

Собственный опыт применения лазерной терапии для профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений кожи у больных раком молочной железы после одномоментной реконструктивно-пластической операции

С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, С.М. Иванов, Т.Н. Борисова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Екатерина Валерьевна Тимошкина doctoretim@gmail.com

Низкоэнергетическое лазерное излучение обладает противовоспалительным и стимулирующим действием на поврежденные ткани и потому может быть использовано для профилактики и лечения как ранних, так и поздних лучевых повреждений кожи у пациентов, получающих лучевую терапию. На данный момент использование низкоэнергетического лазерного излучения в профилактике лучевых повреждений кожи по-прежнему остается малоизученным. В настоящей работе представлен краткий обзор результатов современных зарубежных исследований и собственного опыта применения лазерной терапии для профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений кожи у больных раком молочной железы после одномоментной реконструктивно-пластической операции.

Ключевые слова: низкоэнергетическое лазерное излучение, лучевые повреждения кожи, рак молочной железы, реконструктивно-пластическая операция

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-24-28

Own experience of laser therapy for the prevention and treatment of early and late radiation-induced skin injuries in patients with breast cancer after simultaneous reconstructive plastic surgery

S.I. Tkachev, A.V. Nazarenko, E.V. Timoshkina, O.P. Trofimova, V.V. Glebovskaya, S.M. Ivanov, T.N. Borisova
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Low-energy laser radiation has a good anti-inflammatory and stimulating effect on the damaged tissues; therefore, it can be used for the prevention and treatment of both early and late radiation-induced skin injuries in patients receiving radiotherapy. So far, the effect of low-energy laser radiation in the prevention of radiation-induced skin damage remains poorly understood. This article presents a brief overview of the results obtained in the latest foreign studies as well as own experience of laser therapy for the prevention and treatment of both early and late radiation-induced skin injuries in patients with breast cancer after simultaneous reconstructive plastic surgery.

Key words: low-energy laser radiation, radiation-induced skin injuries, breast cancer, reconstructive plastic surgery

Введение

В современной медицине лазерное излучение применяется широко и разносторонне — как высокоэнергетическое, позволяющее разрезать и разрушать ткани (в том числе злокачественные опухоли), так и низкоэнергетическое, способное оказывать стимулирующее воздействие на поврежденные ткани [1]. Низкоэнергетическое лазерное излучение ускоряет заживление ран, влияя на разные фазы тканевой репарации: воспалительную фазу, в течение которой иммунные клетки мигрируют к месту повреждения, пролиферативную фазу, при которой происходит стимуляция фибробластов, и фазу ремоделирования, включающую процессы

накопления коллагена и перестройки экстрацеллюлярного матрикса [2]. Есть данные о том, что лазерное излучение способно оказывать прямое воздействие на цитохром с-оксидазу в митохондриальной дыхательной цепочке, что приводит к изменению трансмембранного протонного градиента и, соответственно, к увеличению продукции аденозинтрифосфорной кислоты [1]. Кроме того, лазерное излучение красного диапазона спектра (длина волны 630–650 нм) вызывает кратковременное высвобождение свободных радикалов кислорода, которые в дальнейшем постепенно элиминируются. Под воздействием свободных радикалов кислорода происходит активация ядерного транскрипционного фактора

NF-κB, благодаря чему происходит активация генов, кодирующих факторы роста фибробластов, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, принимающих участие в восстановлении тканей.

Указанные выше свойства низкоэнергетического лазерного излучения, в первую очередь противовоспалительные, могут быть использованы для профилактики и лечения лучевой эритемы кожи — раннего осложнения лучевой терапии, возникающего у 95 % пациентов [3, 4]. Ранние лучевые повреждения кожи могут со временем перейти в поздние разной степени выраженности, в первую очередь в фиброз кожи и мягких тканей, характеризующийся патологической индукцией, которая может сопровождаться изъязвлением кожи, некротическими явлениями и болевым синдромом [3]. Появление лучевой эритемы и степень ее выраженности — предикторы появления постлучевого фиброза [5].

В патогенезе лучевой эритемы ключевую роль играют эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены), высвобождающиеся в результате гибели клеток и приводящие к вазодилатации микроциркуляторного русла, а также последующая активация интерлейкинового каскада [4, 6]. В патогенезе постлучевого фиброза определяющим является трансформирующий фактор роста бета, стимулирующий деление и пролиферацию фибробластов, что включает в себя синтез этими клетками экстрацеллюлярных матриксных белков (например, коллагена) и снижение их распада [7, 8]. Лазерная терапия путем воздействия на воспалительную фазу и за счет активации синтеза противовоспалительных соединений способна снизить частоту и выраженность как ранних, так и поздних осложнений лучевой терапии. Тем не менее использование низкоэнергетического лазерного излучения в профилактике лучевых повреждений кожи по-прежнему остается малоизученным. Отдельные клинические исследования проводились и проводятся за рубежом [11–17]; публикации о подобных работах в нашей стране в течение последних 20 лет отсутствуют.

В настоящей работе представлен краткий обзор результатов современных зарубежных исследований и собственного опыта применения лазерной терапии для профилактики и лечения ранних лучевых повреждений кожи у больных раком молочной железы (РМЖ) после одномоментной реконструктивно-пластической операции. Сегодня это особенно актуально у данной категории больных, так как на протяжении последних 20 лет прослеживается четкая тенденция к росту числа одномоментных реконструктивно-пластических операций [9], которые связаны с большим риском возникновения осложнений. Например, по данным В. El-Sabawi и соавт., выявляется до 40 % осложнений, приводящих к удалению реконструированной молочной железы (МЖ), среди причин возникновения которых (хирургическое лечение, проведенная химиотера-

пия, сопутствующие заболевания) называют и лучевую терапию [10]. В связи с этим существует необходимость изучения и использования лекарственных и физических средств профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений у больных РМЖ, которым предполагается или уже выполнена реконструктивно-пластическая операция с планированием послеоперационной лучевой терапии.

Краткий обзор результатов современных зарубежных исследований

В лазерной терапии обычно используют лазеры с длиной волны от 200 до 700 нм в зависимости от назначения лазера. Для профилактики и лечения лучевых осложнений оптимальным считается низкоэнергетическое лазерное излучение красного и инфракрасного диапазонов спектра (длина волны 630–650 и 800–900 нм соответственно). Для удаления сосудистых образований используется излучение с длиной волны 577 или 585 нм (желтая область спектра).

В литературе представлены данные, убедительно показывающие эффективность лазерного излучения в лечении лимфатических отеков верхних конечностей. Так, М.А. Storz и соавт. [11] сообщили, что 8 сеансов лазерной терапии продолжительностью по 10 мин привели к субъективному снижению болевых ощущений и улучшению качества жизни пациентов за счет уменьшения объема отека конечностей. В метаанализе В. Smoot и соавт. [12] также были отмечены анальгезирующее действие лазерной терапии и уменьшение объема отека конечностей.

Кроме того, лазерная терапия показала себя эффективным методом лечения такого позднего осложнения лучевой терапии, как постлучевая телеангиоэктазия. Согласно «Общим критериям терминологии для обозначения нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) версии 4.03, телеангиоэктазия — состояние, вызванное местной дилатацией небольших кровеносных сосудов, которая приводит к покраснению кожи или слизистых оболочек [13]. В исследовании А.М. Rossi и соавт. [14] были включены 11 пациенток после выполненной мастэктомии с реконструкцией МЖ (8 пациенток, у 4 из которых выполнена реконструкция кожно-мышечным лоскутом с передней стенки живота, у 4 — постоянным имплантатом) или без нее (3 пациентки) и последующей лучевой терапии на переднюю грудную стенку с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр. По поводу поздних лучевых повреждений кожи II степени была проведена терапия (в среднем по 4,2 сеанса, диапазон 2–9 сеансов) импульсным лазером на красителях в срок от 2 до 6 лет (в среднем 3,9 года). Было отмечено значительное уменьшение площади лучевого повреждения (в среднем на 72,7 %, диапазон 50–90 %).

Аналогичные результаты были получены S.W. Langian и T. Joannides [15]: 7 пациенток, которым была выполнена мастэктомия (4 пациентки) или радикальная резекция МЖ (3 пациентки) с адъювантной лучевой терапией в дозе 45 Гр за 20 фракций, обратились спустя в среднем 6,6 года (диапазон 3–12 лет) по поводу осложнений последней в виде телеангиоэктазий кожи в облученной области. Трех из них было проведено по 3 сеанса лазерной терапии с использованием импульсного лазера на красителях, 3 пациенткам – по 2 сеанса, и 1 пациентке – 1 сеанс. Особенностью использовавшегося импульсного лазера была накачка лампами-вспышками, генерировавшими импульсы длительностью 300–500 мкс. В качестве активной среды выступал флуоресцирующий краситель родамин. У всех пациенток наблюдалось полное исчезновение осложнений, у 2 пациенток – локальная гипопигментация.

В исследовании S. Censabella и соавт. [16] наблюдали 2 группы пациенток, получавших лучевую терапию после лампэктомии. В группах применяли одинаковые режимы лучевой терапии и было назначено одинаковое сопроводительное лечение (мазевая обработка кожи), но во 2-й группе ($n = 38$; контрольная группа $n = 41$), начиная с 20-го сеанса лучевой терапии, осуществляли лазерную терапию по 2 раза в неделю (всего 6 сеансов). Выраженность лучевых осложнений со стороны кожи оценивали по критериям RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) и RISRAS (Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale). Авторы исследования отметили, что в группе с лазерной терапией не наблюдалось типичного нарастания выраженности лучевых повреждений кожи по мере накопления СОД. Хотя у абсолютного большинства включенных в исследование пациенток появилось лучевое осложнение I степени по критериям RTOG, в контрольной группе достоверно чаще возникало осложнение II степени (3 и 29 % соответственно, $p < 0,005$). В результате авторы заключили, что лазерная терапия является эффективным средством профилактики и лечения ранних лучевых повреждений кожи.

Группой M.M. Costa и соавт. планируется клиническое исследование профилактического применения лазерного излучения с длиной волны 660 нм [17]. В исследование будут включены 56 больных РМЖ I–III стадий, которых разделят на 2 равные группы (группа, получающая лазерную терапию, и группа плацебо). Всем пациенткам ранее был выполнен хирургический этап лечения (лампэктомия или радикальная мастэктомия). Лазерная терапия (или плацебо) будет применяться ежедневно перед сеансом лучевой терапии. Ранние лучевые повреждения кожи будут оценивать еженедельно. Предполагается, что данный метод позволит снизить частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений кожи и мягких тканей.

Материалы и методы нашего исследования

В проспективное исследование были включены 30 больных РМЖ IIА–IIIС стадий, получавших адъювантную лучевую терапию после радикальной мастэктомии с одномоментной реконструктивно-пластической операцией. Пациентки были рандомизированы на 2 равные группы: в 1-й группе ($n = 15$) лазерную терапию применяли перед каждым сеансом лучевого лечения (всего по 23–25 сеансов у каждой пациентки), во 2-й группе ($n = 15$) ее начинали после появления эритемы в облучаемой области.

В 1-ю группу вошли 4 (27 %) пациентки с реконструкцией МЖ собственными тканями, 8 (53 %) – с реконструкцией МЖ синтетическими материалами и 3 (20 %) – с применением комбинированного метода. Во 2-ю группу были включены 3 (20 %) пациентки с реконструкцией МЖ собственными тканями, 10 (67 %) – с реконструкцией МЖ синтетическими материалами и 2 (13 %) – с применением комбинированного метода. Всем пациенткам проводили лучевую терапию на шейно-над- и подключичную, а также аксиллярную области и реконструированную МЖ в РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр. Лечение выполняли по методике 3D-конформной лучевой терапии на линейном ускорителе Clinac 2300 (Varian Medical Systems, США) фотонами с энергией 6 и 18 МэВ. Всем пациенткам были назначены ежедневные аппликации с мазью «Бепантен» на облучаемую область для профилактики ранних лучевых осложнений.

Лазерную терапию проводили на аппарате «Стандарт» непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным излучением мощностью 20 мВт сканирующим методом. Длительность воздействия на каждую зону (аксиллярная область, МЖ, шейно-надключичная область, шейно-лопаточная область) составляла 2 мин. Срок появления и выраженность лучевых повреждений со стороны кожи оценивали визуальным методом согласно СТСАЕ версии 4.03. Состояние кожных покровов в облучаемой области оценивали ежедневно в течение всего периода лучевой терапии.

Результаты нашего исследования

В 1-й группе ранние лучевые повреждения кожи I степени в виде эритемы отмечены у 11 (73 %) пациенток в конце курса лучевой терапии по достижении СОД 34–46 Гр, медиана – 40 Гр (рис. 1).

У 4 (27 %) пациенток эритема не была отмечена на протяжении всего курса лучевой терапии и после его завершения. Во 2-й группе эритему кожи определяли в значительно более ранний период: уже по достижении СОД 12–46 Гр (медиана 30 Гр) она имела место у 9 (60 %) пациенток. У 6 (40 %) пациенток эритема не была отмечена (рис. 2).

Ни у одной пациентки, включенной в исследование, не было выявлено лучевого повреждения кожи II степени



Рис. 1. Лучевая эритема кожи I степени. Пациентка после завершения курса лучевой терапии (суммарная очаговая доза 50 Гр) на левую реконструированную молочную железу и зоны регионарного лимфооттока после одномоментной реконструкции DIEP-лоскутом. В течение всего курса лучевой терапии пациентка получала сопроводительную лазерную терапию

и выше. Важно отметить, что пациентки из 2-й группы указывали на отчетливое улучшение состояния кожи в облучаемой области после начала лазерной терапии, выражавшееся в исчезновении болезненности.

В исследовании была предпринята попытка оценки эффективности и целесообразности профилактической лазерной терапии. При статистической обработке результатов использовали метод оценки достоверности различий арифметических средних по *t*-критерию Стьюдента, который составил 1,16 при $p > 0,05$, таким образом, различия были недостоверными. По итогам исследования достоверных различий в частоте появления эритемы кожи и дозах, на которых она была отмечена, между группой, получавшей лазерную терапию как в профилактическом режиме, так и после возникновения ранних лучевых повреждений I степени, и группой, получавшей лазерную терапию по поводу уже проявившихся ранних лучевых повреждений, выявлено не было. Также следует отметить, что ни у одной пациентки, включенной в настоящее исследование, не отмечалось дальнейшего нарастания выраженности ранних лучевых повреждений до II степени и выше, что коррелирует с данными, полученными S. Censabella и соавт. [16].

Полученные результаты можно объяснить как личными особенностями пациенток (индивидуальной лучевой чувствительностью), видом полученной операции

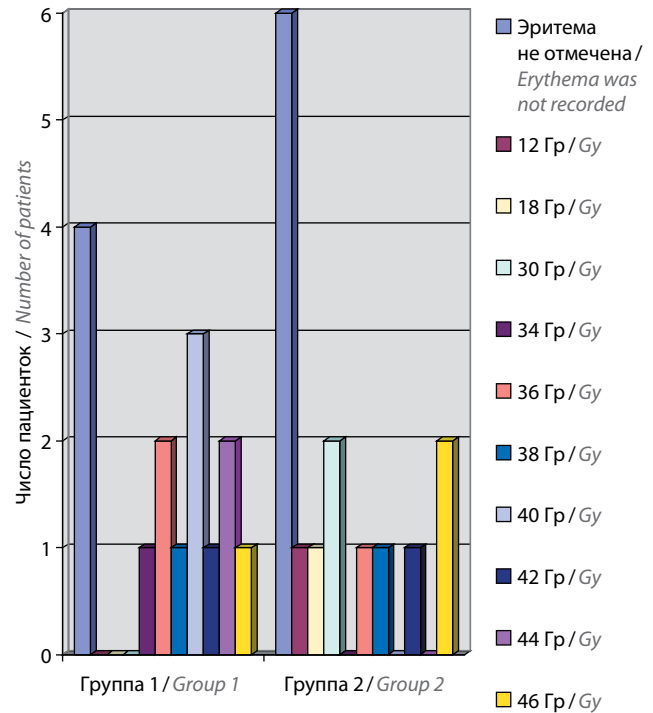


Рис. 2. Суммарные очаговые дозы адъювантной лучевой терапии, на которых у пациенток отмечалось появление эритемы кожи

Fig. 2. Total focal doses of adjuvant radiotherapy that caused skin erythema

(кожесохранная мастэктомия или мастэктомия без сохранения кожи, реконструкция МЖ синтетическими материалами или собственной тканью) и схемой проведенной химиотерапии, так и малочисленностью групп пациенток, а также различием параметров проведенного лечения.

Заключение

В связи с вышеизложенным мы предполагаем, что проведенная нами лазерная терапия на аппарате «Стандарт» непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным низкоэнергетическим излучением мощностью 20 мВт сканирующим методом у 30 больных РМЖ, одним из этапов лечения которых была реконструктивно-пластическая операция, остановила развитие ранних лучевых повреждений на I степени их выраженности и оказала профилактическое влияние на появление поздних лучевых повреждений кожи и мягких тканей.

Мы считаем целесообразным продолжить изучение применения низкоэнергетической лазерной терапии как для лечения лучевых осложнений у больных РМЖ, так и для профилактики частоты и выраженности ранних и поздних лучевых повреждений. Задачей исследования будет определение оптимальной частоты применения низкоэнергетической лазерной терапии, ее параметров и сроков начала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thiel H. Low power laser therapy – an introduction and a review of some biological effects. *J Can Chiropr Assoc* 1986;30(3):133–8.
2. Hawkins D., Abrahamse H. Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg* 2005;23(3):251–9. DOI: 10.1089/pho.2005.23.251.
3. Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., Nouri K. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6(2):185–206. DOI: 10.1007/s13555-016-0120-y.
4. Singh M., Alavi A., Wong R. et al. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(3):277–92. DOI: 10.1007/s40257-016-0186-4.
5. Nevens D., Duprez F., Daisne J.F. et al. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. *Radiother Oncol* 2017;122(2):212–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.013.
6. Simonen P., Hamilton C., Ferguson S. et al. Do inflammatory processes contribute to radiation induced erythema observed in the skin of humans? *Radiother Oncol* 1998;46(1):73–82. PMID: 9488130.
7. O'Sullivan B., Levin W. Late radiation-related fibrosis: pathogenesis, manifestations and current management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(3):274–89. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00037-7.
8. Silva C.R., Cabral F.V., de Camargo C.F. et al. Exploring the effects of low-level laser therapy on fibroblasts and tumor cells following gamma radiation exposure. *J Biophotonics* 2016;9(11–12):1157–66. DOI: 10.1002/jbio.201600107.
9. Yu P. Breast reconstruction at the MD Anderson Cancer Center. *Gland Surg* 2016;5(4):416–21. DOI: 10.21037/gs.2016.05.03.
10. El-Sabawi B., Carey J.N., Hagopian T.M. et al. Radiation and breast reconstruction: algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol* 2016;113(8):906–12. DOI: 10.1002/jso.24143.
11. Storz M.A., Gronwald B., Gottschling S. et al. Photobiomodulation therapy in breast cancer-related lymphedema: a randomized placebo-controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017;33(1):32–40. DOI: 10.1111/phpp.12284.
12. Smoot B., Chiavola-Larson L., Lee J. et al. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2015;9(2):287–304. DOI: 10.1007/s11764-014-0411-1.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
14. Rossi A.M., Nehal K.S., Lee E.H. Radiation-induced breast telangiectasias treated with the pulsed dye laser. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(12):34–7. PMID: 25584136.
15. Langian S.W., Joannides T. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol* 2003;148(1):77–9. PMID: 12534598.
16. Censabella S., Claes S., Robijns J. et al. Photobiomodulation for the management of radiation dermatitis: the DERMIS trial, a pilot study of MLS® laser therapy in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2016;24(9):3925–33. DOI: 10.1007/s00520-016-3232-0.
17. Costa M.M., Silva S.B., Quinto A.L. et al. Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:330. DOI: 10.1186/1745-6215-15-330.