

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Горанская, М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Е.В. Ярославцева, И.С. Спиченкова,
А.М. Шубина, О.В. Боргуль, Ю.А. Рагулин, М.В. Таибова

ФБГУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

Резюме

Приведены результаты лечения внутрикожных метастазов рака молочной железы методом фотодинамической терапии. Исследовано 46 пациенток, суммарное число пролеченных внутрикожных метастазов составило 535. Для проведения фотодинамической терапии использовали фотосенсибилизатор фотолон, который вводили пациенткам внутривенно в дозе 0,9–1,6 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения сеанса облучения (длина волны 661 ± 1 нм, плотность мощности 0,11–0,56 Дж/см²), мощность на выходе волокна 0,3–2,0 Вт, плотность энергии 50–600 Дж/см². В результате лечения полная регрессия метастатических очагов была получена в 33,6% случаев, частичная – в 39,4%, стабилизация – в 22,6%, прогрессирование зарегистрировано в 4,3% случаев. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения метода фотодинамической терапии для лечения метастатических очагов рака молочной железы как одного из этапов комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, фотолон, фотодинамическая терапия, внутрикожные метастазы.

Введение

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в России, как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно статистическим данным в 2010 году РМЖ впервые выявлен у 54872 больных, из них заболевание в I–II стадии обнаружено у 63,6%, в III – у 25,8% и в IV – у 10,0%, у 0,6% больных стадию заболевания определить не удалось. Отметим, что, несмотря на эффективные методы диагностики, число больных с диагнозом РМЖ III–IV стадий достаточно высоко [1].

По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. У женщин при выявлении кожных метастазов диагноз рак молочной железы ставится в 51,0–70,7% случаев. В 20% случаев впервые обнаруженный рак молочной железы сопровождается метастазами заболевания в кожу [2].

Внутрикожные метастазы при РМЖ возникают лимфогенным, гематогенным и имплантационным путем. Метастатические очаги представляют собой округлые или овальные узелки плотной или плотноэластической консистенции размером от 1–2 мм до 1–3 см в диаметре. Они не вызывают боли, подвижные, без эрозии или изъязвления. Иногда метастазы имеют необычную конфигурацию, напоминают фурункулы, пиогенные гранулемы или кератоакантомы. Внутрикожные метастазы чаще бывают множественными, располагаются рассеянно или локализованно. Внутрикожные метастазы при РМЖ чаще локализуются на передней грудной стенке (30–46%), в зоне послеоперационного рубца (20–30,4%), на боковой поверхности грудной клетки и спине (30%), реже на лице (22,2%), на коже головы (13,5%) и шее (9%) [3].

Лечение метастатического РМЖ – системное (химиотерапия, гормонотерапия), сочетается с лучевой терапией и, при возможности, с дальнейшим лазерным иссечением метастатического очага в пределах здоровых тканей. Хирургическое удаление метастазов рака молочной железы не всегда возможно из-за множественного характера поражения и большой распространенности процесса. Соматическое состояние больных, перенесших комбинированное лечение и полихимиотерапию (ПХТ), порой не позволяет осуществлять хирургическое вмешательство в необходимом объеме. Результативность консервативной терапии у больных с метастазами РМЖ во многом зависит от чувствительности опухоли к лучевому, лекарственному и гормональному лечению. Множественный характер внутрикожного метастазирования в ряде случаев ограничивает возможности лучевого лечения. Таким образом, основным методом лечения больных с метастазами РМЖ остается химиогормонотерапия с многократным повторением курсов лечения. Положительный эффект ПХТ (т.е. полная или частичная регрессия) при метастазах РМЖ в кожу и мягкие ткани с применением стандартных схем лечения достигается в 22–27% случаев, срок ремиссии 2–3 мес. Для продления сроков ремиссии требуется многокурсовая ПХТ. Кроме того надо отметить иммуносупрессивное действие лучевой терапии и химиотерапии. Неудовлетворенность результатами терапии больных РМЖ заставляет клиницистов искать новые методы лечения. Для местного лечения единичных кожных метастазов традиционно используется хирургический метод, реже лучевая терапия. Из других методов надо отметить местную химиотерапию, электрохимиотерапию, брахитерапию, лазерную деструкцию, криотерапию, гипертонию и т.д. [4, 5].

Одним из эффективных методов лечения злокачественных образований является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ основана на способности опухолевых тканей накапливать фотосенсибилизаторы в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли [6, 7, 8]. Сопутствующий тромбоз сосудов опухоли и стимуляция локального противоопухолевого иммунитета также способствуют гибели опухолевых клеток [9, 10]. Высокая избирательность поражения опухолей, отсутствие выраженных побочных реакций, возможность повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения качественно отличает метод ФДТ. Метод может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическим и лучевым лечением для улучшения результатов и профилактики рецидивов. ФДТ применяют в случае неэффективности химиотерапии, лучевого лечения, при рецидивах заболевания после хирургического вмешательства, а также с паллиативной целью.

По данным отечественных авторов, при проведении дистанционной ФДТ внутрикожных метастазов РМЖ полной регрессии удается достигнуть в 39–51% случаев, частичной в 36%, стабилизация процесса достигается в 4% случаев, объективный положительный ответ составляет 87–98%. По данным зарубежных авторов, полная регрессия составляет 65–73%, частичная – 18%, объективный ответ – 100% [2, 11, 13].

Цель данного исследования – оценка эффективности применения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон у больных с метастазами рака молочной железы в кожу.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 46 больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы, наблюдавшихся в Медицинском радиологическом научном центре с 1998 по 2012 г. Средний возраст пациенток составил 60 лет (от 39 до 72). Все опухолевые образования были морфологически верифицированы. На момент лечения у 25 (54,3%) больных были выявлены только внутрикожные метастазы, у 21 больной (45,7%), помимо поражения кожи, имелись метастазы в лимфатические узлы, кости, печень, легочную ткань, вторую молочную железу. Место локализации внутрикожных образований: передняя грудная стенка – у 21 больного (46%), зона операционного рубца – у 20 (43%), метастатическое поражение нескольких зон (кожа передней грудной и брюшной стенки, спины, кожа головы) – у 5 (11%).

Для проведения ФДТ использовали препарат фотолон, являющийся представителем класса сенсибилизаторов, производных хлорина е6, электронный спектр поглощения которого имеет 4 пика в области 506, 536, 610 и 666 нм [9].

Фотолон вводили внутривенно в дозе 0,9–1,6 мг/кг массы тела больной. За 20 мин до начала сеанса ФДТ проводилась премедикация с использованием нарко-

тических и ненаркотических анальгетиков. Всем пациентам после введения фотолон проводили процедуру флуоресцентного исследования с визуальной оценкой флуоресцентного изображения и локальной флуоресцентной спектроскопией. Для проведения ФДТ использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Латус-2». Длина волны излучения аппарата составляла 661 ± 1 нм, что соответствует максимуму спектрального поглощения фотолон, максимальная выходная мощность 2 Вт. Для доставки световой энергии к опухоли использовались гибкие моноволоконные кварцевые световоды. Размер полей облучения варьировал от 1 до 6 см, число полей от 1 до 30, плотность мощности (P_s) от 0,11 до 0,56 мВт/см², выходная мощность (P_v) от 0,3 до 2 Вт, плотность энергии (E) от 300 до 600 Дж/см². Суммарно у исследованных больных проведено лечение 535 очагов внутрикожных метастазов рака молочной железы.

Перед лечением с диагностической целью проводилось флуоресцентное исследование, при этом метастатические очаги визуализировались в виде ярко священных пятен на фоне темных здоровых тканей. Такая диагностика позволяла увидеть дополнительные опухолевые микроочаги, не диагностируемые визуально и при УЗИ. Локальную флуоресцентную спектроскопию проводили на специальном комплексе «Lesa-6» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). В качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию фотосенсибилизатора в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne-лазера (633 нм). Средняя мощность лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения на поверхности тканей в процессе одного обследования не более 1 Дж/см², что существенно ниже уровня индуцирования необратимых фотохимических повреждений тканей, нежелательных при диагностических обследованиях. Исследования проводили при легком касании торцом оптоволоконного световода ткани под прямым углом к объекту. Наиболее высокий уровень интенсивности флуоресценции в опухолевых тканях по отношению к здоровой коже наблюдали через 3 ч после введения фотолон в используемых дозах.

С учетом результатов флуоресцентного обследования больных и данных о распространенности опухолевого процесса и соматического состояния больной проводили сеанс ФДТ. Границы полей облучения обозначали метками с отступлением не менее 0,5 см от видимых границ метастатических очагов, при лечении проводилась защита окружающих здоровых тканей экранами из светонепроницаемых материалов. Сеанс ФДТ проводили через 3 ч после введения препарата, то есть при достаточно высоком градиенте накопления фотосенсибилизатора в пораженных тканях. К опухолям подводилось лазерное излучение плотностью энергии 300–600 Дж/см² в зависимости от клинической и морфологической формы опухоли, глубины инфильтрации. Плотность мощности рассчитывали путем деления величины мощности на выходе световода на площадь облучения:

$$P_s = P_v / S,$$

где P_s – плотность мощности, Вт/см²; P_v – выходная мощность, Вт; S – площадь светового пятна, см². Время облучения T (с) определяли путем деления

заданной величины плотности энергии (E , Дж/см²), которую необходимо подвести к опухоли на рассчитанную плотность мощности:

$$T = E/Ps.$$

Результаты и обсуждение

Непосредственно после сеанса ФДТ отмечалось выраженное побледнение опухолевого очага за счет спазма и стаза в сосудах тканей, а через 1–2 сут. в зоне лечения мы наблюдали гиперемию, отек, болезненность при пальпации. Признаки воспаления, как правило, нарастали до конца первой недели, а затем начинали уменьшаться. На месте метастатического очага формировался геморрагический некроз и последующее формирование плотного струпа через 2–3 недели. Иногда у пациенток отмечали повышение температуры в первые сутки до субфебрильной. При множественных очагах применялось антибактериальное лечение, при болевом синдроме – анальгетики.

Результаты лечения внутрикожных метастазов РМЖ оценивали через 1–2 мес. после окончания лечения по принятым критериям ВОЗ: полная регрессия (ПР) – полное исчезновение визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста, установленное через 1 мес. после проведенного лечения; частичная регрессия (ЧР) – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей опухолевых образований) на 50% и более,

установленное через месяц после проведения лечения; стабилизация (Ст) – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей) менее чем на 50% или отсутствие изменений; прогрессирование (Пр) – увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на 20% или появление новых. Также оценивали объективный ответ – сумма полной и частичной регрессии (ПР+ЧР); лечебный эффект – сумма полной регрессии, частичной регрессии и стабилизации (ПР+ЧР+Ст). Из 535 (100%) очагов ПР была получена в 33,6% случаев ($n=180$), ЧР – в 39,4% ($n=211$), Ст – в 22,6% ($n=121$), Пр – в 4,3% ($n=23$). Объективный ответ получен в 73,1% случаев, лечебный эффект – в 95,7%.

Заключение

Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы позволила достигнуть лечебного эффекта в 95,7% случаев. Объективный ответ получен для 73,1% очагов, при этом полная регрессия метастатических очагов отмечена в 33,7% и частичная – в 39,4%. Фотодинамическую терапию можно считать методом, который при наименьшем количестве побочных эффектов позволяет достичь хорошего результата. Фотодинамическая терапия при метастатическом раке молочной железы должна сочетаться с системным лечением (химио-, гормонотерапия) и, при необходимости, с лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
2. Reynolds T. Photodynamic Therapy Expands Its Horizons // JNCI J Natl Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89, № 2. – P. 112–114.
3. Huinink W. ten Bokkel Treatment of skin metastases of breast cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1999. – №44. – P.31–33.
4. Clive S., Gardiner J., Leonard R.S.F. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma // Cancer Chemother Pharmacol. – 1999. – № 44. – P. 29–30.
5. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28. – P. 15.
6. Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 2008. – Т. 4, №4. – С. 52.
7. Dougherty T. J. An update on photodynamic therapy applications // J Clin Laser Med Surg. – 2002. – Vol. 20, №1. – P. 3–7.
8. Huang Z., Xu H., Meyers A. D. et al. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges // Technol. Cancer Res. Treat. – 2008. – Vol.7, №4. P. 309–320.
9. Anderson C., Hrabovsky S., McKinley Y. et al. Phthalocyanine photodynamic therapy disparate effects of pharmacological inhibitors on cutaneous photosensitivity and on tumour regression // J. Photochem. Photobiol. – 1997. – Vol. 65, № 5. – P. 895–901.
10. Castano A. P., Mroz P., Hamblin M. R. Photodynamic therapy and antitumour immunity // Nature Reviews Cancer. – 2006. – №6. – P. 535–545.
11. Cuenca R. E., Allison R. R., Sibata C. et al. Breast Cancer With Chest Wall Progression: Treatment With Photodynamic Therapy // Annals of Surgical Oncology. – 2004. – Vol.11, №3. – P. 322–327.
12. Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D. et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer // Int. J. Cancer. – 2001. – № 93. – P. 720–724.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR METASTATIC BREAST CANCER

Horanskaya EV., Kaplan MA, Kapinous VN, Yaroslavtseva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul OV, Ragulin JuA, Taibova MV.

Russian Medical Radiology Research Centre, Obninsk

Results of treatment for cutaneous metastasis of breast cancer with photodynamic therapy are represented. The study included 46 patients, the total number of treated cutaneous metastases was 535. For photodynamic therapy photosensitizer photolon given intravenously at a dose of 0.9–1.6 mg/kg body weight 3 h before treatment session (wave length 661±1 nm, плотность мощности 0,11–0,56 J/cm²), мощность на выходе волокна 0,3–2,0 Wt, light dose 50–600 J/cm². Complete regression of metastasis was obtained in 33.6% of cases, partial – in 39.4%, stabilization – in 22.6%, progression of disease was in 4.3% of cases. The results show the perspective of photodynamic therapy for metastasis as one of the step of treatment.

Keywords: breast cancer, photolon, photodynamic therapy, cutaneous metastasis.

Контакты: М.А.Каплан, E-mail: Kaplan@mrrc.obninsk.ru