

Діагностика межі пухлинного ураження методом флуоресцентної візуалізації і хірургічне лікування розповсюдженого злоякісного новоутворення шкіри зовнішнього носу

А. Ф. Євчева, лікар, асистент

Одеський національний
медичний університет
Одеса (Україна)

Мета. Вивчення діагностичної інформативності метода флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою Хлорина Е6 для радикального хірургічного видалення злоякісних пухлин зовнішнього носу.

Матеріал і методи. За період з 2017 по 2020 рр. в Лор – онковідділенні було обстежено і прооперовано 30 хворих з злоякісними новоутвореннями зовнішнього носа. Проводилося хірургічне видалення пухлин за допомогою введення комплексу анемізуючого розчину Кляйна і флуоресцентної візуалізації межі ураження у 15 хворих і у 15 – без використання цієї методики.

Результати. Флуоресцентна візуалізація межі пухлинного ураження за допомогою фотосенсибілізатора Хлорин Е6 відбувається за рахунок фарбування пухлинної тканини у насичений темно-зелений колір. Збуджування флуоресценції фотосенсибілізатора He-Ne лазерним опромінюванням (630-633 нм) надає насичений фіолетовий колір у зоні найбільшого ураження і малиновий по периферії, але межі пухлинного ураження при цьому не змінюються. Тому лазерне опромінювання є не обов'язковим.

При строках спостереження протягом трьох років при використанні флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою фотосенсибілізатора Хлорин Е6 і при введенні анемізуючого розчину Кляйна ефективність хірургічного втручання склала 100,0%, а в групі хворих, прооперованих без флуоресцентної візуалізації і без введення анемізуючого розчину Кляйна, вона була 73,4% (через два роки у 4 (26,6%) хворих діагностовано поверхневий рецидив раку шкіри на межі хрящового і кісткового відділів).

Висновки. 1. Рецидив в групі хворих, яким здійснювали оперативне втручання без візуалізації за допомогою фотосенсибілізатора Хлорину Е6 межі пухлини, склав 26,6% (4 із 15 хворих), що достовірно перевищувало відповідний показник в групі пацієнтів, яким видалення пухлини здійснювали за умов зазначеної візуалізації (0 із 15 хворих, $z=2,091$; $p=0,037$).

2. Використання флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою фотосенсибілізатора Хлорин Е6 і введення анемізуючого розчину Кляйна у хворих на злоякісні пухлини зовнішнього носу з розповсюдженням на тканини медіального кута ока і повік дозволило провести хірургічне лікування за радикальною програмою в 100% випадків.

Ключові слова:

злоякісні новоутворення, зовнішній ніс, хлорин Е6, флуоресцентна візуалізація

Вступ. Відомо, що злоякісні захворювання є однією з найважливіших сучасних медико-біологічних і соціально-економічних проблем у світі і, зокрема, в Україні. В Україні у 2012 році в структурі онкологічних захворювань населення поверхневий рак голови і шиї (ПРГШ) займав перше місце, що складало 10,3% випадків. Щорічно в Україні діагностуються більш ніж 20000 випадків поверхневих злоякісних новоутворень голови, що складає 44,5 випадків на 100 тис. населення [1, 2, 3]. В останні роки спостерігається зростання кількості поверхневих епітеліальних злоякісних новоутворень голови в усіх країнах світу, особливо двох найбільш розповсюджених карцином – базальноклітинної і плоскоклітинної [6, 11]. Так, щорічно відмічається біля 100 нових випадків на 100000 населення [1, 2, 3, 8, 10, 15, 16].

Топічна і диференційна діагностика хронічних (передракових) станів (актинічного кератозу, хвороби Боуена, cancer in situ) є досить складною, тому і діагностика раку шкіри зовнішнього носу є непростим завданням, хоч і клінічні прояви захворювання у вигляді зміни кольору та розмірів новоутворень спостерігаються достатньо рано [5, 6, 7, 9].

Питання сучасної діагностики поверхневих новоутворень голови є актуальними, тому що діагностування на пізніх стадіях розвитку раку шкіри носу призводить до розповсюдженості пухлини на шкіру медіального кута ока та нижньої повіки, що ускладнює хірургічне лікування та призводить до зниження якості життя. На жаль на етапі раннього розвитку захворювання хворі

не звертаються за медичною допомогою. Але на цьому етапі клінічні ознаки пухлини вже можуть свідчити про агресивність процесу [1, 2, 4, 11, 12, 13, 14, 16].

Тому при наявності поверхневих пухлин шкіри зовнішнього носу (*nasus externus*) із злоякісними ознаками потрібно швидко визначити морфологію пухлинного ураження і провести лікування за радикальною програмою, щоб уникнути розповсюдження на тканини ока та обличчя.

Сьогодні у світі відомі два способи хірургічного лікування злоякісних пухлин шкіри в залежності від морфології: перший – видалення пухлини під контролем зору із врахуванням коефіцієнта радикальності і другий – метод Мокса, коли під час операції проводиться максимальне видалення пухлини в межах здорових тканин і одночасно проводиться морфологічне дослідження, тобто експрес дослідження видалених слоїв шкіри. При наявності злоякісних клітин країв резекції проводять додаткове висічення із морфологічним дослідженням, тобто після кожної резекції – мікроскопія. Така методика за кордоном відома як мікрографічна операція MOHS і є покращеним варіантом стандартної резекції шкіри, тобто повне висічення пухлини із невеликим обсягом оточуючих здорових тканин одночасно.

На наш погляд, цей метод більш підходить для видалення пухлини тулуба, де є можливість мобілізувати тканини та відступити від пухлини за радикальним коефіцієнтом і використати оточуючі тканини для закриття дефектів. Методика Мокса потребує додаткові витрати: час операції і спеціаліста морфолога для додаткових морфологічних досліджень, так як при розповсюджених станах можливе формування деформації обличчя, що є негативним результатом хірургічного лікування.

Все викладене вище підтверджує актуальність і необхідність пошуку та впровадження сучасного передопераційного метода об'єктивної візуалізації межі

пухлинного ураження під час хірургічного втручання для радикального видалення новоутворення [2, 3, 5, 6].

Сьогодні найбільш ефективною і якісною візуалізацією межі пухлинного ураження є флуоресцентна, яка широко використовується дерматологами та онкохірургами в процесі проведення фотодинамічної терапії та хірургічного видалення. Нами флуоресцентна візуалізація використовувалася у хворих при хірургічному видаленні пухлинних уражень зовнішнього носу і вуха за допомогою фотосенсибілізатора Хлорин Е6, який зареєстрований в Україні.

Мета дослідження. Вивчення діагностичної інформативності метода флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою Хлорина Е6 для радикального хірургічного видалення злоякісних пухлин зовнішнього носу.

Матеріал і методи

В дослідження залучено 30 хворих з новоутвореннями шкіри зовнішнього носу. Із них 13 жінок і 17 чоловіків у віці від 55 до 75 років. Лікування, дослідження та спостереження виконано в умовах Лоронковідділення міської клінічної лікарні №11 в місті Одеса в період 2017 – 2020 рр.

Хворі були розподілені на дві групи по 15 пацієнтів в залежності від форми росту пухлини і метода об'єктивної візуалізації межі розповсюдження новоутворення зовнішнього носу під час хірургічного видалення.

У першу групу увійшло 15 хворих з екзофітним типом росту новоутворення шкіри зовнішнього носа, яким проводили видалення пухлинного ураження в межах здорових тканин, без флуоресцентної візуалізації. Розмір пухлинного ураження складав від 1-3 та до 8-10 см (рис. 1, 2).

Другу групу склали 15 хворих із ендофітним і інфільтруючим ростом новоутворень зовнішнього носу, розмір пухлинного ураження був від 2-3 до 8 см.



Рис. 1. Хворий В., 72 р. ПКРШ кісткової частини носу з розповсюдженням на тканини медіального кута і шкіри нижньої повіки лівого ока.



Рис. 2. Хвора Б., 69 р. Розповсюджений ПКРШ зовнішнього носу.

Всім пацієнтам проводилося всебічне клінічне обстеження: вивчення анамнезу (тривалість виникнення новоутворення шкіри, зміна кольору, розміру та форми), тобто оцінювали клінічну семіотику. Хворі консультувалися у дерматолога.

В якості контролю в обох групах хворих хірургічне видалення супроводжувалося одноразовим морфологічним дослідженням країв резекції – експрес методом. Час операції продовжувався одну годину і 20 хвилин – морфологічне експрес дослідження.

У першій групі хворих хірургічне висічення пухлини проводилося в межах здорових тканин, відступивши на 1,2–1,5 см від країв пухлини із одночасним експрес дослідженням, яке показало відсутність злоякісних клітин країв резекції. Глибина висічення визначалася візуально.

У другій групі хворих з метою флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження використовували фотосенсибілізатор Хлорин Е6, який за своєю дією накопичувався вибірково в пухлинній тканині. Хлорин Е6 вводили в режимі внутрішньо–вогнищево в дозі від 1,0 до 3,0 мг/кг маси тіла протягом 3-5 хвилин. Результат оцінювали через 50 хвилин або час. З метою профілактики інтраопераційного метастазування і гемостазу за 5 хвилин до операції під основу пухлини вводили анемізуючий розчин Кляйна (розчин 1% Lidocaine + 2-3 краплі розчину Adrenaline). Кількість розчину Кляйна залежало від площі пухлинного ураження (в середньому використовували від 5,0 до 8 мл). Розчин Кляйна призводив до спазму кровоносних та лімфатичних судин, що викликало гемостаз. Далі проводили видалення пухлинного ураження із урахуванням коефіцієнта радикалізму в межах кольорового забарвлення із експрес дослідженням країв резекції. Глибина висічення визначалася зоною забарвлення темно-зеленого кольору.

Методика флуоресцентної візуалізації пухлинного ураження проводилася за допомогою деяких технічних комплексів LESA-01-BIOSPEC. В якості джерела опромінення для збуджування флуоресценції фотосенсибілізатора використовували опромінення He-Ne лазеру – 630-633 нм (рис. 3).

Дослідження проводили під прямим кутом до об'єкту при легкому торканні оптоволоконного світловода.

Отримані результати шляхом точкового вимірювання спектрів тканин центрів і периферії пухлинного ураження, а також візуально здорових частин шкіри аналізуються по формі, величині і амплітуді сигналу визначається площа інтенсивності флуоресценції (S2) і площа віддзеркаленого від тканин лазерного опромінення (S1), а також їх відношення (S2/S1). Це і є коефіцієнт радикалізму. По відношенню показників (S2/S1) оцінювали рівень флуоресценції різних частин шкіри (наприклад, центр і периферія пухлини та здорова шкіра), що дозволяє визначити не тільки накопичення препарату в тканинах самої пухлини, а і у випадках розпо-



Рис. 3. LESA-01-BIOSPEC для опромінення He-Ne лазеру – 630 – 633 нм.

всюдження злоякісного процесу. Додатково проводили дослідження усієї зони ураження. З цією метою використовували матричний світлодіодний опромінювач (довжина хвилі 665 нм, потужність опромінення 40 мВт/см²) із відеоспостереженням.

Статистична обробка результатів дослідження проведена із застосуванням критерію відношення двох пропорцій («z») і за допомогою програми «Primer Biostatistics» (США).

Результати дослідження

За результатами біопсії пухлини у хворих першої групи виявлено у 6(40%) гістотип G1 при T2N0M0, у 7(46,6%) – G2 при T3-4N0M0 і у 2(13,3%) – G3 при T4N0M0 з дефектом хряща крила носу. У 4-х хворих злоякісний процес розповсюджувався на шкіру медіального кута ока і нижньої повіки.

У хворих другої групи на доопераційному етапі біопсію проводили щадним методом в зоні вузликів елементів. У 8 (53,3%) хворих виявлено гістотип G1 при T2N0M0, у 6 (40%) – G2 при T2-3N0M0 і в одній хворій (6,7%) – G3 при T4N0M0 з великим дефектом хряща крила носу і з розповсюдженням на медіальний кут шкіри повік ока (рис. 1, 2, 4).

При використанні метода флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою Хлорину Е6 через 50 хвилин або час після введення в тканині пухлини спостерігалось насичене темно-зеленого кольору забарвлення пухлинного ураження, яке чітко визначило його межі (рис. 5 А).

Якщо освітити лазерним променем зону пухлинного ураження, то вона набуває насичений фіолетовий колір у зоні найбільшого ураження, а по периферії – малиновий (рис. 5 Б).

В порівнянні з візуалізацією без опромінення межі пухлинного ураження не змінювалися. Тому опромінювання є не обов'язковим, воно тільки підтверджувало межі ураження. Після чого було наведено кольорові межі пухлинного ураження олівцем – діамантовим зеленим. І тільки після цього проводили хірургічне

Рис. 4. Хвора Б. А – стан після видалення розповсюдженого раку шкіри зовнішнього носу;
Б – стан хворої через рік після операції.

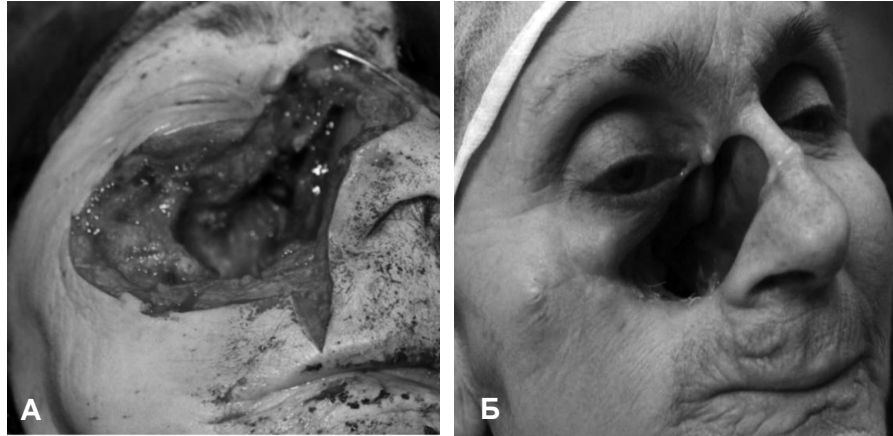
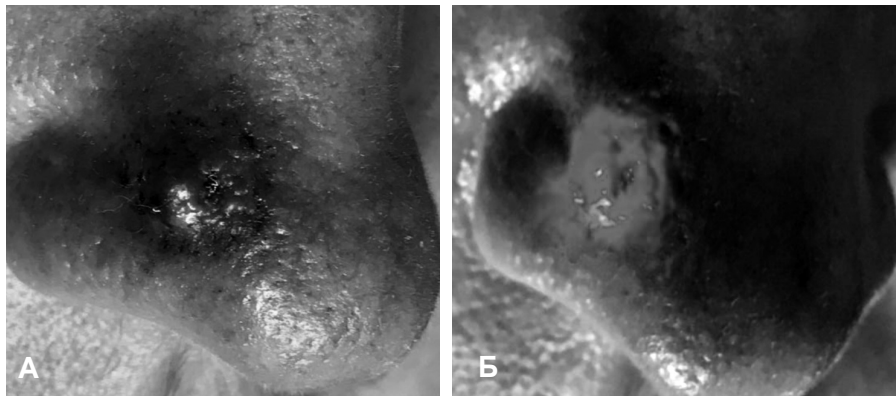


Рис. 5. Хворий А., 73 р. А – Хлорин Е₆ накопичується у клітинах пухлинного ураження і дає кольорове забарвлення темно-зеленого кольору через час після введення;

Б – Флуоресцентна візуалізація після дії лазерного опромінення у зоні найбільшого ураження фіолетового кольору, а по периферії малинового



висічення пухлини по зовнішньому контуру межі діамантового зеленого та зафарбованої тканини вздовж пухлини.

В обох групах хворих результат експрес дослідження був негативний, тобто у країв резекції неоклітинного ураження не було, і тільки після цього при необхідності проводили пластичне укріття дефекту.

Перебіг післяопераційного періоду проходив без ускладнень і був задовільним в обох групах хворих, на 8-му добу були зняті шви.

У 3 (20%) хворих першої групи із екзофітним ураженням зовнішнього носу хірургічне втручання закінчилося повним його видаленням у зв'язку з розповсюдженням пухлини на хрящову (cartilágines triangulares) та кісткову тканину (ossa nasalia). Від пластично-реконструктивного закриття дефекту хворі відмовилися, залишившись задоволеними якістю життя. Через два роки у 4 (26,6%) хворих першої групи діагностовано поверхневий рецидив раку шкіри на межі хрящового і кісткового відділів, розміром до 1,3 см, зірчатої форми. Хворим було проведено хірургічне лікування з пластичним закриттям дефекту місцевими тканинами. Післяопераційний період проходив без ускладнень. Таким чином, ефективність лікування склала 73,4%. Спостереження протягом 3-х років ознак рецидиву та метастазування не виявило, тобто 3-х літнє виживання хворих склало 100%.

У хворих другої групи, в якій використовували метод флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою Хлорину Е₆ і введення анемізуючого розчину Кляйна з метою профілактики інтраопераційного метастазування і гемостазу, при спостереженні протягом 3-х років ознак рецидиву пухлини не було, якість життя була задовільною. Таким чином, ефективність лікування склала 100,0%.

За показником рецидиву у віддаленому періоді визначено достовірне зниження відмінностей в другій групі порівняно з першою ($Z= 2,091$, $p=0,037$).

Обговорення

Перебіг злоякісних поверхневих новоутворень шкіри зовнішнього носу залежить від форми росту пухлини, тому при ендофітному і інфільтруючому рості дуже часто процес ускладнюється розповсюдженням пухлини на хрящову та кісткову тканини носу, на тканини, оточуючи орган зору, в порожнину черепу з ураженням головного мозку, а також розвитком метастатичного процесу з найчастішим ураженням легенів [17]. В таких випадках доводиться проводити розширені хірургічні втручання, що призводять до післяопераційних дефектів, і як наслідок до реконструктивних пластичних операцій. Для радикальності хірургічного втручання важливим є визначення межі пухлинного ураження не тільки під контролем зору, а й за допомогою об'єктивних методів оцінки. Одним із таких мето-

дів, за нашими даними, є метод флуоресцентної візуалізації пухлинного ураження шкіри зовнішнього носу за допомогою Хлорину Е6, який нами при хірургічному втручанні використаний вперше [5]. За даними літератури, кольорова візуалізація пухлинного ураження шкіри проводилася тільки при внутрішньовенному введенні і при використанні фотодинамічної терапії [7, 8, 11, 16], а при хірургічному лікуванні злоякісного ураження шкіри зовнішнього носу в літературі такі дані відсутні.

Проведене нами хірургічне лікування злоякісного ураження шкіри зовнішнього носу з розповсюдженням на медіальний кут органа зору і повіки з використанням методу флуоресцентної візуалізації за допомогою Хлорину Е6 у 15 хворих дозволило отримати 100% радикальність і ефективність (відсутність ознак пролонгації і рецидиву) при спостереженні протягом 3 років. Отримані результати є корисними для підвищення якісної діагностики межі пухлинного ураження під час хірургічного лікування, підвищення його ефективності та якості життя хворих.

Висновки

1. Рецидив в групі хворих, яким здійснювали оперативне втручання без візуалізації за допомогою фотосенсибілізатора Хлорину Е6 межі пухлини, склав 26.6% (4 із 15 хворих), що достовірно перевищувало відповідний показник в групі пацієнтів, яким видалення пухлини здійснювали за умов зазначеної візуалізації (0 із 15 хворих, $z=2,091$; $p=0,037$).

2. Використання флуоресцентної візуалізації межі пухлинного ураження за допомогою фотосенсибілізатора Хлорин Е6 і введення анемізуючого розчину Кляйна у хворих на злоякісні пухлини зовнішнього носу з розповсюдженням на тканини медіального кута ока і повік дозволило провести хірургічне лікування за радикальною програмою в 100% випадків.

Література

1. Анищенко ИС, Важенін АВ. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, лечение. Челябинск, 2000; 92 с.
2. Буйко АС, Сафроненкова ИА, Питерова ОВ. Эпителиальные опухоли кожи век стадии Т3-4: комбинированное лечение или скальпель? Офтальмол. журн. 2002; 1: 30-34.
3. Буйко АС, Елагина ВА, Сафроненкова ИА. Комбинированное лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи век стадии Т3-4. Тез. науч.- практич. конф. с междунар. участием «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». Москва, 1998: 88-89.
4. Вит ВВ. Опухолевая патология органа зрения. Том 1. 2009. 610 с.
5. Євчева АФ. Сучасна діагностика злоякісних новоутворень зовнішнього носа і вуха. Оториноларингологія. 2019; (2-3); 47-52.
6. CancerinUkraine, 2015-2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцероестру України 2017; (18).
7. Капинус ВН, Каплан МА, Спиченкова ИС и др. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 плоскоклеточного рака кожи. Лазерная медицина. 2012;16:2:31-34.
8. Кочнева ЕВ. Результаты II фазы клинического исследования фотосенсибилизатора радахлорин у больных базально-клеточным раком кожи, проведенного в Челябинской городской клинической больнице № 1. Рос. биотерапевт. журн. 2005; 4 (4): 92-95.
9. Кунте К, Конц В. Клиника и поликлиника дерматологии и аллергологии, университет Людвиг-Макмиллианна г. Мюнхен. Современные рекомендации по терапии базальноклеточной и плоскоклеточной карцином. Дерматолог 3. 2012.
10. Ламоткин ИА. Клиническая дерматоонкология. Атлас. Бинном, 2011. 504 с.
11. Лукач ЕВ, Чепурна ОМ, Пашковський ВМ. Лікування базальноклеточного раку зовнішнього носа методом фотодинамічної терапії. Ринологія; 2017 (1): 65 - 67.
12. Пачес АИ. Опухоли головы и шеи. Москва: Медицина, 2000: 480 с.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2016, №246. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016-246-BRshkiru_2016_246_YKPM-D-BKR.pdf.
14. Ганцев ШХ, Юсупов АС. Практическая онкология. 2012; 13(2): 87- 89.
15. Chaqas FS, Silva Bde S. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. An. Bras.Dermatol. 2012, Apr.; 87 (2): 228-234.
16. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? Photochem. Photobiol. 1992; 55(1): 145-157.
17. Veness M, Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer. Australas J Dermatol. 2003; 4: 159-166.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор-кореспондент: Євчева Ангеліна Федорівна, email: esebuat11@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу: Автор підтверджує одноосібну відповідальність за наступне: концепцію та дизайн дослідження, збирання даних, аналіз та інтерпретацію результатів, підготовку рукопису.

Джерела підтримки: Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Декларація про конфлікт інтересів: Автори застерігають про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Надійшла 11.09.2022