



# Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы

Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Кунцевич Ж.С.<sup>1</sup> • Сухова Т.Е.<sup>1</sup> • Дибирова С.Д.<sup>1,2</sup> • Галкин В.Н.<sup>3</sup> • Иванов С.А.<sup>3</sup> • Романко Ю.С.<sup>2,3</sup>

**Молочкова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 554 25 44. E-mail: yulia-molochkova@yandex.ru

**Кунцевич Жанна Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Сухова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Дибирова Салимат Дибирмагомедовна** – аспирант кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>2</sup>

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>3</sup>

**Иванов Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе<sup>3</sup>

**Романко Юрий Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и радиотерапии Института профессионального образования<sup>2</sup>, руководитель научно-организационного отдела<sup>3</sup>

**Актуальность.** Показана клиническая эффективность метода фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении кератоакантомы. Однако опубликованные данные немногочисленны и противоречивы, не определены способы введения фотосенсибилизатора, дозы излучения в зависимости от формы кератоакантомы. **Цель** – разработка дифференцированных подходов к ФДТ при типичной и атипичной кератоакантоме путем варьирования плотности световой энергии при применении фотосенсибилизатора хлоринового ряда. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 36 больных с цитологически и/или гистологически подтвержденными солитарными кератоакантомами: 22 пациента с типичными и 14 с атипичными. У 12 больных диагностированы стойкие кератоакантомы, у 1 – гигантская и у 1 – центробежная кератоакантома. Каждому пациенту проводился 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора Радахлорина в объеме 0,75 мл на 1 см<sup>3</sup>. Источником лазерного излучения служил медицинский лазерный аппарат ЛАМИ (длина волны излучения – 662 ± 3 нм, мощность излучения на конце световода – 2 Вт). Плотность поглощенной световой энергии составляла при типичных кератоакантомах 50 Дж/см<sup>2</sup>, при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>. **Результаты.** После

проведенного лечения у 32 (89%) пациентов опухоль полностью регрессировала в сроки до 1 месяца (26 ± 1,3 дня), у 4 пациентов (в каждом случае – с атипичными кератоакантомами) новообразование не регрессировало в течение 1 месяца и было удалено хирургически с захватом 3 мм видимо здоровой кожи. На месте бывшей опухоли оставался участок рубцовой атрофии (26 случаев, у 4 больных – с гиперпигментацией) или нормотрофический рубец (10 случаев), вполне приемлемые в косметическом отношении. В сроки наблюдения до 2 лет в каждом из 36 случаев не отмечено развития рецидивов. **Заключение.** Разработан эффективный метод дифференцированного подхода к ФДТ типичных и атипичных кератоакантом, основанный на 1 сеансе ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина в дозе 0,75 мг/см<sup>3</sup> опухоли при интенсивности облучения 0,39 Вт/см<sup>2</sup>. При этом плотность световой дозы при типичных кератоакантомах составляет 50 Дж/см<sup>2</sup>, при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>.

**Ключевые слова:** опухоли кожи, типичная кератоакантома, атипичная кератоакантома, плоскоклеточный рак кожи, фотосенсибилизатор, лазерное излучение, фотодинамическая терапия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-64-70

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, 10, Российская Федерация



**М**етод фотодинамической терапии (ФДТ) основан на способности определенных химических препаратов – фотосенсибилизаторов – накапливаться в опухолевой ткани и под действием кванта света определенной длины волны вызывать фотохимическую реакцию, приводящую к избирательной резорбции опухоли [1]. Фотодинамическое воздействие на ткани уникально, так как вызывает некроз и апоптоз опухолевых клеток без повреждения коллагеновых структур, служащих каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты лечения [2, 3].

Клиническая эффективность ФДТ при опухолях кожи зависит от концентрации фотосенсибилизатора в ткани, поглощенной дозы световой энергии и уровня оксигенации ткани [4]. Фотосенсибилизаторы применяют системно и местно (аппликационно или интерстициально). Системная ФДТ достаточно эффективна, но характеризуется выраженным болевым синдромом, а также кожной фоточувствительностью от 2 дней до 4–8 недель вследствие длительной кумуляции препарата в организме, что требует защиты пациента в течение этого времени от прямого солнечного света и, таким образом, существенно ограничивает широкое использование метода. Более перспективна ФДТ с местным (аппликационным, внутриочаговым) введением фотосенсибилизатора. Благодаря адресной дозировке препарата в очаг увеличивается его доза в опухолевой ткани, повышается эффективность лечения в отношении как ближайших, так и отдаленных результатов при хорошем косметическом эффекте и предотвращении кожной фототоксичности. Все это позволяет проводить лечение амбулаторно.

В связи с иммуностропным эффектом ФДТ применяется при остроконечных кондиломах [5]. Клиническая эффективность этого метода также отмечена в лечении и профилактике рецидивов такой иммуногенной опухоли кожи, как кератоакантома. Так, C.S. Souza и соавт. сообщали об успешном лечении ее атипичной центрорбежной формы методом ФДТ с использованием системного фотосенсибилизатора [6], а S. Radakovic-Fijan и соавт. – об эффективном применении ФДТ с местным введением фотосенсибилизатора у 4 больных с атипичными (гигантскими) кератоакантомами [7]. Эти публикации представляют интерес, поскольку атипичные кератоакантомы в отличие от типичных длительно персистируют, редко инволюцируя спонтанно, и в 19% случаев

трансформируются в плоскоклеточный рак [8]. Вместе с тем сообщения об эффективности ФДТ при атипичных кератоакантомах немногочисленны и основаны лишь на отдельных наблюдениях.

Целью нашего исследования была разработка дифференцированного подхода к ФДТ при типичной и атипичной кератоакантоме путем варьирования плотности световой энергии при применении фотосенсибилизатора хлоринового ряда.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 36 больных с цитологически и/или гистологически подтвержденными солитарными кератоакантомами: 22 пациента с типичными и 14 с атипичными. У 12 больных диагностировали стойкие кератоакантомы, у 1 – гигантскую и у 1 – центрорбежную формы. Каждому пациенту проводился один сеанс ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора хлоринового ряда (препарат Радахлорин) в объеме 0,75 мл на 1 см<sup>3</sup>.

Перед сеансом ФДТ больному проводилась инфльтрационная анестезия 2% раствором лидокаина. Источником лазерного излучения служил медицинский лазерный аппарат ЛАМИ (длина волны излучения –  $662 \pm 3$  нм, мощность излучения на конце световода – 2 Вт). Световую энергию подвели перпендикулярно поверхности опухоли, площадь светового пятна охватывала всю поверхность новообразования и 0,7–1 см окружающей видимо здоровой кожи в соответствии с принципами абластики. В зависимости от размера опухоли облучение вели одним или несколькими полями диаметром до 3 см, интенсивность лазерного облучения, или плотность мощности, составляла в среднем 0,39 Вт/см<sup>2</sup>. Плотность поглощенной световой энергии составляла при типичных кератоакантомах 50 Дж/см<sup>2</sup>, при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>. Больные получали 1 сеанс ФДТ. После ФДТ пациентам назначались антиоксиданты (витамины С, А, Е, бета-каротин), очаги деструкции обрабатывались 5% раствором перманганата калия, мазью Левомеколь, а окружающая здоровая кожа – 20% раствором этилового спирта. В случае развития вторичной инфекции назначался доксициклин (внутри по 0,1 г 2 раза в день в течение 7 дней).

## Результаты

После проведенного лечения у 32 (89%) больных опухоль полностью регрессировала в сроки до 1 месяца ( $26 \pm 1,3$  дня), у 4 пациентов (в каждом случае – с атипичными кератоакантомами)



**Рис. 1.** Больная Т. 65 лет. Типичная кератоакантома на коже в области левой щеки с центральной псевдоязвой, заполненной коричнево-желтыми роговыми массами, и валикообразной зоной с телеангиэктазиями до лечения (А), через 3 недели (Б) и через 5 месяцев (В) после проведения одного сеанса фотодинамической терапии

новообразование не регрессировало в течение 1 месяца и было удалено хирургически с захватом 3 мм видимо здоровой кожи. На месте бывшей опухоли оставался участок рубцовой атрофии (26 случаев, у 4 пациентов – с гиперпигментацией) или нормотрофический рубец (10 случаев), вполне приемлемые в косметическом отношении. В сроки наблюдения до 2 лет в каждом из 36 случаев не отмечено развития рецидивов.

#### Клиническое наблюдение 1

Больная Т., 65 лет, обратилась с жалобами на новообразование на левой щеке. Больна 2,5 месяца. Не лечилась.

При осмотре: в области левой щеки – куполообразный узел плотно-эластической консистенции, размером  $1,8 \times 1,5 \times 0,6$  см с центральной псевдоязвой, заполненной коричнево-желтыми роговыми массами, легко удаляемыми с ее поверхности пинцетом, без признаков кровоточивости. По периферии узла – валикообразная зона, покрытая растянутым эпителием розового цвета с телеангиэктазиями (рис. 1А). Периферические лимфатические узлы не увеличены.

После проведения цитологического исследования установлен диагноз типичной кератоакантомы левой щеки.

Пациентка получила 1 сеанс ФДТ с использованием внутриочагового введения Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мг/см}^3$  опухоли; интенсивность лазерного облучения составила  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ , мощность световой дозы облучения –  $50 \text{ Дж/см}^2$ . Перед лечением проводили инфильтрационную анестезию – 4 мл 2% раствора лидокаина. Переносимость лечения была удовлетворительной, без побочных эффектов и осложнений. С целью

профилактики вторичной инфекции кожа в месте облучения обрабатывалась 5% водным раствором перманганата калия (4 раза в день в течение 7 дней).

Сразу после сеанса ФДТ мы не наблюдали геморрагического некроза опухоли и выделений с ее поверхности геморрагического экссудата, как при подведении к опухолям энергии плотностью  $200\text{--}300 \text{ Дж/см}^2$ , опухоль оставалась без достаточно значимых изменений. Отмечался медленный регресс опухоли. Лишь на 21-е сутки после лечения размер типичной кератоакантомы уменьшился до  $1,3 \times 1,1 \times 0,6$  см (рис. 1Б). Впоследствии сформировался вполне приемлемый в косметическом отношении участок рубцовой атрофии. Через 2 года рецидива кератоакантомы не было (рис. 1В).

#### Клиническое наблюдение 2

Больная Н., 59 лет, обратилась с жалобой на безболезненный узел на большом пальце правой кисти. Больна около 3 месяцев. Не лечилась.

При осмотре: на латеральной поверхности проксимальной трети большого пальца правой кисти – куполообразный узел размером  $2,2 \times 1,8 \times 0,5$  см с центральной псевдоязвой, покрытой желто-коричневыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной, шириной 6–8 мм, покрытой растянутым эпителием с телеангиэктазиями (рис. 2А).

После проведения цитологического исследования установлен диагноз гигантской кератоакантомы правой кисти.

Пациентка получила 1 сеанс ФДТ с использованием внутриочагового введения Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мг/см}^3$  опухоли; интенсивность лазерного



**Рис. 2.** Больная Н. 59 лет. Гигантская кератоакантома большого пальца правой кисти с центральной псевдоязвой, заполненной коричнево-желтыми роговыми массами, и валикообразной зоной с телеангиэктазиями до лечения (А) и через 4 месяца после проведения одного сеанса фотодинамической терапии (Б)

облучения составила  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ , мощность световой дозы облучения –  $50 \text{ Дж/см}^2$ . Перед лечением проводили инфильтрационную анестезию – 4 мл 2% раствора лидокаина. Переносимость лечения была удовлетворительной, без побочных эффектов и осложнений. С целью профилактики вторичной инфекции кожа в месте облучения обрабатывалась 5% водным раствором перманганата калия (4 раза в день в течение 7 дней).

Сразу после сеанса ФДТ мы не наблюдали геморрагического некроза опухоли и выделений с ее поверхности геморрагического экссудата, как при подведении к опухолям энергии плотностью  $200\text{--}300 \text{ Дж/см}^2$ , опухоль оставалась без достаточно значимых изменений. Отмечался медленный регресс опухоли. Лишь на 21-е сутки после лечения размер кератоакантомы уменьшился до  $1,1 \times 0,9 \times 0,4 \text{ см}$ . Впоследствии сформировался вполне приемлемый в косметическом отношении участок рубцовой атрофии. Через 1 год рецидива кератоакантомы не было (рис. 2Б).

### Клиническое наблюдение 3

Больная С., 56 лет, находилась в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом стойкой кератоакантомы лба.

Больна около 3,5 месяцев, когда впервые на ранее неизменной коже лба отметила появление узелка размером с булавочную головку, который постепенно увеличивался в размере. Субъективно пациентка ощущала незначительную болезненность при активных мимических движениях. За 2 месяца новообразование увеличилось до  $1,8 \text{ см}$  в диаметре, и в его центральной

части сформировалась массивная корка. Через 3 месяца рост очага поражения прекратился.

При осмотре: в области лба с левой стороны – куполообразный узел размером  $1,8 \times 1,8 \times 0,5 \text{ см}$  с четкими границами. В центре его – псевдоязва, покрытая светло-коричневыми роговыми массами, по периферии – валикообразная зона, покрытая растянутой кожей телесной окраски с телеангиэктазиями (рис. 3А). Периферические лимфатические узлы не увеличены.

После проведения цитологического исследования большой установлен диагноз стойкой кератоакантомы лба.

Пациентка получила 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мл/см}^3$  опухоли, при следующих параметрах лазерного облучения: интенсивность облучения составила  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ , плотность дозы облучения –  $300 \text{ Дж/см}^2$ . Перед лечением использовалась инфильтрационная анестезия в виде 4 мл 2% раствора лидокаина.

Сразу после сеанса ФДТ за счет фотохимического воздействия произошел геморрагический некроз: опухоль изменила цвет на темно-фиолетовый, отмечалось выделение геморрагического экссудата с ее поверхности. На 2-е сутки вокруг новообразования отчетливо определялись два кольцевидных участка: примыкающий к основанию опухоли участок кожи шириной  $1 \text{ см}$  с бледно-цианотичной окраской и кнаружи от него участок воспалительной гиперемии шириной  $1,5 \text{ см}$ . Экссудация и темно-фиолетовая окраска очага сохранялись 3 суток, на 4-е сутки на поверхности очага сформировалась плотная геморрагическая корка, начался регресс кератоакантомы с ее уменьшением до  $0,8 \times 0,7 \times 0,3 \text{ см}$ . На 9-е сутки некротизированный



**Рис. 3.** Больная С. 56 лет. Гигантская кератоакантома лба с центральной псевдодязвой, заполненной роговыми массами, и валикообразной зоной с телеангиэктазиями до лечения (**А**); рубцовая атрофия, сформировавшаяся через 2 недели после проведения одного сеанса фотодинамической терапии (**Б**)

очаг отторгся, на его месте осталась эрозивная поверхность. Через 2 недели сформировалась удовлетворительная в косметическом отношении рубцовая атрофия (рис. 3Б).

### Обсуждение

Ряд авторов обращают внимание на иммуномодулирующее действие ФДТ [9–12]. С иммуномодулирующей также связана эрадикация вируса папилломы человека при лечении больших остроконечными кондиломами [5]. Примечательно, что хирургический и другие методы удаления остроконечных кондилом не устраняли длительной персистенции вирусной ДНК в близлежащих клинически и гистологически здоровых тканях [13]. Ни один из методов лечения не предотвращал развития рецидива [14].

Высокая иммуногенность кератоакантомы была подтверждена многими исследователями [15–17]. Установлено, что более выраженные иммунные нарушения имеют место при атипичных кератоакантомах, тогда как при типичных они не столь существенны и не препятствуют спонтанной инволюции этой опухоли [15, 18, 19].

В связи с этим при лечении кератоакантом мы проводили 1 сеанс ФДТ с внутриочаговым введением Радахлорина в дозе  $0,75 \text{ мг/см}^3$  опухоли и интенсивностью облучения  $0,39 \text{ Вт/см}^2$ . В случае типичных кератоакантом плотность световой дозы составляла  $50 \text{ Дж/см}^2$ , а при атипичных кератоакантомах плотность дозы облучения увеличивали до  $300 \text{ Дж/см}^2$ .

Следует еще раз подчеркнуть, что в лечении больных типичными кератоакантомами один сеанс ФДТ в указанном режиме был эффективным в каждом из 22 случаев. При ФДТ 14 больных атипичными кератоакантомами клиническое выздоровление с отсутствием рецидивов в сроки от 6 месяцев до 2 лет отмечено в 10 (71%) случаях, что значительно выше, чем при наблюдаемом нами ранее спонтанном регрессе 95 атипичных солитарных кератоакантом, имевшем место только в 30 (32,3%) случаях ( $p < 0,01$ ), причем спонтанный регресс опухолей происходил в сроки от 5 месяцев до 2–5 лет (и даже через 11 лет) после начала болезни (в среднем через  $20,33 \pm 3,7$  недели), то есть значительно позже, чем после ФДТ ( $17,2 \pm 1,3$  дня) ( $p < 0,01$ ) [15]. Важно также отметить, что оставшиеся после ФДТ участки рубцовой атрофии и рубцы были косметически приемлемыми, тогда как после спонтанного регресса атипичных кератоакантом (в первую очередь гигантских) часто требовалась косметическая коррекция (в 5 случаях она проводилась с кожной пластикой).

Кроме того, отсутствие рецидивов в сроки наблюдения до 2 лет после хирургического удаления (с захватом 3 мм видимо здоровой кожи) и проведения ФДТ с использованием Радахлорина подтверждает возможность использования такого режима ФДТ не только в лечении типичных и атипичных кератоакантом, но и для профилактики рецидивов атипичных кератоакантом после хирургического удаления опухоли.



## Заключение

Нами разработан эффективный метод дифференцированного подхода к ФДТ типичных и атипичных кератоакантом. Он основан на одном сеансе ФДТ с внутриочаговым введением

Радахлорина в дозе 0,75 мг/см<sup>3</sup> опухоли при интенсивности облучения 0,39 Вт/см<sup>2</sup>. При этом плотность световой дозы при типичных кератоакантомах составляет 50 Дж/см<sup>2</sup>, а при атипичных – 300 Дж/см<sup>2</sup>. ☞

## Литература

1. Голдман МП, ред. Фотодинамическая терапия. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, Практическая Медицина; 2010. 196 с.
2. Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спищенко ИС, Шубина АМ, Боргуль ОВ, Горанская ЕВ. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. Радиация и риск. 2013;22(3):115–23.
3. Zeitouni NC, Oseroff A, Najarian DJ. Photodynamic therapy. In: MacFarlane DF, editor. Skin cancer management: a practical approach. New York: Springer; 2010. p. 41–56. doi: 10.1007/978-0-387-88495-04.
4. Stranadko EPh, Titova VA, Riabov MV, Petrovski VYu. Photodynamic therapy as an optimal technique for treating lower lip cancer. Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2010;7(Suppl I):18.
5. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. Br J Dermatol. 2011;164(2):448–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10089.x.
6. Souza CS, Felício LB, Arruda D, Ferreira J, Kurachi C, Bagnato VS. Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(1):101–2. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02744.x.
7. Radakovic-Fijan S, Hönigsmann H, Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. Br J Dermatol. 1999;141(5):936–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03180.x.
8. Молочков ВА, Ильин ИИ, Беренбейн БА, Долгушин ИИ, Коган МГ. Кератоакантома. Свердловск: Уральский университет; 1991. 124 с.
9. van Duijnhoven FH, Aalbers RI, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJ. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. Immunobiology. 2003;207(2):105–13. doi: 10.1078/0171-2985-00221.
10. Hayami J, Okamoto H, Sugihara A, Horio T. Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. J Dermatol. 2007;34(5):320–7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00280.x.
11. Qiang YG, Yow CM, Huang Z. Combination of photodynamic therapy and immunomodulation: current status and future trends. Med Res Rev. 2008;28(4):632–44. doi: 10.1002/med.20121.
12. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol. 2008;159(6):1245–66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x.
13. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. N Engl J Med. 1985;313(13):784–8. doi: 10.1056/NEJM198509263131304.
14. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. Dermatology. 2006;213(3):218–23. doi: 10.1159/000095039.
15. Молочков ВА, Казанцева ИА, Кунцевич ЖС, Бочкарева ЕВ. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак. М.: БИНОМ; 2006. 176 с.
16. Lowes MA, Bishop GA, Cooke BE, Barnetson RS, Halliday GM. Keratoacanthomas have an immunosuppressive cytokine environment of increased IL-10 and decreased GM-CSF compared to squamous cell carcinomas. Br J Cancer. 1999;80(10):1501–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6690552.
17. Jacobsson S, Linell F, Rausing A. Florid keratoacanthomas in a kidney transplant recipient. Case report. Scand J Plast Reconstr Surg. 1974;8(3):243–6.
18. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nürnberger F, Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. Br J Dermatol. 1986;114(1):109–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02785.x.
19. Claudy A, Thivolet J. Multiple keratoacanthomas: association with deficient cell mediated immunity. Br J Dermatol. 1975;93(5):593–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02255.x.

## References

1. Goldman MP, editor. Photodynamic therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul' OV, Goranskaya EV. Fotodinamicheskaya terapiya: rezul'taty i perspektivy [Photodynamic therapy: results and prospects]. Radiatsiya i risk. 2013;22(3):115–23 (in Russian).
3. Zeitouni NC, Oseroff A, Najarian DJ. Photodynamic therapy. In: MacFarlane DF, editor. Skin cancer management: a practical approach. New York: Springer; 2010. p. 41–56. doi: 10.1007/978-0-387-88495-04.
4. Stranadko EPh, Titova VA, Riabov MV, Petrovski VYu. Photodynamic therapy as an optimal technique for treating lower lip cancer. Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2010;7(Suppl I):18.
5. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. Br J Dermatol. 2011;164(2):448–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10089.x.
6. Souza CS, Felício LB, Arruda D, Ferreira J, Kurachi C, Bagnato VS. Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(1):101–2. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02744.x.
7. Radakovic-Fijan S, Hönigsmann H, Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. Br J Dermatol. 1999;141(5):936–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03180.x.
8. Molochkov VA, Il'in II, Berenbeyn BA, Dolgushin II, Kogan MG. Keratoakantoma [Keratoacanthoma]. Sverdlovsk: Ural'skiy universitet; 1991. 124 p. (in Russian).
9. van Duijnhoven FH, Aalbers RI, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJ. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. Immunobiology. 2003;207(2):105–13. doi: 10.1078/0171-2985-00221.
10. Hayami J, Okamoto H, Sugihara A, Horio T. Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. J Dermatol. 2007;34(5):320–7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00280.x.



11. Qiang YG, Yow CM, Huang Z. Combination of photodynamic therapy and immunomodulation: current status and future trends. *Med Res Rev.* 2008;28(4):632–44. doi: 10.1002/med.20121.
12. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1245–66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x.
13. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med.* 1985;313(13):784–8. doi: 10.1056/NEJM198509263131304.
14. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology.* 2006;213(3):218–23. doi: 10.1159/000095039.
15. Molochkov VA, Kazantseva IA, Kuntsevich ZhS, Bochkareva EV. Keratoakantoma. Klinika, diagnostika, lechenie, transformatsiya v rak [Keratoacanthoma. Clinic, diagnostics, treatment, transformation into cancer]. Moscow: BINOM; 2006. 176 p. (in Russian).
16. Lowes MA, Bishop GA, Cooke BE, Barnetson RS, Halliday GM. Keratoacanthomas have an immunosuppressive cytokine environment of increased IL-10 and decreased GM-CSF compared to squamous cell carcinomas. *Br J Cancer.* 1999;80(10):1501–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6690552.
17. Jacobsson S, Linell F, Rausing A. Florid keratoacanthomas in a kidney transplant recipient. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1974;8(3):243–6.
18. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nürnberger F, Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. *Br J Dermatol.* 1986;114(1):109–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02785.x.
19. Claudy A, Thivolet J. Multiple keratoacanthomas: association with deficient cell mediated immunity. *Br J Dermatol.* 1975;93(5):593–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02255.x.

# Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma

Molochkova Yu.V.<sup>1</sup> • Kuntsevich Zh.S.<sup>1</sup> • Sukhova T.E.<sup>1</sup> • Dibirova S.D.<sup>1,2</sup> • Galkin V.N.<sup>3</sup> • Ivanov S.A.<sup>3</sup> • Romanko Yu.S.<sup>2,3</sup>

**Background:** Photodynamic therapy (PDT) has shown its clinical efficacy in the treatment of keratoacanthoma. However, the published data is scarce and contradictory. Methods of a photosensitizer administration and irradiation doses depending on the type of keratoacanthoma have not been defined. **Aim:** To develop the differentiated approach to PDT for typical and atypical keratoacanthoma by variation of the light density while using of a chlorine photosensitizer. **Materials and methods:** We assessed and treated 36 patients with cytologically and/or histologically confirmed solitary keratoacanthomas, among them 22 patients with typical and 14 patients with atypical ones. In 12 patients, persistent keratoacanthomas were diagnosed, in 1, a gigantic one and in 1, a centripetal one. Each patient was administered one session of PDT with an intralesional administration of a photosensitizer Radachlorin at a dose of 0.75 mL/cm<sup>3</sup>. The source of laser irradiation was a medical laser device LAMI (with the wavelength of 662 ± 3 nm, the power of irradiation at the edge of the light guide, 2 Wt). The absorbed light density was 50 J/cm<sup>2</sup> for typical keratoacanthomas and 300 J/cm<sup>2</sup> for atypical ones.

**Results:** After the treatment, in 32 (89%) of patients the tumor completely regressed within one month (26 ± 1.3 days). In 4 patients (all with atypical keratoacanthomas) the tumors did not regress within one month and was removed surgically with the 3 mm margins of obviously normal skin. At the site of former tumors, there were areas of atrophic scarring (26 cases, in 4 patients, with hyperpigmentation) or with normotrophic scarring (10 patients) that were cosmetically acceptable. Within the next 2 years of the follow-up no relapses were observed. **Conclusion:** Thus, we proposed an effective method of differentiated approach to PDT of typical and atypical keratoacanthomas based on one PDT session with an intralesional administration of Radachlorin at a dose of 0.75 mg/cm<sup>3</sup> of the tumor, with the intensity of irradiation of 0.39 Wt/cm<sup>2</sup>. The light dose density for typical keratoacanthomas is 50 J/cm<sup>2</sup> and for atypical ones, 300 J/cm<sup>2</sup>.

**Key words:** skin tumors, typical keratoacanthoma, atypical keratoacanthoma, squamous cell skin cancer, photosensitizer, laser irradiation, photodynamic therapy

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-64-70

**Molochkova Yuliya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 554 25 44.

E-mail: yulia-molochkova@yandex.ru

**Kuntsevich Zhanna S.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Sukhova Tat'yana E.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Dibirova Salimat D.** – MD, PhD student, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>

**Galkin Vsevolod N.** – MD, PhD, Professor, Director<sup>3</sup>

**Ivanov Sergey A.** – MD, PhD, Deputy Director on Science and Medicine<sup>3</sup>

**Romanko Yuriy S.** – MD, PhD, Professor, Chair of Oncology and Radiotherapy, Institute for Professional Education<sup>2</sup>, Head of Administration and Planning Division<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Zhukova ul., Obninsk, Kaluzhskaya oblast', 249036, Russian Federation