

Опыт лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина – Гольтца

Третьякова Е.И.¹

Цель – оценка клинической эффективности методов лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина – Гольтца. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения различными методами у 23 больных с синдромом Горлина – Гольтца, наблюдательный период составил 25 лет. В зависимости от метода терапии были выделены 4 группы. В 1-й группе 18 пациентов получали лечение криодеструкцией, удалено 158 поверхностных и язвенных базалиом $T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$; во 2-й группе 5 пациентов получали фотодинамическую терапию, удалено 78 поверхностных, нодулярных и язвенных базалиом $T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$; в 3-й группе 3 пациента получали лазероиндуцированную термотерапию, удалено 16 поверхностных базалиом $T_1N_0M_0$; в 4-й группе 5 пациентов получали наружную химиотерапию Мардил Селеном, удалено 18 поверхностных и язвенных базалиом $T_1N_0M_0$. В качестве источников излучения для проведения фотодинамической терапии и лазероиндуцированной

термотерапии использовали лазерные установки с накачкой на парах меди и перестраиваемой длиной волны Металаз М1 и полупроводниковый инфракрасный лазер ЛАМИ. Фотодинамическую терапию проводили с фотосенсибилизаторами Фотогем и Радахлорин. Результаты лечения и безрецидивный период оценивали ежегодно у всех больных в сроки до 5 лет после лечения. **Результаты.** После проведения криодеструкции выздоровление наступило у 83,3%, улучшение – у 16,7% больных с синдромом Горлина – Гольтца, излечены 153 базалиомы. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет отмечены у 16,7% пациентов, рецидивировали 9 базалиом. После фотодинамической терапии выздоровление наступило у 80%, улучшение – у 20% пациентов, излечены 73 базалиомы. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет отмечены у 20% больных, рецидивировали 2 базалиомы. После лазероиндуцированной термотерапии выздоровление наступило в 100% наблюдений, излечены 16 базалиом. Рецидивы в сроки от 1 до 2 лет зарегистрированы

у 33% пациентов, рецидивировали 4 базалиомы. После наружной химиотерапии Мардил Селеном выздоровление наступило в 80%, улучшение – в 20% случаев, излечены 12 базалиом. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет отмечены у 20% больных с синдромом Горлина – Гольтца, рецидивировали 3 базалиомы. **Заключение.** Учитывая особенности заболевания и значительный арсенал средств и неинвазивных способов, ни один из предлагаемых методов лечения множественной базалиомы, ассоциированной с синдромом Горлина – Гольтца, не способен надежно предотвращать рецидивы болезни. Помимо радикального лечения необходимо проведение превентивной терапии ароматическими ретиноидами.

Ключевые слова: синдром Горлина – Гольтца, множественная базалиома, криодеструкция, фотодинамическая терапия, лазероиндуцированная термотерапия, Мардил Селен

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-88-95

Наследственные злокачественные заболевания включают более 200 нозологий [1, 2]. Синдром Горлина – Гольтца (син.: невобазоцеллюлярный синдром, синдром базальноклеточных невусов, синдром невоидной клеточной эпителиомы; MIM 109400) – полиорганный синдром, генетически детерминированный, наследуемый по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Его ассоциация с различными опухолями, включая базалиому, обусловлена мутациями 9-й хромосомы в генах PTCH1, PTCH2 или SUFU [3, 4].

Синдром поражает кожу, скелет и другие органы: мягкие ткани, глаза, центральную нервную систему, железы внутренней секреции. Кардинальными симптомами синдрома Горлина – Гольтца считаются множественная базалиома (рис. 1 и 2), точечные углубления на ладонях и подошвах, одонтогенные кератокисты верхней и нижней челюстей, дополнительные – аномалии развития костей черепа, ребер, позвоночника, субкортикальные кисты длинных трубчатых костей, гипертелоризм, косоглазие, врожденная слепота, глаукома, катаракта, медуллобластома, обызвествление серпа большого



мозга, агенезия мозолистого тела, умственная отсталость, гипогонадизм, патология гипофиза и других желез внутренней секреции, эпидермальные кисты, фибромы, милиум, липомы, пигментные невусы и др. [5, 6, 7].

В отличие от первично-множественной базалиомы, при синдроме Горлина – Гольтца эти опухоли появляются в молодом возрасте (между пубертатом и 35 годами), протекают более агрессивно, нередко резистентны к проводимой терапии, чаще рецидивируют, могут трансформироваться в метатипический рак и даже метастазировать [4, 5]. Анализ генетических расстояний и выявление иммуногенетических различий между больными с синдромом Горлина – Гольтца (ассоциация с HLA A10 и B14) и первично-множественной базалиомой (ассоциация с HLA B14) свидетельствуют, что множественная базалиома при синдроме Горлина – Гольтца и вне его должны рассматриваться как разные заболевания [8].

Вследствие особенностей течения базалиом при синдроме Горлина – Гольтца традиционно используемые методы лечения этой опухоли (хирургическое иссечение, лучевая и иммунотерапия, лазерная и электрокоагуляция), как правило, не приводят к положительным результатам и излечению новообразований. Поиск эффективных и щадящих методов лечения ведется по разным направлениям. Мы изучили клиническую эффективность новых методов лечения базалиом при синдроме Горлина – Гольтца.

Материал и методы

Поскольку синдром Горлина – Гольтца представляет собой системное заболевание с мультилокальным возникновением базалиом, их лечение существенно отличается от такового при солитарной и первично-множественной базалиомах [9]. При ведении пациентов мы использовали криодеструкцию, фотодинамическую терапию, лазероиндуцированную термотерапию, обработку базалиом Мардил Селеном, химиотерапию с внутримышечным и лимфотропным введением хлорида проспидия (препарат Проспидин).

Криодеструкция базалиом заключается в разрушении опухоли путем ее замораживания жидким азотом. Гибель опухолевых клеток происходит из-за образования на месте воздействия вне- и внутриклеточных кристалликов льда, приводящих к аноксии и некрозу ткани, а также гуморальному и клеточно-опосредованному ответу всего организма на криовоздействие [10, 11]. Сегодня это наиболее распространенный инвазивный метод лечения базалиом. Он эффективен

Третьякова Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 170 89 46.
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

при лечении опухолей небольшого размера различных локализаций и форм, включая первично-множественную базалиому, и не рекомендует-ся при макронодулярном и большом (свыше 5 см) диаметре опухоли, а также в случае выраженной инфильтрации подлежащих тканей (инфильтративном типе и склеродермоподобной базалиоме («морфеа»)) [10, 11]. После криодеструкции могут формироваться атрофические и гипертрофические рубцы, участки гипо- и гиперпигментации, на волосистой части головы – участки стойкого облысения, возникать нейропатии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – неинвазивный метод лечения злокачественных новообразований, основанный на способности фотосенсибилизатора накапливаться преимущественно в опухолевой ткани. Под действием лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в присутствии кислорода происходит фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, приводящая к избирательной гибели злокачественных клеток опухоли и ее сосудистой стромы, некрозу и лизису новообразования и замещению соединительной тканью. Механизм фотоповреждения связывают также с подавлением опухолевой васкуляризации, поражением плазматических мембран, митохондрий, ядер, самым тепловым эффектом, образованием цитотоксических продуктов и иммуномодулирующих цитокинов – интерлейкинов 1 и 2 [12, 13]. Для проведения ФДТ используют фотосенсибилизаторы первого и второго поколения: порфирины (Фотогем, Фотофрин, Фотосан), фталоцианины (Фотосенс), хлорины (Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин), препараты 5-аминолевулиновой кислоты (Аласенс). Методики ФДТ включают внутривенное, внутривагальное (внутриклеточное) и аппликационное введение фотосенсибилизатора [12, 13, 14].

По сравнению с другими методами лечения базалиомы преимуществами ФДТ являются селективность действия на опухолевую ткань, возможность многократного повторения процедуры при первично-множественном опухолевом процессе, в случае большого размера и при рецидиве базалиомы, возможность удаления в труднодоступных местах и комбинирования с химиотерапией, иммунотерапией и гипертермией, хороший косметический эффект [14]. Широкое использование ФДТ ограничивает необходимость применения дорогостоящей лазерной аппаратуры и фотосенсибилизаторов, необходимость соблюдения пациентом ограниченного светового режима.

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



Рис. 1. Синдром Горлина – Гольца: на лице множественные поверхностные язвенные и нодулярные базалиомы, милиум, актинический кератоз



Рис. 2. Синдром Горлина – Гольца: на спине множественные поверхностные базалиомы, язвенная базалиома

Лазероиндуцированная термотерапия (ЛИТТ) – неинвазивный метод лечения, основанный на локальной гипертермии злокачественной опухоли под действием лазерного излучения, приводящей к избирательному перегреву ее тканей без повреждения окружающей здоровой ткани. Повышение температуры внутри опухоли до 42–43 °С приводит к сосудистому отеку,

микротромбозам, хронической гипоксии, истощению запасов аденозинтрифосфата, нарушению репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках, продукции белков теплового шока и необратимым повреждениям за счет запуска прямого (некроз) и непрямого (апоптоз) пути опухолевой деструкции [15, 16].

Метод ЛИТТ универсален, сочетается практически со всеми методами лечения базалиом, имеет высокие экономические показатели. ЛИТТ эффективна при лечении микронодулярных и поверхностных базалиом небольшого размера различных локализаций, в том числе в труднодоступных местах, при первично-множественной базалиоме, отличается хорошими косметическими результатами и переносимостью [15, 16].

Химиотерапия (применение цитостатических препаратов) больным первично-множественной базалиомой, как правило, проводится в составе комбинированного (сочетание двух видов противоопухолевой терапии) или комплексного (сочетание трех ее видов) лечения строго индивидуально с учетом общего состояния организма, эффективности предыдущих курсов лечения. Отечественный цитостатический препарат Проспидин, обладающий высокой эпидермотропной противоопухолевой активностью, вводят в мышцу, вену или лимфотропно до курсовой дозы 2–4 г. В ряде случаев цитостатические препараты (блеомицин, метотрексат, циклофосфамид) применяют в виде внутрикожных или подкожных инъекций в очаг базалиомы или в пограничную с ней здоровую кожу [3, 17]. В результате курса химиотерапии размеры и глубина инвазии опухолей уменьшаются. Крио-, лазерное воздействие, деструкцию наружными противоопухолевыми средствами применяют, достигнув половинной курсовой дозы цитостатика или на завершающем этапе [3, 11, 17].

Химиотерапия показана при первично-множественной базалиоме, в том числе при синдроме Горлина – Гольца, язвенных очагах большого размера и в случае выраженной инвазии в подлежащие ткани, при неэффективности предшествующих традиционных методов лечения. Химиотерапию не применяют при выраженном истощении больного, диссеминации опухолевого процесса, активном туберкулезе, исходном угнетении гемопоэза, патологии сердечно-сосудистой системы [3, 11, 17].

В качестве монотерапии первично-множественной базалиомы, а также в составе комбинированного или комплексного лечения этой опухоли высокоэффективным наружным



химиотерапевтическим средством признан препарат *Мардил Селен*. Он представляет собой раствор селенистой кислоты (0,45% в пересчете на селен) в 70% 2,2-дихлорпропионовой кислоте. При наружном применении препарат способен прерывать рост и жизнедеятельность патологически измененных клеток посредством ангиокоагуляции, дегидратации и девитализации. Его воздействие приводит к обезвоживанию, мумифицированию тканей с формированием сухого струпа. Заживление под струпом происходит без вторичного инфицирования и деформации прилегающих тканей. Мардил Селен не абсорбируется организмом, нетоксичен, хорошо переносится пациентом [18].

Мардил Селен предназначен для лечения доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований кожи. Метод универсален, сочетается с другими методами лечения базалиомы, характеризуется высокой комплаентностью, имеет хорошие экономические показатели, эффективен при лечении опухолей небольшого размера различных локализаций и форм; его применение не рекомендуется в случаях выраженной инфильтрации подлежащих тканей [18].

Мы провели ретроспективный анализ результатов лечения различными методами у 23 больных с синдромом Горлина – Гольтца; наблюдательный период составил 25 лет (с 1990 по 2015 г.). Среди пациентов было 12 (52,2%) мужчин, 11 (47,8%) женщин. Возраст больных варьировал от 17 до 62 лет, средний возраст 46,7 года (мужчины – 44,4, женщины – 49,1 года).

В каждом случае диагноз синдрома Горлина – Гольтца устанавливался на основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторных исследований и функциональной диагностики. Базалиомы, диагностированные у всех 23 больных, ассоциировались с ладонно-подошвенными вдавлениями (у 22 (95,7%) пациентов), а также доброкачественными (в 15 (65,2%) наблюдениях) и злокачественными опухолями кожи (у 5 (21,7%) пациентов), кератокистами в теле верхней и нижней челюстей (у 14 (60,9%)) и другой костной патологией (у 4 (17,4%)), болезнями глаз (у 7 (30%)), нервной системы (у 10 (43,4%)), эндокринными (у 5 (21,7%)) и гинекологическими заболеваниями (у 3 (13%) пациентов). Среднее количество очагов базалиомы у одного больного составило 25,1 [8].

У всех пациентов диагноз базалиомы устанавливался на основании клинической картины и результатов гистологического (исследовали 39 опухолей) или цитологического исследования. Среди гистологических типов

исследованных нами базалиом встречались солидный ($n = 18$ (46,1%)) и поверхностный мультицентрический ($n = 12$ (30,8%)), реже – аденоидный ($n = 2$ (5,1%)) и солидно-аденоидный ($n = 4$ (10,3%)) типы опухолей.

Размеры $T_1N_0M_0$ имели 502 (87%), $T_2N_0M_0$ – 50 (8,7%), $T_3N_0M_0$ – 25 (4,3%) базалиом. У 12 (52,1%) больных все опухоли были поверхностными, у 1 (4,4%) – нодулярными, у 1 (4,4%) – язвенными, сочетание различных форм базалиомы мы отмечали у 9 (39,1%) пациентов. Рецидивы базалиомы после различных методов лечения имели 18 (78,3%) человек [8].

Больные были разделены на 4 группы. В 1-й группе лечение криодеструкцией получали 18 пациентов, удалено 158 поверхностных и язвенных базалиом $T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$; во 2-й группе фотодинамическую терапию получали 5 пациентов, удалено 78 поверхностных, нодулярных и язвенных базалиом $T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$; в 3-й группе лазероиндуцированную термотерапию получали 3 пациента, удалено 16 поверхностных базалиом $T_1N_0M_0$; в 4-й группе наружную химиотерапию Мардил Селеном получали 5 пациентов, удалено 18 поверхностных и язвенных базалиом $T_1N_0M_0$.

В качестве источников излучения для проведения фотодинамической терапии и лазероиндуцированной термотерапии использовали лазерные установки с накачкой на парах меди и перестраиваемой длиной волны Металаз М1 и полупроводниковый инфракрасный лазер ЛАМИ. При проведении фотодинамической терапии использовали фотосенсибилизаторы Фотогем и Радахлорин.

Результаты лечения и безрецидивный период оценивались ежегодно у всех больных в сроки до 5 лет после лечения.

Результаты и обсуждение

Криодеструкцию как монометод мы проводили 3 (16,7%) пациентам с синдромом Горлина – Гольтца, удалили 14 базалиом. В составе комбинированной (с цитостатиком Проспидином, на курс 2,5–3,5 г) терапии криовоздействие получили 15 (83,3%) пациентов, удалили 144 базалиомы. Жидкий азот наносили аппликационным методом с помощью зондов различного диаметра дважды с самопроизвольным оттаиванием и обязательным захватом здоровой ткани на 0,3–0,5 см в зависимости от формы, локализации базалиомы и степени ее инвазивного роста. Время экспозиции зависело от характера опухоли и составляло от 1 до 2 минут. После процедуры проводилась



местная обработка 5% водным раствором перманганата калия или гелем Эгаллохит, а при развитии вторичной инфекции – антибиотикотерапия.

Переносимость процедуры была хорошей, болевые ощущения незначительно выражены и не требовали премедикации. Непосредственно после криовоздействия мы отмечали отек, гиперемию, экссудацию с образованием пузыря, затем формирование некроза и струпа. Средняя продолжительность отека окружающих тканей была $6,4 \pm 2$ дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения – $9,6 \pm 3$ и $27,4 \pm 3$ дня соответственно.

Сроки наблюдения больных после криодеструкции составили от 1 года до 10 лет. У получивших только криодеструкцию клиническое и этиологическое выздоровление наступило в 2 наблюдениях, излечены 9 базалиом. Улучшение мы отмечали у 1 пациента с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 4 базалиомы, 1 опухоль уменьшилась в размере более чем на 50%. После комбинированного лечения клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 13 больных, излечены 98 базалиом. Улучшение наступило у 2 пациентов, у которых полностью излечены 42 опухоли, уменьшились в размере более чем на 50% 4 базалиомы. Таким образом, всего выздоровление наступило у 15 (83,3%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 153 опухоли. На месте удаленных опухолей формировались округлые или неправильной формы плотноватые рубцы, не спаянные с подлежащей тканью, нередко с исходом в гипо- и гиперпигментацию, косметический результат был удовлетворительным и хорошим.

Рецидивы после криодеструкции мы отмечали у 3 (16,7%) пациентов (рецидивировали 9 базалиом) в сроки от 1 до 3 лет.

ФДТ как монотерапию мы проводили 5 (21,7%) больным с синдромом Горлина – Гольтца, в целом лечению было подвергнуто 78 базалиом. Использовались Фотогем – фотосенсибилизатор первого поколения группы порфиринов, препарат вводили внутривенно капельно на физрастворе из расчета 2 мг/кг, и Радахлорин – фотосенсибилизатор второго поколения, относящийся к хлоринам, который вводился внутривенно из расчета 2–3,5 мг/см² опухоли. ФДТ с применением Фотогема получили 3 (13%) пациента, лечили 63 опухоли, Радахлорина – 2 (8,7%) пациента, лечению подвергались 15 базалиом.

В качестве источников лазерного излучения использовали Металаз М1 (лазерная установка

с накачкой на парах меди и перестраиваемой длиной волны 511, 578, 620–680 нм) и ЛАМИ (полупроводниковый лазерный аппарат с непрерывным/импульсным режимами излучения, длиной волны излучения 662 ± 3 нм, мощностью излучения на конце световодов 1,3 Вт). Световая энергия подводилась перпендикулярно к поверхности опухоли, использовались гибкие кварцевые моноволоконные торцевые световоды и световоды с линзой. Облучение велось несколькими полями диаметром 1–5 см. Плотность мощности излучения составляла 0,15–0,56 Вт/см², плотность поглощенной световой энергии – 300–600 Дж/см², время облучения – 20–40 минут на одно поле. Для премедикации использовали растворы лидокаина или кеторолака. Переносимость ФДТ была удовлетворительной, боль, жжение и парестезии после обезболивания выражены незначительно, температурная и аллергическая реакции отсутствовали. Процедура ФДТ проводилась однократно.

В связи с повышенной фоточувствительностью после ФДТ с использованием Фотогема больные соблюдали ограниченный световой режим 30 дней, Радахлорина – 1–2 дня. По окончании процедуры в течение 7 дней пациенты получали антиоксиданты (витамины С, А, Е, бета-каротин), проводилась местная обработка 5% водным раствором перманганата калия, а при развитии вторичной инфекции назначались антибиотики.

Непосредственно после ФДТ мы отмечали отек, гиперемию, экссудацию, через несколько дней формировался струп. Средняя продолжительность отека окружающих тканей составила $3,8 \pm 1,7$ дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения – $4,8 \pm 2$ и $21,8 \pm 2$ дня соответственно.

Сроки наблюдения больных после ФДТ составили от 1 года до 5 лет. После ФДТ с использованием Фотогема клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 2 больных с синдромом Горлина – Гольтца, излечены 36 базалиом. Улучшение мы отмечали у 1 пациента, полностью излечены 22 базалиомы, 5 опухолей уменьшились в размерах более чем на 50%. Необходимо отметить, что ФДТ с системным введением Фотогема были подвергнуты больные с наиболее крупными и инвазивными базалиомами, то есть пациенты с худшим прогнозом, что неминуемо сказывалось на конечном результате. После ФДТ с локальным введением Радахлорина клиническое и этиологическое выздоровление наступило в 2 наблюдениях, полностью излечены 15 базалиом. Таким образом, всего выздоровление наступило у 4 (80%)



больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 73 опухоли.

Поскольку минимальное фотодинамическое повреждение с сохранением коллагенового каркаса кожи создает оптимальные условия для заживления дефектов – «эффект полной регенерации тканей» – рубцовая ткань после ФДТ имела четкие границы, округлую форму, розовый или бледно-розовый цвет, иногда с исходом в гипопигментацию, мягкую консистенцию. Косметический результат после ФДТ мы оценили как хороший и отличный.

Рецидивы после ФДТ мы отмечали у 1 (20%) больного (рецидивировали 2 базалиомы) в сроки от 1 до 3 лет.

ЛИТТ в составе комбинированного (с цитостатиком Проспидином, на курс 3 г) лечения мы проводили 3 (13%) пациентам, лечили 16 базалиом $T_1N_0M_0$. Источником лазерного излучения был полупроводниковый инфракрасный лазер ЛАМИ (1064 нм) с установленной выходной мощностью 2,5 Вт, гибким световодом для доставки излучения на очаг воздействия и с возможностью нагрева до 42–43 °С в строго заданном объеме и с учетом конфигурации опухоли без повреждения здоровых тканей. Время воздействия на базалиому составляло от 10 до 30 минут на одно поле. Для премедикации использовали раствор лидокаина, препарат вводился под очаг. Переносимость ЛИТТ была хорошей, боль и жжение после обезболивания – незначительно выраженными, температурная, аллергическая и фототоксическая реакции отсутствовали. Процедура ЛИТТ проводилась однократно. После лечения на очаг наносили гель Эгаллохит в течение 7 дней.

Непосредственно после ЛИТТ на месте воздействия на опухоль развивались отек, гиперемия, экссудация без формирования пузыря, происходило сглаживание рельефа кожи, формировался струп. Средняя продолжительность отека окружающих тканей составила $1,3 \pm 1,2$ дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения – $2,2 \pm 1,1$ и $17,1 \pm 3$ дня соответственно.

Сроки наблюдения больных после ЛИТТ варьировали от 1 года до 3 лет. Клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 3 (100%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 16 базалиом. Полная эпителизация очага завершалась формированием бледно-розовых или цвета окружающей кожи мягких рубцов или участков рубцовой атрофии, не спаянных с подлежащими тканями, без исхода в гипо- и гиперпигментацию. Косметический

результат после ЛИТТ мы оценили как хороший и отличный.

Рецидивы после ЛИТТ возникли в 1 (33,3%) случае (рецидивировали 4 базалиомы) в сроки от 1 до 2 лет.

Наружную химиотерапию Мардил Селеном в составе комбинированной (с цитостатиком Проспидином, на курс 3 г) терапии мы применяли для лечения 5 (21,7%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, в целом лечению было подвергнуто 18 базалиом $T_1N_0M_0$. Препарат наносился пластиковым шпателем или с помощью стеклянного капилляра на предварительно обезжиренную 70% спиртом поверхность новообразования. Обработку проводили аппликационным методом (всего 3–4 аппликации) в пределах здоровых тканей, захватывая 0,1–0,2 см видимо неповрежденной кожи до появления характерного беловато-серого окрашивания и уплотнения тканей опухоли. Максимальная дозировка Мардил Селена не превышала 0,2 мл на аппликацию. Обработку проводили трехкратно: на 1-, 2- и 8-е сутки. После второй и третьей процедур на очаг наносили 5% водный раствор перманганата калия или гель Эгаллохит, а при развитии вторичной инфекции назначали антибиотик.

Переносимость процедур была хорошей, премедикация не проводилась. Непосредственно после нанесения Мардил Селена мы наблюдали изменение окраски тканей, отек, транзиторную полосу гиперемии, на следующие сутки очаг муффицировался, приобретал темно-коричневый оттенок, уменьшался в размерах – формировался струп. Средняя продолжительность отека окружающих тканей составила $1,1 \pm 0,3$ дня, средняя продолжительность формирования струпа и его отторжения – $2 \pm 0,8$ и $15,5 \pm 2$ дня соответственно.

Сроки наблюдения после лечения Мардил Селеном составили от 1 года до 3 лет. Клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 4 пациентов, полностью излечены 12 базалиом. Улучшение мы отмечали в 1 случае, полностью излечены 4 базалиомы, 2 опухоли уменьшились в размере более чем на 50%. Таким образом, всего выздоровление наступило у 4 (80%) больных с синдромом Горлина – Гольтца, полностью излечены 16 опухолей. На месте удаленных новообразований формировались мягкие розовые рубцы, не спаянные с подлежащей тканью, или рубцовая атрофия, нередко с исходом в гипо- и гиперпигментацию, косметический результат был удовлетворительным и хорошим.

Рецидивы после наружной химиотерапии Мардил Селеном мы отмечали у 1 (20%)



пациента (рецидивировали 3 базалиомы) в сроки от 1 до 3 лет.

Заключение

Поскольку опухоли при синдроме Горлина – Гольтца появляются в течение всей жизни больного, необходимо их активное выявление при обязательных пожизненных диспансерных осмотрах не реже раза в год, причем не только с дерматоонкологическим, но и общеонкологическим обследованием из-за высокой частоты сочетанной висцеральной онкологической патологии. Несмотря на значительный арсенал средств

и неинвазивных методов, которыми сегодня располагают дерматоонкологи, и лучшие, чем при хирургических воздействиях, косметические результаты, ни один из предлагаемых способов лечения базалиом при синдроме Горлина – Гольтца не способен надежно предотвращать рецидивы заболевания. Помимо радикального лечения первичной опухоли показан прием внутрь ароматических ретиноидов для предотвращения рецидивов, однако после отмены препаратов их превентивный эффект прекращается [19]. Возможно проведение косметической пластики дефектов и консервативное лечение рубцов. ☺

Литература

1. Мордовцев ВН, Мордовцева ВВ, Мордовцева ВВ. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. М.: Наука; 2004. 296 с.
2. Фитцпатрик Т, Джонсон Р, Вулф К, Полано М, Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, Мак Гроу Хилл; 1998.
3. Молочков ВА, Молочков АВ, ред. Клиническая дерматоонкология. М.: Студия МДВ; 2011. 339 с.
4. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
5. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69(3):299–308. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M.
6. Morris DJ, Reis A. A YAC contig spanning the nevoid basal cell carcinoma syndrome, Fanconi anaemia group C, and xeroderma pigmentosum group A loci on chromosome 9q. *Genomics.* 1994;23(1):23–9. doi: 10.1006/geno.1994.1454.
7. Sabbia T, Bovone S, Camera A, Gambini C, Balbi P. Gorlin-Goltz syndrome with odontogenic keratosis. Report on a patient followed for 10 years. *Minerva Stomatol.* 1994;43(7–8):359–63.
8. Третьякова ЕИ, Молочков ВА, Писклакова ТП, Манишкина РП. Особенности системы HLA у больных с множественной базалиомой и синдромом Горлина – Гольтца. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2000;(2):7–11.
9. Morrell D, Chase CL, Swift M. Cancer in families with severe combined immune deficiency. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(3):455–8.
10. Снарская ЕС, Молочков ВА. Базалиома. М.: Медицина; 2003. 136 с.
11. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M, Salmon-Ehr V, Morel M, Cavenelle F, Léonard F, Kalis B, Bernard P. Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients. *Ann Dermatol Venerol.* 2000;127(2):175–9. doi: AD-02-2000-127-2-0151-9638-101019-ART6.
12. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
13. Романко ЮС, Каплан МА, Молочков ВА, Попучиев ВВ, Сухова ТЕ, Третьякова ЕИ, Таранец ТА. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004;(6):6–10.
14. Сухова ТЕ, Романко ЮС, Матвеева ОВ. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным применением Радахлорина. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;(4):41–5.
15. Szasz A, Vincze G. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction. *J Cancer Res Ther.* 2006;2(4):171–81. doi: 10.4103/0973-1482.29827.
16. Лихванцева ВГ. Термотерапия внутриглазных опухолей. М.: Альт Консул; 2009. 240 с.
17. Roseeuw D, Katsambas AD, Hachem JP. Карцинома базально-клеточная. В: Кацамбас АД, Лотти ТМ, ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. 3-е изд. Пер. с англ. М.: Медпресс; 2014. с. 199–211.
18. Молочков АВ, Молочков ВА, Хлебникова АН, Алиева ПМ, Седова ТГ. Совершенствование аппликационного метода лечения нодулярной базалиомы. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;(2):11–3.
19. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL Jr. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part II). *Cancer Treat Rep.* 1987;71(5):493–515.

References

1. Mordovtsev VN, Mordovtseva VV, Mordovtseva VV. Nasledstvennyye bolezni i poroki razvitiya kozhi. Atlas [Inherited disorders and developmental abnormalities of the skin. An atlas]. Moscow: Nauka; 2004. 296 p. (in Russian).
2. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, Polano M, Suurmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. New York: McGraw-Hill; 1992.
3. Molochkov VA, Molochkov AV, editors. Klinicheskaya dermatoonkologiya [Clinical Dermato-oncology]. Moscow: Studiya MDV; 2011. 339 p.
4. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
5. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69(3):299–308. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M.
6. Morris DJ, Reis A. A YAC contig spanning the nevoid basal cell carcinoma syndrome, Fanconi anaemia group C, and xeroderma pigmentosum group A loci on chromosome 9q. *Genomics.* 1994;23(1):23–9. doi: 10.1006/geno.1994.1454.
7. Sabbia T, Bovone S, Camera A, Gambini C, Balbi P. Gorlin-Goltz syndrome with odontogenic keratosis. Report on a patient followed for 10 years. *Minerva Stomatol.* 1994;43(7–8):359–63.
8. Tret'yakova EI, Molochkov VA, Pisklakova TP, Manishkina RP. Osobennosti sistemy HLA u bol'nykh s mnozhestvennoy bazaliomoy i sindromom Gorlina – Golt'tsa [Charac-



- teristics of HLA system in patients with multiple basalioma and Gorlin-Goltz syndrome]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2000;(2):7–11 (in Russian).
9. Morrell D, Chase CL, Swift M. Cancer in families with severe combined immune deficiency. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(3):455–8.
 10. Snarskaya ES, Molochkov VA. Bazalioma [Basalioma]. Moscow: Meditsina; 2003. 136 p. (in Russian).
 11. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M, Salmon-Ehr V, Morel M, Cavenelle F, Léonard F, Kalis B, Bernard P. Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127(2):175–9. doi: AD-02-2000-127-2-0151-9638-101019-ART6.
 12. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889–905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889.
 13. Romanko YuS, Kaplan MA, Molochkov VA, Popuchiev VV, Sukhova TE, Tret'yakova EI, Taranets TA. Bazal'no-kletochnyy rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennyye aspekty fotodinamicheskoy terapii [Basal cell skin carcinoma: the treatment problems and current issues of photodynamic therapy]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2004;(6):6–10 (in Russian).
 14. Sukhova TE, Romanko YuS, Matveeva OV. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym primeneniem Radakhlolina [Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with local administration of Radachlorine]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2008;(4):41–5 (in Russian).
 15. Szasz A, Vincze G. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction. *J Cancer Res Ther.* 2006;2(4):171–81. doi: 10.4103/0973-1482.29827.
 16. Likhvantseva VG. Termoterapiya vnutriglaznykh opukholey [Thermic therapy of intraocular tumors]. Moscow: Al't Konsul; 2009. 240 p. (in Russian).
 17. Roseeuw D, Katsambas AD, Hachem JP. Basal cell carcinoma. In: Katsambas AD, Lotti TM, editors. *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2nd edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. p. 68–81.
 18. Molochkov AV, Molochkov VA, Khlebnikova AN, Alieva PM, Sedova TG. Sovershenstvovanie aplikatsionnogo metoda lecheniya nodulyarnoy bazaliomy [Improvement of the application method for the treatment of nodular basale cell carcinoma]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;(2):11–3.
 19. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL Jr. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part II). *Cancer Treat Rep.* 1987;71(5):493–515.

The experience of treatment of multiple basalioma in Gorlin-Goltz syndrome

Tret'yakova E.I.

Aim: To assess clinical efficacy of the treatment options for multiple basalioma in patients with Gorlin-Goltz syndrome. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed the results of various treatments in 23 patients with the Gorlin-Goltz syndrome for the time period of 25 years. Four treatment groups were formed depending on the treatment method. In the group 1, 18 patients were cryodestructed, with elimination of 158 superficial and ulcer basaliomas T₁N₀M₀, T₂N₀M₀, T₃N₀M₀. In the group 2, 5 patients received photodynamic therapy, with removal of 78 superficial, nodular and ulcer basaliomas T₁N₀M₀, T₂N₀M₀, T₃N₀M₀. In the group 3, 3 patients were administered laser-induced thermic therapy with removal of 16 superficial basaliomas T₁N₀M₀. In the group 4, 5 patients received topical chemotherapy with Mardil Selen, with removal of 18 superficial and ulcer basaliomas T₁N₀M₀. As radiation sources for photodynamic and laser-induced thermic therapy we used laser equipment with copper vaporization and adjusted wave length Metalaz 1 and semiconductor infrared laser LAMI. The photodynamic therapy was administered with photosensitizers Photohem and Radachlorin. The results of treatment and relapse-free periods were assessed annually in all patients up to 5 years after treatment. **Results:** After cryodestruction, 83.3% of

patients with Gorlin-Goltz syndrome were cured (153 basaliomas) and additional 16.7% improved. Relapses during the time period from one to three years were observed in 16.7% of patients. Nine (9) basaliomas relapsed. After photodynamic therapy, 80% of patients (73 basaliomas) were cured and 20% improved. Relapses from 1 to 3 years were observed in 20% of patients (2 basaliomas). After laser-induced thermic therapy 100% of patients (16 basaliomas were cured), and relapses from 1 to 2 years were registered in 33% of patients (4 basaliomas). After topical treatment with Mardil Selen 80% of patients (12 basaliomas) were cured and 20% of patients improved. Relapses from 1 to 3 years were seen in 20% of patients (3 basaliomas). **Conclusion:** Taking into account the disease specifics and a wide range of treatments and non-invasive therapies, none of the suggested treatment approaches for multiples basalioma associated with the Gorlin-Goltz syndrome can reliably prevent the relapses. In addition to radical treatment, preventive administration of aromatic steroids is necessary.

Key words: Gorlin-Goltz syndrome, multiple basalioma, cryodestruction, photodynamic therapy, laser-induced thermic therapy, Mardil Selen

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-88-95

Tret'yakova Elena I. – MD, PhD, Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 170 89 46.
 E-mail: marina.s.petrova@gmail.com

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