияние на результат ФДТ таких факторов (предикторов), как пол, возраст, размеры новообразования, клинические особенности процесса (проводилось ли ранее лечение, метод ранее проводимого лечения). Проведенный анализ показал, что в группе 1 (с рецидивом после ФДТ) у мужчин и у женщин всех возрастных групп достоверно преобладали опухоли размером более 2,0 см ($z = 5,07$, $p < 0,00001$). Кроме того, в этой же группе преобладали пациенты, которым ранее проводилось лечение, и у этих же больных достоверно преобладали опухоли размером более 2,0 см и после предшествующего лучевого лечения ($z = 3,53$, $p < 0,00002$), и после коагуляций ($z = 1,68$, $p < 0,05$), и после ФДТ ($z = 1,97$, $p < 0,03$). В группе 2 (без рецидивов) опухолевые очаги были до 2,0 см у всех пациентов независимо от проводимого противоопухолевого лечения. *Заключение.* Факторами риска развития рецидивов БКРК после проведения ФДТ с ФС фотолон у мужчин и женщин во всех возрастных группах являются: размеры злокачественного новообразования более 2,0 см, предшествующее лечение, причем в большей степени проведение лучевой терапии, в меньшей степени коагуляции и ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор фотолон, базальноклеточный рак кожи, рецидив опухоли, предиктор рецидива.

Для цитирования: Капинус В.Н., Каплан М.А., Сокол Н.И., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Каприн А.Д., Иванов С.А. Предикторы рецидивов базальноклеточного рака кожи после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23. – Вып. 4. – С. 28–37.

Контакты: Капинус В.Н., e-mail: kapinus70@mail.ru

PREDICTORS OF BASAL CELL SKIN CANCER RECURRENCES AFTER PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTOLON PHOTOSENSITIZER

Kapinus V.N., Kaplan M.A., Sokol N.I., Yaroslavtseva-Isayeva E.V.,
Spichenkova I.S., Kaprin A.D., Ivanov S.A.

A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

Purpose: To study predictors (risk factors) of recurrences of basal cell skin cancer (BCSC) after photodynamic therapy (PDT) with photosensitizer Photolon. *Materials and methods.* 321 patients with basal cell skin cancer were examined. Patients were divided into two groups: Group 1 – 118 patients, with relapses after PDT and Group 2 – 203 patients, without relapses after PDT. All patients had PDT with preliminary administration of photosensitizer Photolon at the dosage 1.1–1.2 mg/kg. Laser irradiation of tumor lesions was made in 3 hours after preliminary Photolon injection with laser apparatus “Latus-2” (wavelength 662 nm, light dose 200–300 J/cm², power density 300–400 mW/cm²). *Results.* In the presented trial, the impact of following factors (predictors) at PDT outcomes as gender, age, neoplasm size, clinical features of the process (previous treatment, what technique) was studied. The analysis performed has shown that in Group 1 (with recurrences after PDT), tumors larger than 2.0 cm ($z = 5.07$, $p < 0.00001$) prevailed in men and in women of all age groups. In addition, in this group there were more patients who had been treated previously and who had tumors larger than 2.0 cm after previous radial therapy ($z = 3.53$, $p < 0.00002$), after coagulation ($z = 1.68$, $p < 0.05$) and after PDT ($z = 1.97$, $p < 0.03$). In Group 2 (without recurrences), tumor foci were up to 2.0 cm in all patients, regardless of the antitumor treatment modality. *Conclusion.* Risk factors for BCSC recurrences after PDT with Photolon in men and women in all age groups are: size of malignant neoplasm more than 2.0 cm; previous treatment: radial therapy, to a greater extent; coagulation and PDT, to a lesser extent.

Keywords: photodynamic therapy, Photolon photosensitizer, basal cell skin cancer, tumor recurrence, recurrence predictor.

For citations: Kapinus V.N., Kaplan M.A., Sokol N.I., Yaroslavtseva-Isayeva E.V., Spichenkova I.S., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Predictors of basal cell skin cancer recurrences after photodynamic therapy with Photolon photosensitizer. *Lasernaya Medicina*. 2019; 23 (4): 28–37. [In Russ.].

Contacts: Kapinus V.N., e-mail: kapinus70@mail.ru

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации эпителиальные злокачественные новообразования кожи занимают по частоте 2-е место у женщин и 4-е место у мужчин, составляя соответственно 14,6 и 10,0%. Сохраняется тенденция к постоянному росту заболеваемости. Так, в 2005 г. было зарегистрировано 53,5 тыс. новых случаев эпителиальных злокачественных новообразований кожи, а в 2015 г. уже 73,4 тыс. [5].

Наиболее частой разновидностью рака кожи (от 75 до 97%) является базальноклеточный рак кожи (БКРК), а наиболее частой его локализацией являются не прикрытые одеждой участки кожи на лице и шее. Выделяют несколько клинических форм БКРК: поверхностная, опухольная, язвенная, пигментная, склеродермоподобная [4].

БКРК чаще развивается в возрасте старше 50 лет, среднестатистический возраст – $64,4 \pm 3,3$ года. На долю лиц пожилого и старческого возраста приходится 72–78% [21, 24].

В последние годы отмечается «омоложение» болезни, и отличается она более агрессивным течением. Нередко описываются случаи возникновения заболевания в более раннем возрасте – начиная с 20 лет [27].

Сегодня накоплен значительный опыт применения различных методов терапии новообразований кожи, однако с учетом частоты, вариативности, локализации ни один из методов не является на 100% эффективным для всех форм БКРК. На результат лечения влияют такие параметры, как размер опухоли, локализация новообразования, наличие или отсутствие предшествующего лечения.

При применении хирургических методов лечения рака кожи риск возникновения рецидива отмечается в течение первых 5 лет после лечения и составляет от 1–10% при первичном БКРК, локализованном на коже туловища и конечностей, и до 8,4–42,9% при лечении опухолей кожи головы [10, 36]. При лечении уже рецидивного БКРК частота рецидивов колеблется от 2 до 41,4% [12, 16, 25, 28, 32].

Наиболее эффективной в мире признана микрографическая хирургическая тактика, разработанная F. Mohs, которая, по данным литературы, гарантирует излечение 96–98% первичных и 90–94% рецидивных форм БКРК [6, 8, 19, 25, 29]. Однако в связи с высокой трудоемкостью и технической сложностью в России она используется весьма редко.

Широко используемой терапевтической стратегией лечения БКРК признана лучевая терапия, которая применяется в случаях солитарных новообразований, размером до 4–5 см в диаметре, и имеет ряд ограничений (множественные очаги, наличие тяжелой соматической патологии, рецидив опухоли на рубцово-атрофическом участке кожи, локализация БКРК в зоне подлежащей хрящевой ткани, кровоточивость опухоли). Рецидивирование при данном методе вариативно и составляет от 1,2 до 17,0% при первичных формах БКРК [9, 10, 20,

33–35, 37, 38, 40, 42] и увеличивается до 14–48% при лечении рецидивов заболевания [9, 33, 34, 36].

Для лечения начальных стадий БКРК (очаги до 1,0–2,0 см) в клинической практике незаменимы такие современные методы терапии БКРК, как применение углекислого, неодимового, аргонного лазеров. Частота рецидивов БКРК после лазеротерапии составляет от 1,1–3,8% до 4,8–15% при лечении первичных и рецидивных новообразований соответственно [1, 3, 10, 16, 25, 32].

Криодеструкция является самым распространенным амбулаторным методом для лечения солидных поверхностных и микронодулярных форм БКРК до 2,0 см в диаметре. В течение 5 лет наблюдения после криотерапии первичных форм БКРК частота рецидивов составляет 4–15%, а при лечении рецидивных форм – 13–22% [3, 7, 10, 11, 15, 18, 31].

В последние десятилетия для лечения БКРК активно и достаточно эффективно используется фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод селективного разрушения злокачественных новообразований благодаря избирательному накоплению предварительно введенного фотосенсибилизатора и локальному воздействию лазерного облучения определенной длины волны.

Уникальной особенностью фотодинамического повреждения тканей является некроз и апоптоз опухолевых клеток с сохранением коллагеновых структур, которые служат основным каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты [39].

В многочисленных публикациях последних лет отражены непосредственные и отдаленные результаты применения ФДТ с разными классами ФС у больных с различными распространенностью и клиническими особенностями опухолевого процесса.

Так, Е.В. Филоненко в сообщении о применении ФДТ у 538 больных БКРК различных стадий показана достаточно высокая эффективность метода: полная регрессия опухоли стадий T1N0M0 и T2N0M0 зарегистрирована в 100 и 91% наблюдений соответственно, а в период наблюдения от 1 года до 3 лет рецидивы диагностированы только у 4% больных [17].

Другие авторы отмечают высокий процент полных резорбций после ФДТ с различными ФС (фотогем, фотосенс, фотодитазин, радахлорин, фотолон, фоскан, визудин) новообразований кожи различных стадий не только у больных с впервые установленным диагнозом (77,7–95,3%), но и у пациентов, которым проводилась ФДТ по поводу рецидива заболевания (77,1–92,8%) [2, 13, 14, 23].

ФДТ с топическим применением метиламинолевулината (MAL) и 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) является признанным методом лечения поверхностных форм БКРК, при котором в 82–95,65% возможны полные регрессии, а частота рецидивов составляет от 10 до 24%, по данным ряда авторов [22, 26, 30, 31, 41].

Таким образом, применение ФДТ, как и остальных известных методов лечения, не гарантирует полное выздоровление, и в определенном проценте случаев возможны рецидивы заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение предикторов (факторов риска) развития рецидивов БКРК после проведения ФДТ с ФС фотолон.

Материал и методы

Для изучения предикторов развития рецидивов БКРК после проведения ФДТ с ФС фотолон методом случайной выборки были сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа – 118 пациентов, у которых развились рецидивы заболевания, и 2-я группа – 203 пациента, у которых не было рецидива БКРК. Лечение проводилось в отделении фотодинамической диагностики и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2010-го по 2016 год.

Исследуемые группы сравнивались по полу, возрасту, возрастным группам, размерам опухолевых новообразований, по наличию или отсутствию предшествующего лечения, а также виду предшествующего лечения при его наличии.

Все пациенты дали информированное согласие на проведение ФДТ с внутривенным введением ФС фотолон в условиях стационара.

Для проведения ФДТ использовали инъекционную форму ФС фотолон (комплекс тринатриевой соли хлорина е₆ и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012). Препарат применяли в дозе 1,1–1,2 мг/кг массы тела больного. Рассчитанную дозу фотолон растворяли в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–50 минут.

Лазерное воздействие на опухолевые очаги осуществляли через 3 ч после введения ФС на лазерном аппарате «Латус-2», генерирующем свет длиной волны 662 нм, (производитель: ЗАО «Полупроводниковые приборы»,

г. Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение № ФС 022a2006/3307-06 от 16.05.2006 г.) в световых дозах 200–300 Дж/см² при плотности мощности 300–400 мВт/см² с формированием одного или нескольких полей облучения в зависимости от размеров новообразования.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по полу (группа 1: женщины – 63 человека, что составляло 53% от всей группы, мужчины – 55 человек (47%); группа 2: женщины – 117 человек (58%), мужчины – 86 человек (42%) (рис. 1).

Для исключения влияния возраста на частоту рецидивов и первая, и вторая группы были разделены на возрастные группы: до 44 лет, от 45 до 59 лет, от 60 до 75 лет, старше 75 лет. Оказалось, что до 44 лет и в группе 1, и в группе 2 было 3% пациентов, от 45 до 59 лет – 23 и 25% соответственно, от 60 до 74 лет – 49 и 44%, старше 75 лет – 25 и 28% соответственно (рис. 2).

Таким образом, значимых различий между группами по полу и возрасту выявлено не было, что позволило считать, что данные параметры не влияют на частоту развития рецидивов.

Было также исследовано влияние на результат лечения методом ФДТ, т. е. на частоту развития рецидивов, размер опухолевых новообразований у пациентов исследуемых групп.

На рис. 3 видно, что и у мужчин, и у женщин в группе 1 (с рецидивом после ФДТ) достоверно преобладали опухоли размером более 2,0 см ($z = 5,07$, $p < 0,00001$), что отличало всю данную группу от группы 2 (без рецидивов), и можно говорить, что вероятность развития рецидива после ФДТ зависит от размера опухоли, но не зависит от пола пациента.

В группе 2 у мужчин имеется смещение в процентном отношении в сторону более крупных размеров опухоли, что, скорее всего, связано с тем, что женщины более внимательно относятся к своей внешности и на более ранних сроках обращаются к врачу.

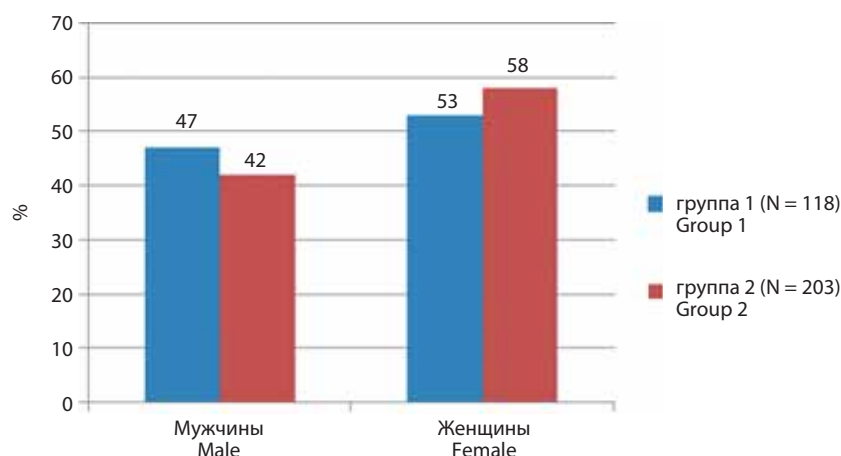


Рис. 1. Количественное распределение пациентов по полу

Fig. 1. Quantitative distribution of patients by sex

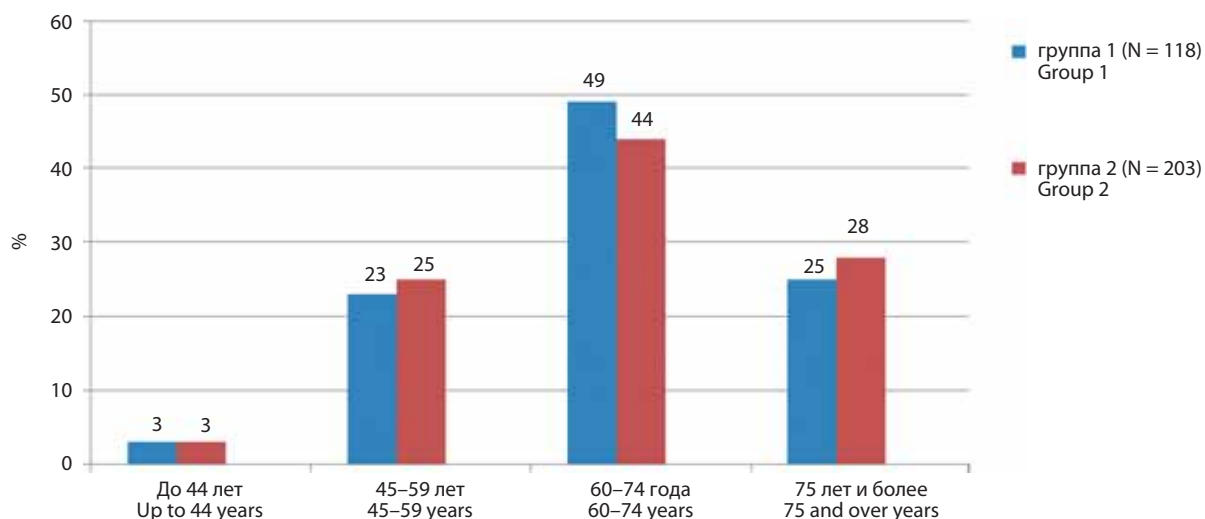


Рис. 2. Количественное распределение пациентов по возрасту

Fig. 2. Quantitative distribution of patients by age

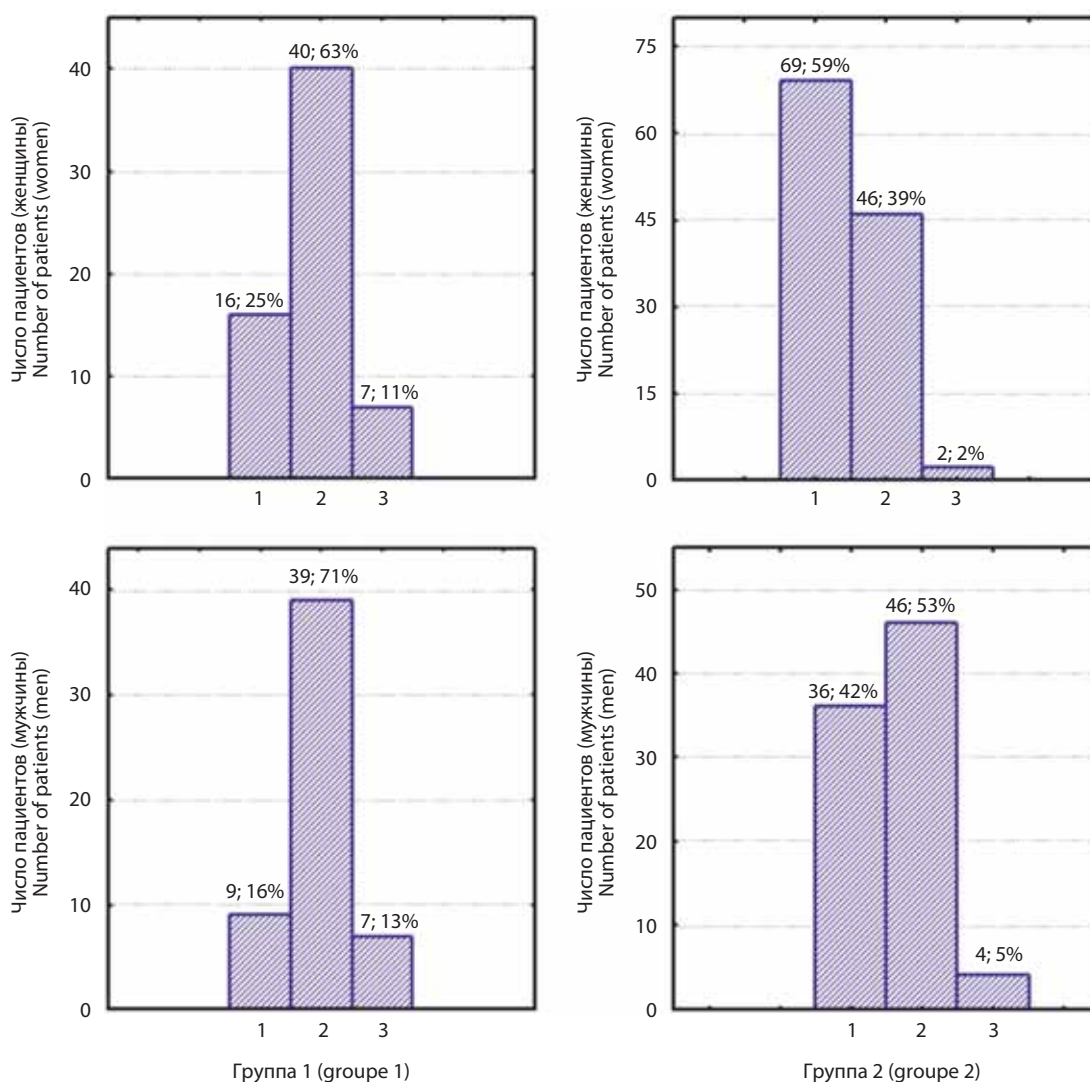


Рис. 3. Распределение размера опухолевого новообразования у женщин и у мужчин. По оси абсцисс – размеры опухолевого новообразования: 1 – до 2 см; 2 – от 2 до 5 см; 3 – более 5 см; по оси ординат – число пациентов в абсолютной величине и в процентах ко всей группе

Fig. 3. Distribution of tumor size in women and men. On the abscissa axis – tumor size: 1 – up to 2 cm; 2 – from 2 to 5 cm; 3 – more than 5 cm; on the ordinate axis – number of patients in the absolute value and as a percentage to the entire group

Влияние возраста на размер опухоли представлено на рис. 4, и полученные данные демонстрируют тот факт, что в группе 1 (с рецидивами после ФДТ) преобладали опухоли размером от 2,0 до 5,0 см во всех возрастных группах. Таким образом, можно сделать вывод о том, что на развитие рецидива влияет размер новообразования независимо от возраста пациентов.

Было изучено влияние клинического течения опухолевого процесса на результат лечения (рис. 5). Так, в группе 1 (с рецидивом после ФДТ) преобладали пациенты, которым ранее проводилось лечение, при этом основную долю пациентов с развившимися рецидивами составляли пациенты, которым ранее проводилась луче-

вая терапия (42%), а другие виды противоопухолевого лечения, такие как хирургическое лечение, коагуляции, ФДТ, были использованы у пациентов в 17, 13 и 28% соответственно.

Изучение влияния размеров опухолевого образования у пациентов с предшествующим лечением на результат ФДТ показало, что в группе 1 (с рецидивом после ФДТ) достоверно преобладали опухоли размером более 2,0 см у пациентов с предшествующим лучевым лечением ($z = 3,53$, $p < 0,00002$), коагуляциями ($z = 1,68$, $p < 0,05$), ФДТ ($z = 1,97$, $p < 0,03$).

Группа 2 (без рецидивов после ФДТ) характеризовалась преобладанием опухолевых новообразований

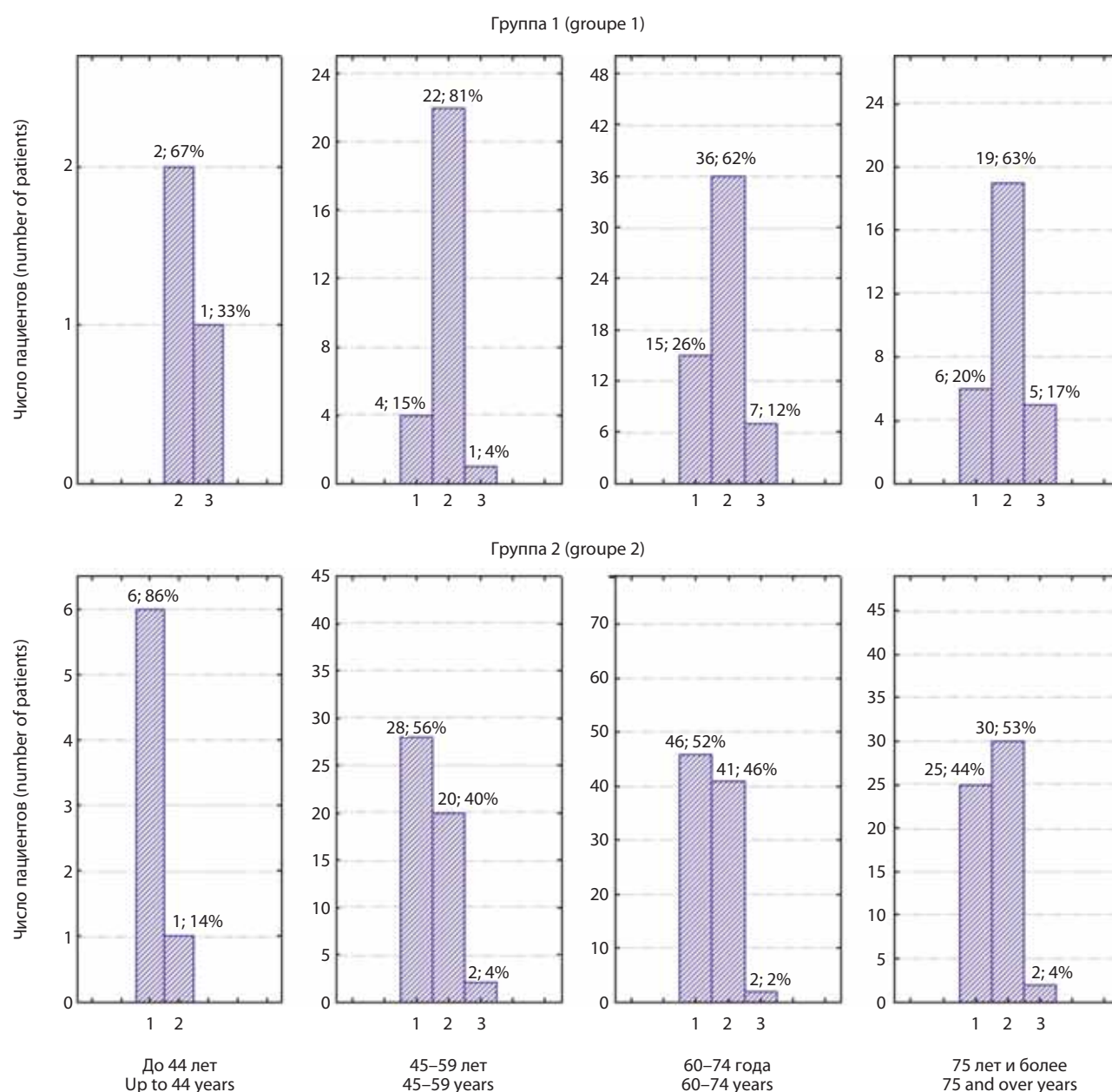


Рис. 4. Распределение по размеру опухолевого новообразования в возрастных группах. По оси абсцисс – размеры опухолевого новообразования: 1 – до 2 см; 2 – от 2 до 5 см; 3 – более 5 см; по оси ординат: число пациентов в абсолютной величине и в процентах ко всей группе

Fig. 4. Tumor size distribution in age groups. On the abscissa axis – tumor size: 1 – up to 2 cm; 2 – from 2 to 5 cm; 3 – more than 5 cm; on the ordinate axis: number of patients in the absolute value and as a percentage of the entire group

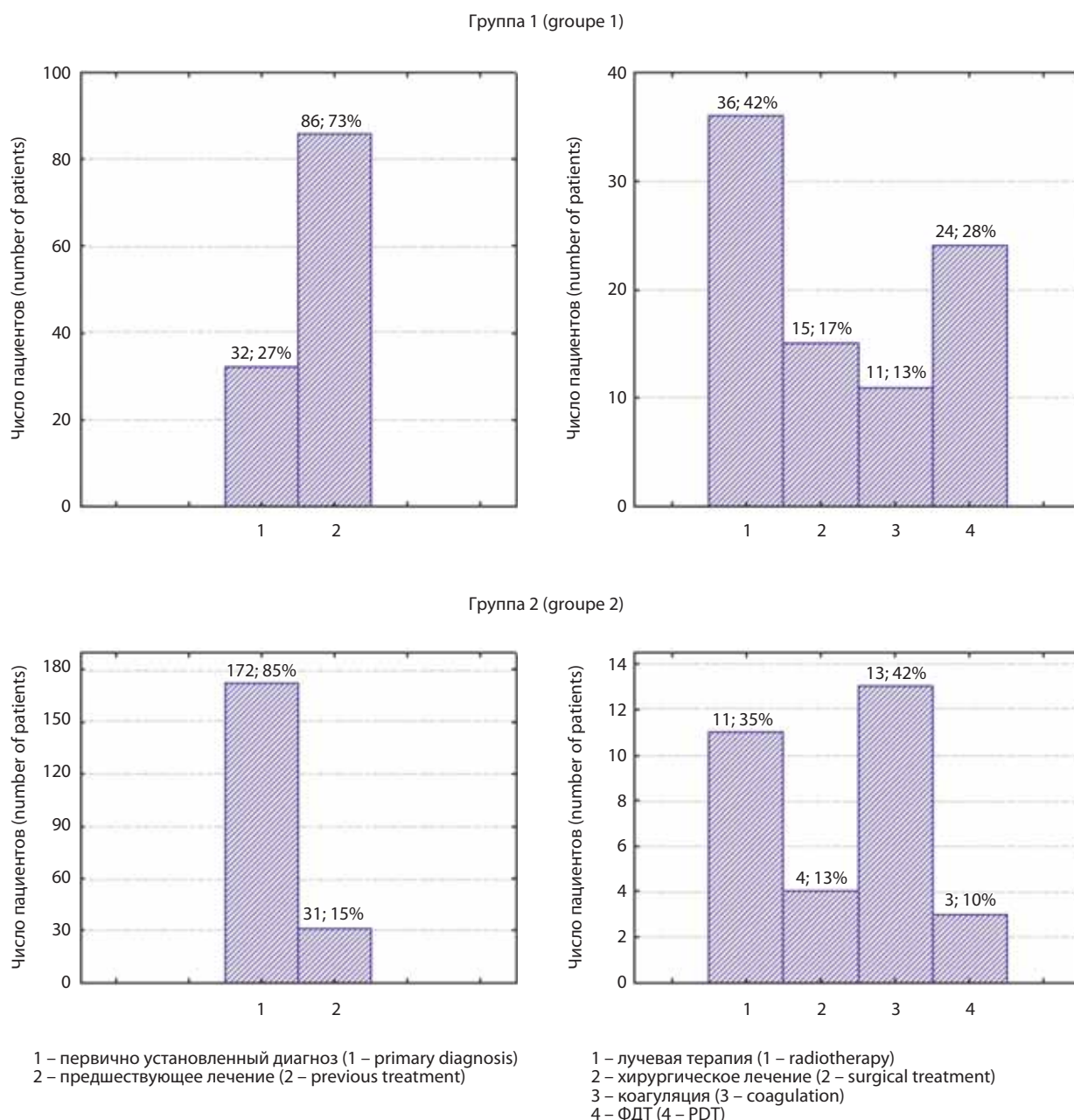


Рис. 5. Распределение пациентов по клиническому течению опухолевого процесса

Fig. 5. Distribution of patients by the clinical course of tumor process

размером до 2,0 см у всех пациентов, которым ранее проводилось противоопухолевое лечение (рис. 6).

У пациентов 1-й группы, у которых развились рецидивы заболевания после ФДТ с ФС фотолон, был проведен сравнительный анализ размеров опухолевого очага до начала лечения с размерами рецидивных новообразований, что позволило сделать следующий вывод: достоверно размеры рецидивных очагов меньше по сравнению с размером опухолей до проведения ФДТ (R-критерий Уилкоксона для разностей пар $Z = 6,06$, $P = 0,000001$) (рис. 7).

Проанализировав сроки развития рецидива после ФДТ (рис. 8), установили, что минимальный срок составляет 6 месяцев, максимальный – 11 лет. Средний срок развития рецидива заболевания в первой группе

равен 29 месяцев (2 года и 5 месяцев). Половина случаев развития рецидива была диагностирована через 19 месяцев (1 год и 7 месяцев). Наиболее часто встречающийся срок развития рецидива – 12 месяцев.

Закключение

Предикторами рецидивов БКРК после проведения ФДТ с ФС фотолон у мужчин и женщин во всех возрастных группах можно считать:

- размеры злокачественного новообразования более 2,0 см;
- предшествующее лечение: в большей степени проведение лучевой терапии, в меньшей степени – коагуляции, ФДТ.

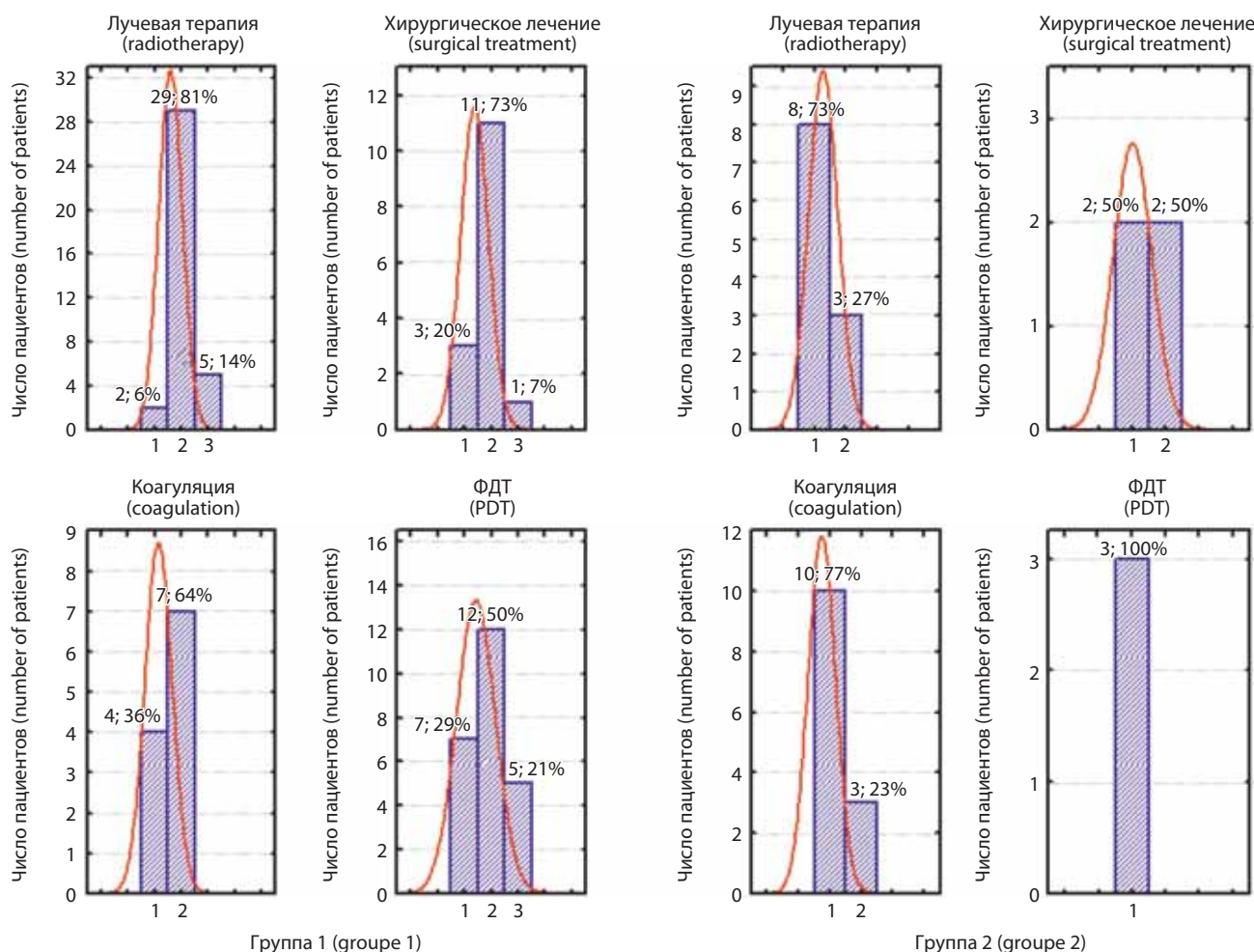


Рис. 6. Распределение размера опухолевого новообразования после предшествующего лечения. По оси абсцисс – размеры опухолевого новообразования: 1 – до 2 см; 2 – от 2 до 5 см; 3 – более 5 см; по оси ординат: число пациентов в абсолютной величине и в процентах ко всей группе

Fig. 6. Distribution of tumor size after previous treatment. On the abscissa axis – tumor size: 1 – up to 2 cm; 2 – from 2 to 5 cm; 3 – more than 5 cm; on the ordinate axis: number of patients in the absolute value and as a percentage of the entire group

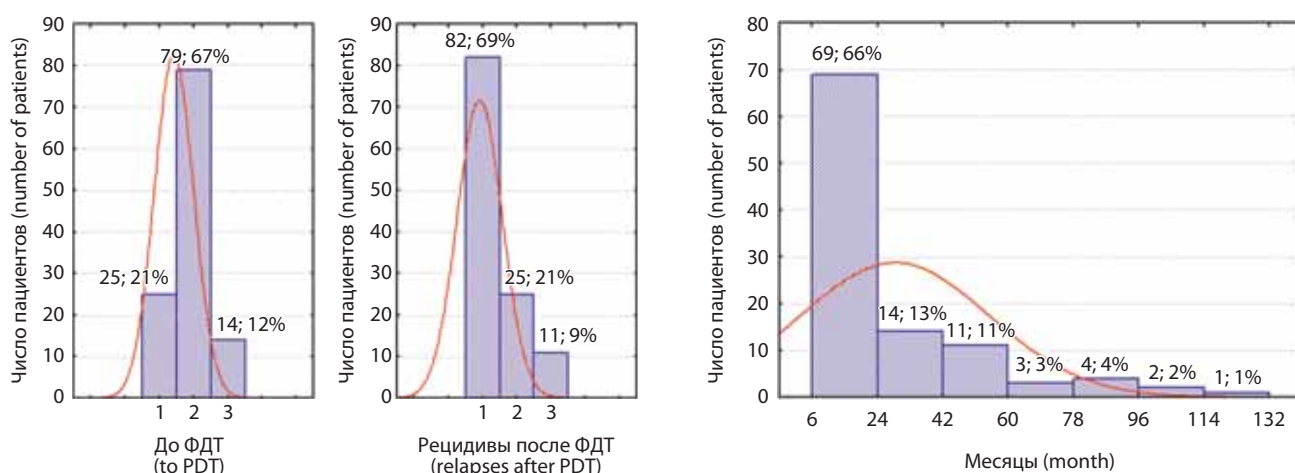


Рис. 7. Размеры опухоли до и после ФДТ (группа 1, n = 118). По оси абсцисс – размеры опухолевого новообразования: 1 – до 2 см; 2 – от 2 до 5 см; 3 – более 5 см; по оси ординат: число пациентов в абсолютной величине и в процентах ко всей группе

Fig. 7. Tumor size before and after PDT (Group 1, n = 118). On the abscissa axis – tumor size: 1 – up to 2 cm; 2 – from 2 to 5 cm; 3 – more than 5 cm; on the ordinate axis: number of patients in the absolute value and as a percentage of the entire group

Рис. 8. Распределение пациентов по срокам развития рецидива после ФДТ (группа 1)

Fig. 8. Distribution in terms of recurrences after PDT (Group 1)

После ФДТ рецидивные опухоли достоверно имеют меньшие размеры (менее 2,0 см), и проведение повторных курсов ФДТ позволяет получить полную регрессию опухолей или осуществлять локальный контроль за процессом.

Рецидивы после ФДТ могут быть диагностированы как на ранних сроках наблюдения (6 месяцев), так и при длительных наблюдениях (до 11 лет), но наибольший процент рецидивов развивается на сроках наблюдения 12 месяцев.

Для повышения эффективности лечения необходимо персонализировать планирование ФДТ и наблюдение пациентов с учетом клинических факторов высокого риска рецидивирования БКРК.

Литература

1. Барышев В.П. Опыт амбулаторной хирургии базальноклеточного рака // Российский онкологический журнал. – 2001. – № 4. – С. 41–49.
2. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Тришкина О.В. и др. Сравнительная характеристика различных видов лечения базальноклеточного рака кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 5. – С. 4–10.
3. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базальноклеточного рака кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 7–12.
4. Дубенский В.В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 6. – С. 22–40.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2015 г. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 250 с.
6. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 727 с.
7. Кондратьева Е.Г., Ламоткин И.А. Эффективность лечения базальноклеточного рака кожи. Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф.: Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационарозамещающих технологий. – М., 2009. – С. 18.
8. Кунте К., Конц В. Современные рекомендации по терапии базальноклеточной и плоскоклеточной карцином // Дерматология. – 2012. – № 3. – С. 179–186.
9. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и др. К проблеме лечения базалиомы кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 4–9.
10. Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местно-распространенного базальноклеточного рака кожи // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 4. – Вып. 1. – С. 18–24.
11. Снарская Е.С. Лечение базальноклеточного рака кожи внутритканевым введением препаратов интерферона // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 1. – С. 8–16.
12. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. – М.: Медицина, 2003. – 136 с.
13. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 62–68.
14. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16. – Вып. 2. – С. 19–25.
15. Сухова Т.Е. Противоопухолевое действие фотодинамической терапии в эксперименте и при базальноклеточном раке кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 48 с.
16. Сучков С.В., Молочков В.А., Снарская Е.С. Современные программы лечебно-реабилитационных мероприятий при базалиомах: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 5. – С. 24–28.
17. Филоненко Е.В. Физические методы в лечении больных раком кожи // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – № 2. – С. 100–105.
18. Basset-Seguín N., Ibbotson S.H., Emtestam L. et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *European Journal of Dermatology*. 2008; 18 (5): 547–553.
19. Bath-Hextall F.J., Perkins W., Bong J., Williams H.C. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: CD003412.
20. Berking C., Hauschild A., Köhl O. et al. Basal Cell Carcinoma – Treatments for the Commonest Skin Cancer. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 2014; 111: 389–395.
21. Bower C.P., Lear J.T., de Berker D.A. Basal cell carcinoma follow-up practices by dermatologists: a national survey. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145 (6): 949–956.
22. Cosgarea R., Susan M., Crisan M., Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs surgery for basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27 (8): 980–984.
23. 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.
24. Lai S.Y., Weber R.S. High-risk non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Curr. Oncol. Rep USA.* 2005; 7 (2): 154–158.
25. Lebwohl M., Heyman W.R., Berth-Jones J., Coulson J., eds. Treatment of skin disease. Comprehensive therapeutic strategies. Mosby, 2002: 199–211.
26. Liezel L. Griffin and John T. Lear. Photodynamic Therapy and Non-Melanoma Skin Cancer. *Cancers*. 2016; 8 (10): 98; doi: 10.3390/cancers8100098.
27. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.A. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 1069–1080.
28. Luz F.B., Ferron C., Cardoso G.P. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (3): 377–383.
29. 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.
30. Rhodes L.E., de Rie M.A., Leifsdottir R. et al. Five year follow-up of a randomized, prospective trial of methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 1131–1136.
31. 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.
32. Ross A.S., Schmults C.D. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol. Surg.* 2006; 32 (11): 1309–1321.
33. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L., Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989; 15: 315–328.
34. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L., Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 976–990.

35. Schulte K.W., Lippold A., Auras C. et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 993–1001.
36. Sherry K.R., Reid L.A., Wilmschurst A.D. A five year review of basal cell carcinoma excisions. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (9): 1485–1489.
37. Silva J.J., Tsang R.W., Panzarella T. et al. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982–1993. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 451–459.
38. Skiveren J., Mikkelsen M.R., Daughjerg H., Wulf H.C. Skin reactions and quality of life after x-ray therapy of basal cell carcinoma. *J. Skin Cancer.* 2012.
39. Ting Lv., Zu-Fang Huang, Hong-Wei Wang et al. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2012; 9 (2): 164–169.
40. Tsao M.N., Tsang R.W., Liu F.F. et al. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 973–979.
41. Vinciullo C., Elliott T., Francis D. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for “difficult-to-treat” basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 765–772.
42. Zagrodnik B., Kempf W., Seifert B. et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer.* 2003; 98: 2708–2714.
14. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Twenty Years of Photodynamic Therapy for Skin Cancer. *Lasernaya medicina.* 2012; 16 (2): 19–25. [In Russ.].
15. Sukhova T.E. Antitumor effect of photodynamic therapy in an experiment and in basal cell skin cancer: Abstract of Doctorate dissertation. M., 2012: 48. [In Russ.].
16. Suchkov S.V., Molochkov V.A., Snarskaya E.S. Modern programs of treatment and rehabilitation measures for basal cell carcinomas: pathogenetic substantiation and clinical effectiveness. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2007; 5: 24–28. [In Russ.].
17. Filonenko E.V. Physical methods in the treatment of skin cancer patients. *Medical technology. Rating and selection.* 2012; 2: 100–105. [In Russ.].
18. Basset-Seguin N., Ibbotson S.H., Emtestam L. et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *European Journal of Dermatology.* 2008; 18 (5): 547–553.
19. Bath-Hextall F.J., Perkins W., Bong J., Williams H.C. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: CD003412.
20. Berking C., Hauschild A., Kölbl O. et al. Basal Cell Carcinoma – Treatments for the Commonest Skin Cancer. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 2014; 111: 389–395.
21. Bower C.P., Lear J.T., de Berker D.A. Basal cell carcinoma follow-up practices by dermatologists: a national survey. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145 (6): 949–956.
22. Cosgarea R., Susan M., Crisan M., Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs surgery for basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27 (8): 980–984.
23. 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.
24. Lai S.Y., Weber R.S. High-risk non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Curr. Oncol. Rep USA.* 2005; 7 (2): 154–158.
25. Lebwohl M., Heyman W.R., Berth-Jones J., Coulson J., eds. Treatment of skin disease. Comprehensive therapeutic strategies. Mosby, 2002: 199–211.
26. Liezel L. Griffin and John T. Lear. Photodynamic Therapy and Non-Melanoma Skin Cancer. *Cancers.* 2016; 8 (10): 98; doi: 10.3390/cancers8100098.
27. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 1069–1080.
28. Luz F.B., Ferron C., Cardoso G.P. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (3): 377–383.
29. 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.
30. Rhodes L.E., de Rie M.A., Leifsdottir R. et al. Five year follow-up of a randomized, prospective trial of methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 1131–1136.
31. 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.
32. Ross A.S., Schmultz C.D. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol. Surg.* 2006; 32 (11): 1309–1321.
33. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L., Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989; 15: 315–328.
34. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L., Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 976–990.

References

1. Baryshev V.P. Outpatient surgery of basal cell carcinoma. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal.* 2001; 4: 41–49. [In Russ.].
2. Volgin V.N., Stranadko E.F., Trishkina O.V. et al. Comparative characteristics of various types of treatment for basal cell skin cancer. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2013; 5: 4–10. [In Russ.].
3. Dubenskiy V.V., Garmonov A.A. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis, clinics and treatment of basal cell skin cancer. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2004; 6: 7–12. [In Russ.].
4. Dubenskiy V.V. Skin neoplasms in the practice of a dermatovenerologist. Issues of epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnostics. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2008; 6: 22–40. [In Russ.].
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (Ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2015. M., Herzen Oncological Institute, 2017: 250. [In Russ.].
6. Katsambas A.D., Lotti T.M. European guidelines for the treatment of dermatological diseases. M.: Medpress-inform, 2008: 727. [In Russ.].
7. Kondratyev E.G., Lamotkin I.A. Effectiveness of treatment of basal cell skin cancer. *Conference Proceedings: Actual problems of providing specialized medical care in a hospital setting and hospital-replacing technologies.* M., 2009: 18. [In Russ.].
8. Kunte K., Konz V. Modern recommendations for the treatment of basal cell and squamous cell carcinomas. *Dermatologia.* 2012; 3: 179–186. [In Russ.].
9. Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Polyakov P.Yu. et al. On the problem of treatment of skin basalomas. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2005; 6: 4–9. [In Russ.].
10. Ryabov M.V., Stranadko E.F., Volkova N.N. Photodynamic therapy of locally advanced basal cell skin cancer. *Lasernaya medicina.* 2004; 4 (1): 18–24. [In Russ.].
11. Snarskaya E.S. Treatment of basal cell skin cancer with interstitial administration of interferon preparations. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2005; 1: 8–16. [In Russ.].
12. Snarskaya E.S., Molochkov V.A. Basalioma. M.: Medicine, 2003: 136. [In Russ.].
13. Stranadko E.F., Volgin V.N., Lamotkin I.A., Ryabov M.V. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with a second-generation photosensitizer Phoscan. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti.* 2009; 14 (1): 62–68. [In Russ.].

35. Schulte K.W., Lippold A., Auras C. et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 993–1001.
36. Sherry K.R., Reid L.A., Wilmschurst A.D. A five year review of basal cell carcinoma excisions. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63 (9): 1485–1489.
37. Silva J.J., Tsang R.W., Panzarella T. et al. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982–1993. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 451–459.
38. Skiveren J., Mikkelsen M.R., Daugbjerg H., Wulf H.C. Skin reactions and quality of life after x-ray therapy of basal cell carcinoma. *J. Skin Cancer.* 2012.
39. Ting Lv., Zu-Fang Huang, Hong-Wei Wang et al. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2012; 9 (2): 164–169.
40. Tsao M.N., Tsang R.W., Liu F.F. et al. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 973–979.
41. Vinciullo C., Elliott T., Francis D. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for “difficult-to-treat” basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 765–772.
42. Zagrodnik B., Kempf W., Seifert B. et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer.* 2003; 98: 2708–2714.