

Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы

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

Контакты: Екатерина Викторовна Горанская goranskaya77@mail.ru

Заболелаемость раком молочной железы (РМЖ) продолжает расти, в 20% случаев при РМЖ происходит развитие внутрикожных метастазов. В отделе лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ проведено лечение 36 больных РМЖ с метастазами в кожу методом фотодинамической терапии. В результате полная регрессия получена в 33,9%, частичная — в 39% наблюдений, стабилизация достигнута у 25,4% пациенток, прогрессирующее зафиксировано в 1,7% случаев. Объективный ответ получен у 72,9%, лечебный — у 97,4% больных. Установлено, что фотодинамическая терапия — метод, позволяющий достичь хороших результатов лечения кожных метастазов РМЖ при незначительном количестве побочных эффектов.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в кожу, фотодинамическая терапия

Photodynamic therapy for cutaneous metastases of breast cancer

E.V. Goranskaya, M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, Y.A. Ragulin, E.V. Yaroslavtseva,
I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, O.V. Borgul, M.V. Taibova

Medical Radiological Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Obninsk

Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death in women. Cutaneous metastases are observed in 20% of patients with breast cancer. 36 breast cancer patients with cutaneous metastases were treated with photodynamic therapy in the department of laser and photodynamic therapy MRRC. Complete regression was obtained in 33.9%, partial — in 39% of cases, the stabilization achieved in 25.4%, progression noted in 1.7%. The objective response was obtained in 72.9% of cases, treatment effect — in 97.4%. Photodynamic therapy has good treatment results of cutaneous metastases of breast cancer with a small number of side effects.

Key words: breast cancer, cutaneous metastases, photodynamic therapy

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения России с 1985 г. и имеет устойчивую тенденцию к росту. В 2010 г. РМЖ впервые был выявлен у 54 872 пациенток, из них на I–II стадию приходилось 63,6%, на III — 25,8%, на IV — 10% и у 0,7% больных стадия не установлена [1]. Накопленный опыт применения усовершенствованных подходов к хирургическому, комбинированному и комплексному лечению позволяет улучшать результаты лечения, в том числе и показатели выживаемости. Несмотря на эффективные методы диагностики, число больных III–IV стадий достаточно высоко. По частоте метастазирования в кожу РМЖ среди злокачественных опухолей уступает лишь меланоме, у 20% пациенток наблюдаются кожные метастазы [2]. Их развитие может происходить лимфогенным, гематогенным и имплантационным путем. Метастазы в большинстве случаев представляют округлые или овальные узелки, плотной или плотно-эластической консистенции, размером от 1 мм до 3 см в диаметре. Как правило, это безболезненные, подвижные, не склонные к эрозированию или изъязвлению образования. Кожа над ними бывает телесно-

го, реже красноватого, пурпурного, коричневого или черного цвета. Иногда метастазы имеют необычную конфигурацию и напоминают фурункулы, пиогенные гранулемы или кератоакантомы. Кожные метастазы чаще бывают множественными, располагаются рассеянно или локализованно, иногда зостериформно. Внутрикожные метастазы при РМЖ чаще локализуются в непосредственной близости от первичной опухоли: на передней грудной стенке — 30–46% случаев, в области послеоперационного рубца — 20–30,4%, боковой поверхности грудной клетки и зоны спины — 30%, в области лица — 22,2%, кожи передней брюшной стенки — 15%, кожи головы — 13,5%, шеи — 9% [3].

При метастатическом РМЖ применяют системное лечение (химио- — ХТ и гормонотерапия — ГТ) в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) и, при возможности, иссечением метастатического очага в пределах здоровых тканей. Хирургическое удаление метастазов не всегда возможно в связи с множественным характером поражения и большой распространенностью процесса. Соматическое состояние больных, перенесших комбинированное лечение и поли-ХТ (ПХТ), часто не позволяет осуществлять хирургическое вмешательство в оптимальном объеме. Множественный характер вну-

трикожного метастазирования в ряде случаев ограничивает возможности лучевого лечения. Основным традиционным методом лечения больных с метастазами РМЖ остается комбинация ХТ и ГТ с многократным повторением курсов лечения. Положительный эффект ПХТ (полная — ПР или частичная — ЧР регрессия) при метастазах РМЖ в кожу и мягкие ткани с использованием стандартных схем лечения достигается в 22–27 % случаев со сроком ремиссии 2–3 мес. Продление сроков ремиссии требует многокурсовой ПХТ, что всегда ограничено токсичностью последней. Кроме того, следует отметить иммуносупрессивное действие, оказываемое ЛТ и ХТ [4]. Таким образом, неудовлетворенность результатами терапии больных с внутрикожными метастазами РМЖ определяет необходимость поиска новых методов лечения. Для местного лечения единичных кожных метастазов применяют хирургический метод, реже — ЛТ. Из других методов необходимо отметить местную ХТ (МИЛ-ТЕКС), электро-ХТ, брахитерапию, лазерную деструкцию, криотерапию, гипертермию и др. [5, 6].

Одним из эффективных методов лечения злокачественных опухолей кожи и слизистых является фотодинамическая терапия (ФДТ). Данный метод основан на способности опухолевых тканей накапливать некоторые фотосенсибилизаторы (ФС) в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения ФС, в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли [7–9]. Тромбоз сосудов опухоли, стимуляция локального противоопухолевого иммунитета также способствуют гибели злокачественных клеток [10, 11]. Высокая избирательность поражения опухолей, отсутствие выраженных побочных реакций, возможность проведения повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения качественно отличает ФДТ от других методов. ФДТ может применяться самостоятельно, а также в сочетании с хирургией, ЛТ и ХТ для улучшения их результатов и профилактики рецидивов. ФДТ проводят при неэффективности радио- или ХТ в случае возникновения рецидивов заболевания после комбинированного лечения, а также в паллиативных целях [12, 13].

По данным отечественных авторов, при проведении дистанционной ФДТ (ФС — фотосенс, аласенс, фотогем) ПР внутрикожных метастазов РМЖ достигается в 39–51 %, ЧР — в 36 %, стабилизация — в 4 %, объективный положительный ответ — в 87–98 % случаев [4, 14]. По сведениям американских ученых, при проведении ФДТ (ФС — фотофрин, фотосан, метатрохлорин) у больных с внутрикожными метастазами РМЖ объективный ответ был получен в 100 % наблю-

дений, ПР — в 65 %. Европейские исследователи также достигли полного ответа в 100 %, ПР — в 73 %, ЧР — в 18 % случаев [15, 16]. Таким образом, установлено, что ФДТ — эффективный метод местного лечения внутрикожных метастазов РМЖ.

Материалы и методы

Анализ проведен на основании результатов лечения 36 больных РМЖ с метастатическим поражением кожи, получавших ФДТ в период с 1998 по 2011 г. в клинике ФГБУ МРНЦ. В качестве ФС использовали фотосенс ($n = 17$) и фотолон ($n = 19$). Фотосенс — синтетический порфирин; электронный спектр поглощения препарата в физиологическом растворе имеет максимумы поглощения 670, 676 и 701 нм, что обеспечивает более глубокое проникновение лазерного излучения в ткани и тем самым способствует повышению терапевтической эффективности ФДТ. Замещение в ядре фталоцианинов делает их более липофильными, чем ФС I поколения, и приводит к лучшему проникновению в мембрану и увеличению активности. Фталоцианины входят в клетку через эндоцитоз, локализуются в лизосомах, их основные мишени — цитоплазматическая мембрана, микросомы и митохондрии. Фотосенс вводили внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 0,3–0,8 мг/кг. Фотолон является представителем нового класса ФС, производных хлорина E_6 ; электронный спектр поглощения — 405 ± 2 нм и 4 пика в области 506 ± 2 , 536 ± 2 , 610 ± 2 и 666 ± 2 нм. Смещение спектра хлорина E_6 в длинноволновую область позволяет повысить проницаемость тканей для видимого света и снизить поглощение света гемоглобином крови в области 500–600 нм, что играет существенную роль в повышении эффективности ФДТ опухолей. Фотолон вводили внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора в дозе 0,9–1,6 мг/кг.

Выбор источника света осуществлялся на основе анализа данных о распространении света в тканях и его поглощении сенсбилизаторами. При ФДТ могут быть использованы как когерентные, так и некогерентные источники света, обладающие соответствующим составом и достаточной мощностью излучения. Для проведения ФДТ использовали полупроводниковый лазерный аппарат Латус-2. Длина волны излучения аппарата — 661 ± 1 нм, что соответствует максимуму спектрального поглощения указанных ФС, максимальная выходная мощность — 2 Вт. Для доставки световой энергии к опухоли применяли гибкие моноволоконные кварцевые световоды. Перед проведением лечения с диагностической целью была выполнена флуоресцентная спектроскопия, при этом метастазы визуализировались в виде ярко светящегося пятна на фоне темных здоровых тканей. Такая методика позволила увидеть дополнительные опухолевые



Рис. 1. Больная Н. До лечения. Внутрикожные метастазы РМЖ на передней грудной стенке

микроочаги, не диагностируемые визуально и при ультразвуковом исследовании. Флуоресцентную спектроскопию осуществляли на специальном техническом комплексе Lesa-6. В качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию ФС в биологических тканях, использовали 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 проведении диагностических обследований. Исследования осуществляли под прямым углом к объекту и при легком касании торцом оптоволоконного световода ткани. У больных при флуоресцентной спектроскопии после введения фотосенса наблюдали более высокий уровень интенсивности флуоресценции в опухолевых тканях по отношению к здоровой коже через 24 ч и, соответственно, через 3 ч после введения фотолон. По данным спектроскопии, уровень накопления ФС в опухолевой ткани в 3–4 раза превышал данный показатель в здоровой ткани.

С учетом данных, полученных при спектрофлуоресцентном обследовании, а также на основании распространенности опухолевого процесса и соматического состояния пациентки планировали сеанс ФДТ. Границы полей облучения обозначали метками с отступлением не менее 0,5 см от видимых границ метастазов, при лечении проводили защиту окружающих здоровых тканей с помощью экранов из светонепроницаемых материалов. Сеанс ФДТ осуществляли при достаточно высоком градиенте накопления ФС в пораженных тканях, что составляло 3 ч для фотолон и 24 ч для фотосенса. При выполнении контрольной спектроскопии опухолевых очагов после сеанса ФДТ как при применении фотосенса, так и при использовании фотолон было зарегистрировано снижение уровня флуоресценции. Это являлось подтверждением



Рис. 2. Та же больная. Спустя 2 мес после ФДТ

протекающих в опухоли во время сеанса ФДТ фотохимических реакций, сопровождающихся некрозом опухолевых тканей и снижением концентрации ФС.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 59,8 года (от 39 до 72 лет). На момент лечения у 19 (53 %) больных были выявлены только внутрикожные метастазы, у 17 (47%), помимо поражения кожи, — метастазы в других органах (лимфатические узлы, кости, печень, легочная ткань, вторая молочная железа). В подавляющем большинстве случаев (89%) наблюдались узелковые и узловые формы метастазов, у 2 пациенток был диагностирован метастатический рак, у 1 — синхронный процесс, еще у 1 — панцирный рак, у 3 — рожеподобное поражение. В 1 случае внутрикожные образования присутствовали только на коже головы, еще у 1 пациентки очаги локализовались на передней брюшной стенке (рис. 1), в 3 наблюдениях зафиксировано обширное поражение: кожа передней грудной стенки, боковая поверхность грудной стенки, кожа спины, верхней конечности со стороны опухоли (8,3%). У 31 (86 %) больной внутрикожные образования локализовались по ходу послеоперационного рубца и передней поверхности грудной клетки. Визуально непосредственно после сеанса ФДТ отмечалось более выраженное побледнение очага за счет спазма и стаза крови в сосудах тканей, а через 1–2 сут в зоне лечения наблюдали гиперемию, отек, болезненность при пальпации. Явления воспаления нарастали иногда до конца первой недели, а затем их выраженность постепенно снижалась. На месте метастатического очага развивался геморрагический некроз с последующим формированием через 2–3 нед плотного струпа (рис. 2). Иногда в первые сутки возникал подъем температуры до субфебрильных цифр. При множественных очагах назначали антибактериальные препараты, при болевом синдроме использовали анальгетики. В целом лечение переносилось больными удовлетворительно, что под-

тверждалось отсутствием изменений в общих и биохимических анализах крови. Ни у одной пациентки не было отмечено признаков кожной фототоксичности (все больные соблюдали световой режим).

Суммарно у пациенток, включенных в исследование, было проведено лечение 473 узловых и узелковых форм внутрикожных метастазов РМЖ. Размер полей облучения варьировал от 1 до 6 см, число полей — от 1 до 30, плотность мощности — от 0,11 до 0,56 Вт/см², выходная мощность — от 0,3 до 2 Вт, плотность энергии — от 50 до 600 Дж/см². ФДТ проводили с использованием наркотических и ненаркотических анальгетиков.

Результаты лечения внутрикожных метастазов РМЖ оценивали через 1–2 мес после окончания лечения по принятым критериям ВОЗ: ПР — полное исчезновение визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста, установленное через 1 мес после проведения лечения; ЧР — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей опухолевых образований) на 50% и более; стабилизация — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей) менее чем на 50% или отсутствие изменений; прогрессирование — увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на

20% или появление новых очагов. Также оценивали объективный (ПР + ЧР) и лечебный (ПР + ЧР + стабилизация) эффекты. Из 473 (100%) очагов ПР была отмечена в 33,9% ($n = 160$) случаев, ЧР — в 39% ($n = 184$), стабилизация — в 25,4% ($n = 121$), прогрессирование — в 1,7% ($n = 8$). Объективный ответ получен в 72,9% наблюдений, лечебный — в 97,4%. Больным с прогрессированием проводили повторные сеансы ФДТ.

Выводы

ФДТ обладает выраженной клинической эффективностью при лечении внутрикожных метастазов РМЖ и в 97% случаев позволяет достичь лечебного эффекта. Метод может применяться при невозможности проведения хирургического вмешательства, ЛТ и ХТ. ФДТ выгодно отличается от других методов высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений и возможностью повторения лечебной процедуры. Использование ФДТ в паллиативных целях позволяет уменьшать объем опухоли и улучшать качество жизни больных РМЖ с метастазами в кожу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011; с. 28.
2. Reynolds T. Photodynamic therapy expands its horizons. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(2):112–4.
3. Ten Bokkel Huinink W.W. Treatment of skin metastases of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;(44):31–3.
4. Филинов В.Л. Методика интерстициальной фотодинамической терапии меланомы и рака молочной железы. М., 2004.
5. Clive S., Gardiner J., Leonard R.S.F. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;(44):29–30.
6. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;(28):15.
7. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. *Рос онкол журн* 2008;4(4):52.
8. Dougherty T.J. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20(1):3–7.
9. 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;7(4):309–20.
10. 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; 65(5):895–901.
11. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and antitumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2006; (6):535–45.
12. Taber S.W., Fingar V.H., Wieman T.J. Photodynamic therapy for palliation of chest wall recurrence in patients with breast cancer. *J Surg Oncol* 1988;68(4):209–14.
13. 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):720–4.
14. Вакуловская Е.Г. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика опухолей. М., 2006.
15. Allison R., Mang T., Hewson G. et al. Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality. *Cancer* 2001;91(1):1–8.
16. Cuenca R.E., Ron R., Allison R.R. et al. Breast cancer with chest wall progression: treatment with photodynamic therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):322–7.