

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИКОЖНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова, А.Н. Урлова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

Резюме

Представлены результаты лечения 114 метастатических очагов меланомы в кожу у 21 пациента. У всех больных было диагностировано прогрессирование меланомы с метастазированием в кожу после предшествующего противоопухолевого лечения. В исследовании использована разработанная авторами методика пролонгированной фотодинамической терапии с препаратом фотосенс, который вводили внутривенно в дозе 0,4 мг/кг массы тела больного. Первый сеанс облучения опухолевых очагов проводили через 2 ч после введения фотосенсибилизатора. Пациентам выполняли поверхностное или контактное облучение в зависимости от топографии и характера роста метастатического узла. Курс лечения – 7–10 сеансов фотодинамической терапии с интервалом в 24 ч, плотность энергии лазерного излучения, подводимой к опухоли за один сеанс – 350 Дж/см². При применении разработанной методики получен объективный клинический эффект (полная и частичная регрессия опухоли) в 89% наблюдений.

Ключевые слова: внутрикожные метастазы меланомы, фотодинамическая терапия, фотосенс.

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи меланома занимает особое место [1]. Она относится к разряду высокозлокачественных опухолей и составляет 1–4% всех онкологических заболеваний [2]. За последние 40 лет заболеваемость меланомой кожи в мире возросла примерно в 3 раза. В России за последние 15 лет также отмечается неуклонный рост заболеваемости (на 70%) [1]. Так, структурно составляя не более 4% всех форм злокачественных новообразований кожи, на ее долю приходится от 65 до 79% всех летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи [3–6]. Это объясняется способностью данного вида опухоли не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительно большей степени, к развитию отдаленных гематогенных метастазов [3, 4, 6, 7]. По данным С. Balch и соавт. [6], к моменту выявления заболевания у каждого четвертого пациента уже регистрируют метастазы.

Меланома – третья по частоте причина метастазов в коже после рака молочной железы и рака легкого [9–12]. Кожные и подкожные метастазы появляются примерно в 2–10% случаев [13], в некоторых исследованиях эта цифра выше и составляет 18% [14].

Метастазы могут быть первыми клиническими признаками заболевания, на которые обращает внимание врач [10, 15]. По данным некоторых авторов [16–18], у 2% больных с метастазами меланомы первичный очаг остается невыявленным. По мнению других авторов, этот процент более высок, достигая 5,7% у мужчин и 2,5% у женщин [19]. Метастазы чаще всего встречаются у мужчин в возрасте 30–50 лет в первые два года

от начала заболевания. Как правило, отдаленные метастазы появляются сравнительно быстро от момента начала заболевания, однако у отдельных больных метастазы в коже могут возникнуть через длительные сроки. В подобных редких случаях не исключена и возможность длительного постепенного развития уже возникшего метастатического процесса [16].

Метастазы в коже могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдали от него. Окраска, величина и консистенция их различны. Проблемой, с которой сталкивается врач-онколог при лечении пациентов с данной нозологией, является множественный характер поражения узловых формы роста, при этом метастазирование происходит, как правило, в различные анатомические области. Узловые метастазы реализуются как лимфогенным, так и гематогенным путем и представляют собой внутри- или подкожные узлы круглой или овальной формы величиной от 0,5 до 2–4 см в диаметре. Развивается кожный метастатический процесс, как правило, постепенно [20].

Несмотря на возможность радикального хирургического иссечения таких метастазов, отдаленная выживаемость этой категории больных не превышает 30% [21]. После появления метастазов в коже большинство больных погибают в первые два года, лишь в 3,6% случаев пациенты проживают более 5 лет. Медиана времени жизни больных с гематогенными метастазами составляет 7 мес, только 25% пациентов переживают 1 год [22], а 5-летняя выживаемость не превышает 5% [8, 23].

При лечении внутрикожных метастазов рака молочной железы возможно применение различных

вариантов, включающих хирургическое лечение, лучевую терапию, лазерную хирургию, комбинированное лечение, однако при появлении новых очагов болезни в коже их применение становится сомнительным. Применение вышеописанных традиционных методов, таких как лучевая терапия и химиотерапия, при лечении множественного метастатического поражения приводит к снижению эффективности при каждом последующем курсе лечения, при этом риск развития тяжелых осложнений оказывается значительным. Применение же хирургического лечения при внутрикожных метастазах меланомы зачастую оказывается невозможным. Рост метастазов на фоне неэффективности традиционных методов лечения ухудшает прогноз жизни больных, способствует появлению впоследствии болевого синдрома, отека, интоксикации, что отрицательно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных и снижению качества их жизни. В последнее время в литературе все больше стало появляться работ о применении фотодинамической терапии в лечении данной группы больных.

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика пролонгированной фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения больных с внутрикожными метастазами меланомы.

Методика пролонгированной ФДТ позволяет воздействовать на внутрикожные метастатические опухолевые очаги меланомы без разрушения окружающей нормальной кожи. Подведение световой энергии к опухолевому очагу осуществляется с помощью гибкого волоконно-оптического световода – макролинзы в дистанционном или контактном положении относительно поверхности опухоли. Выбор способа облучения зависит от топографии и характера роста метастатического узла. Поверхностное облучение осуществляется дистанционно с захватом окружающих здоровых тканей вокруг опухолевого очага. Контактное облучение проводится больным с внутрикожным и подкожным расположением опухолевых очагов, у которых над поверхностью метастатического узла имеется неизменная нормальная кожа. Облучение осуществляется с компрессией тканей над опухолевым узлом, тем самым уменьшается расстояние между опухолевым очагом и источником лазерного излучения со сдавливанием кровеносных сосудов, что делает здоровые ткани над опухолевым очагом более «прозрачными» для лазерного излучения.

В качестве источника лазерного излучения используется отечественная лазерная терапевтическая установка «ЛФТ-675-БИОСПЕК» (ООО «Биоспек», Россия) с длиной волны 675 нм. При проведении лечения используется отечественный фотосенсибилизатор фотосенс – сульфированный фталоцианин алюминия,

производства ФГУ «ГНЦ НИОПИК».

Перед началом лечения больным внутривенно капельно вводят фотосенс в дозе 0,4 мг/кг массы тела больного в условиях полутемного помещения. Первый сеанс лазерного облучения опухолевых очагов проводится через 2 ч после введения фотосенсибилизатора с использованием дистанционной или контактной методики. В последующем проводят повторные сеансы ФДТ с интервалом в 24 ч. Курс лечения включает 7–10 сеансов облучения.

Расчет параметров лазерного облучения происходит с помощью разработанных оригинальных таблиц, с учетом размера и топографии опухолевых узлов. Плотность энергии лазерного излучения, подводимой к опухоли за один сеанс ФДТ, составляет 350 Дж/см².

Проведено лечение 21 больного с 114 внутрикожными метастатическими опухолевыми очагами. Из них женщин было 13 (61,9%), мужчин – 8 (38,1%). Возраст больных варьировал от 38 до 73 лет. Средний возраст больных составил 51 год. У всех пациентов зарегистрированы множественные внутрикожные метастазы меланомы: у 15 больных выявлено от 3 до 5 опухолевых очагов, у 4 больных – от 6 до 10, у 2 больных – от 11 до 15. Локализация опухолей на коже туловища и верхних конечностей была у 9, нижних конечностей – у 7, головы – у 5 пациентов.

Во всех наблюдениях диагностированы пигментные внутрикожные очаги от 2 до 10 мм после ранее проведенного хирургического лечения (21 больной) и последующих курсов иммунотерапии (6 больных) и/или химиотерапии (18 больных). У 17 больных опухолевые очаги имели размер от 2 до 5 мм, у 4 больных – от 5 до 10 мм. У всех больных на фоне проводимого стандартного лечения отмечалось прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения имеющихся метастатических узлов и появления новых.

Результаты и обсуждение

Результат лечения оценивали через 1 и 2 мес после проведения ФДТ (см. таблицу). Частота полных регрессий опухолей составила 48%, частичных регрессий – 41%, ограниченных регрессий – 11%.

Всем больным после проведения ФДТ было предложено проведение химиотерапии по стандартным схемам.

Заключение

Применение ФДТ позволило получить объективный клинический эффект (полная и частичная регрессия опухоли) в 89% наблюдений в группе больных с внутрикожно и подкожно расположенными метастазами меланомы, у которых на фоне ранее проводимой традиционной терапии отмечена резистентность опухолей к проводимому лекарственному лечению.

Таблица

Результаты пролонгированной ФДТ с препаратом фотосенс

Показатель	Полная регрессия		Частичная регрессия		Ограниченная регрессия		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные	8	38	11	52,4	2	9,6	21	100
Опухоли	55	48,2	47	41,2	12	10,6	114	100

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова М.М., Савкова Р.Ф., Демидов Л.В. и др. Оценка эффективности и безопасности фотемустина в монорежиме и в комбинации с производными платины (карбоплатином или исплатином) при лечении диссеминированной меланомы // Современная онкология. – 2009. – Т. 11. – №3. – С. 56–62.
2. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. – Мн.: Беларусь, 2000. – 221 с.
3. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Адьювантное лечение больных меланомой кожи // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 42–46.
4. Носов Д.А. Лекарственное лечение диссеминированной меланомы // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 50–55.
5. Носов Д.А., Гарин А.М. Возможности химиотерапии диссеминированной меланомы // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 58–63.
6. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous melanoma. In De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology (ed.5). // Philadelphia, PA, Lippincott-Raven. – 1997. – Vol. 2. – P. 1947–1994.
7. Барчук А. С. Хирургическое лечение меланомы // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 30–36.
8. Tilgen W. Malignant melanoma current therapeutic concepts // Oncologie. – 2000. – Vol. 18. – P. 534–547.
9. Brownstein M.H., Helwig E.B. Patterns of cutaneous metastasis // Arch. Dermatol. – 1972. – Vol. 105. – № 5. – P. 862–868.
10. Brownstein M.H., Helwig E.B. Metastatic tumors of the skin // Cancer. – 1972. – Vol. 29. – № 5. – P. 1298–1307.
11. Brownstein M.H., Helwig E.B. Spread of tumors to the skin // Arch. Dermatol. – 1973. – Vol. 107. – № 1. – P. 80–86.
12. Schwartz R.A. Cutaneous metastatic disease // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – № 33. – P. 161–182.
13. Soyer H.P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. et al. I Color Atlas of Melanocyte Lesions of the skin. – 2007. – P. 260–264.
14. Savoia P., Fava P., Nardm T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey // Melanoma Res. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 321–326.
15. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение // Пер. с англ.; Под общ. ред. Акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 2-е изд. – С. 466–469.
16. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланом. – М.: Медицина, 1970. – 184 с.
17. Онкология / Под ред. Трапезникова Н.Н. и Экхардта Ш.. – М.: Медицина, 1981. – 480 с.
18. Фалилеев Ю.В. Опухоли кожи // Клиническая онкология / Под ред. Блохина Н.Н., Петерсона Б.Е. – М.: Медицина, 1971. – Т. 1. – С. 194–217.
19. Milton G. W., Shaw KM., McCarthy W.N. Occult primary malignant melanoma factors influencing survival // Brit. J. Surg. – 1977. – Vol. 64, № 11. – P. 805–808.
20. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. // Атлас. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – С. 152–156.
21. Mackie R.M., Cascinelli K, Kirkwood et al. Особенности заболевания и общие принципы ведения больных с меланомой кожи

REFERENCES

1. Konstantinova M.M., Savkova R.F., Demidov L.V. i dr. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti fotemustina v monorezhime i v kombinatsii s proizvodnymi platiny (karboplatinom ili isplatinom) pri lechenii disseminirovannoi melanom (Assessment of efficacy and safety of fotemustin in monoregimen and in combination with platinum derivatives (carboplatin or cisplatin)), *Sovremennaya onkologiya*, 2009, T. 11, No. 3, pp. 56–62.
2. Fradkin S.Z., Zalutskii I.V. Melanoma kozhi: Prakticheskoe posobie dlya vrachei (Skin melanoma: practice guidelines for physicians), Mn. Belarus', 2000, pp. 221.
3. Demidov L.V., Kharkevich G.Yu. Ad'yuvantnoe lechenie bol'nykh melanomoi kozhi (Adjuvant therapy of patients with skin melanoma), *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 4, pp. 42–46.
4. Nosov D.A. Lekarstvennoe lechenie disseminirovannoi melanomy (Drug therapy for disseminated melanoma), *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 4, pp. 50–55.
5. Nosov D.A., Garin A.M. Vozmozhnosti khimioterapii disseminirovannoi melanomy (Capabilities of chemotherapy of disseminated melanoma), *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2001, T. 9, No. 22, pp. 58–63.
6. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous melanoma. In De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology (ed.5), Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997, Vol. 2, pp. 1947–1994.
7. Barchuk A. S. Khirurgicheskoe lechenie melanomy (Surgical treatment of melanoma), *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 4, pp. 30–36.
8. Tilgen W. Malignant melanoma current therapeutic concepts, *Oncologie*, 2000, Vol. 18, pp. 534–547.
9. Brownstein M.H., Helwig E.B. Patterns of cutaneous metastasis, *Arch. Dermatol*, 1972, Vol. 105, No. 5, pp. 862–868.
10. Brownstein M.H., Helwig E.B. Metastatic tumors of the skin, *Cancer*, 1972, Vol. 29, No. 5, pp. 1298–1307.
11. Brownstein M.H., Helwig E.B. Spread of tumors to the skin, *Arch. Dermatol*, 1973, Vol. 107, No. 1, pp. 80–86.
12. Schwartz R.A. Cutaneous metastatic disease // *J. Am. Acad. Dermatol*, 1995, No. 33, pp. 161–182.
13. Soyer H.P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. et al. I Color Atlas of Melanocyte Lesions of the skin, 2007, pp. 260–264.
14. Savoia P., Fava P., Nardm T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey, *Melanoma Res.*, 2009, Vol. 19, No. 5, pp. 321–326.
15. Khebib T.P. Kozhnye bolezni: Diagnostika i lechenie (Skin diseases: Diagnosis and treatment), Per. s angl.; Pod obshch. red. Akad. RAMN, prof. A.A. Kubanovoi, M.: MEDpress-inform, 2007, 2-e izd., pp. 466–469.
16. Nivinskaya M.M. Klinika i lechenie melanom (Clinical presentation and treatment of melanoma), M.: Meditsina, 1970, pp. 184.
17. Onkologiya / Pod red. Trapeznikova N.N. i Ekkhardtta Sh. (Oncology/ Edited by Trapeznikov NN and Ekkhardt Sh), M.: Meditsina, 1981, pp. 480.
18. Falileev Yu.V. Opukholi kozhi, Klinicheskaya onkologiya / Pod red. Blokhina N.N., Petersona B.E. (Skin tumors, Clinical oncology), M.: Meditsina, 1971, T. 1, pp. 194–217.

- (МК) // Меланомная программа ВОЗ // Научный редактор русской версии проф. Демидов Л.В. – 2004. – 24 с.
22. Bagley F.H., Cady B., Zee A. et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma // *Cancer*. – 1981. – Vol. 47, № 9. – P. 2126–2134.
23. Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of S-carbomoyl-2-methylimidazo 5, 1-d, 2, 3, 5- tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; MSiB39831), anovel drug with potential as an alternative to dacarbazine // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47, № 22. – P. 5846–5852.
19. Milton G. W., Shaw KM., McCarthy W.N. Occult primary malignant melanoma factors influencing survival, *Brit. J. Surg.* 1977, Vol. 64, No. 11, pp. 805–808.
20. Lamotkin I.A. Opukholi i opukholepodobnye porazheniya kozhi (Tumors and tumor-like skin lesions), *Atlas, BINOM. Laboratoriya znanii*, 2006, pp. 152–156.
21. Mackie R.M., Cascinelli K, Kirkwood et al. Osobennosti zabol-evaniya i obshchie printsipy vedeniya bol'nykh s melanomoi kozhi (МК) (Features of disease and general principles of management of patients with skin melanoma (SM)), *Melanomnaya programma VOZ*, 2004, pp. 24.
22. Bagley F.H., Cady B., Zee A. et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma, *Cancer*, 1981, Vol. 47, No. 9, pp. 2126–2134.
23. Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of S-carbomoyl-2-methylimidazo 5, 1-d, 2, 3, 5- tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; MSiB39831), anovel drug with potential as an alternative to dacarbazine, *Cancer Res.*, 1987, Vol. 47, No. 22, pp. 5846–5852.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH SKIN METASTASES OF MELANOMA

Filonenko EV, Serova LG, Urlova AN

P.A. Herzen MCRI – branch of FSI «NMRRС» of Russian Ministry of Health, Moscow

Results of treating 114 skin metastases of melanoma in 21 patients are represented. Melanoma progression with cutaneous metastases after previous treatment was diagnosed in all patients. The method of prolonged photodynamic therapy developed by authors with fotosens administrated intravenously at dose of 0.4 mg/kg of body weight was used in the study. First session of tumor irradiation was performed 2 h after injection of photosensitizer. Patients underwent superficial or contact irradiation depending on topography and type of growth of metastatic foci. Course of treatment accounted for 7–10 sessions of photodynamic therapy with 24 h interval, light dose delivered to tumor for one session – 350 J/cm². Significant clinical effect (complete and partial tumor regression) was obtained in 89% of cases for developed method.

Keywords: skin metastases of melanoma, photodynamic therapy, fotosens.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru