

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИКОЖНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Д.А. Церковский, Н.А. Петровская, А.Н. Мазуренко

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Резюме

Целью работы была оценка непосредственных результатов применения фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с внутрикожными метастазами меланомы кожи. В исследование было включено 50 пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи, получавших лечение на базе отделения гипертермии и фотодинамической терапии. Среди них было 23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин; средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 10,4$ лет. Облучение опухолей проводили через 3–4 ч после внутривенного введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда (фотолон) в дозах 1,5–3 мг/кг с использованием полупроводникового лазера «УПЛ-ФДТ» (НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО, Республика Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм). Суммарная доза света варьировалась от 100 до 400 Дж/см²; плотность мощности – от 0,2 до 0,9 Вт/см²; мощность – от 0,25 до 1 Вт; длительность облучения одного очага зависела от размеров и локализации опухоли и составляла от 5 до 20 мин. Оценку противоопухолевой эффективности ФДТ осуществляли по критериям ВОЗ. Сроки наблюдения за пациентами составили от 3 до 23 мес. При контрольном наблюдении через 1–3 мес после проведенного лечения полная регрессия внутрикожных метастазов меланомы кожи достигнута у 9 (18%), частичная – у 28 (56%), стабилизация процесса – у 8 (16%) и прогрессирование – у 5 (10%) пациентов. Объективный эффект достигнут у 74% пациентов, лечебный – у 90%. Метод ФДТ может быть применен в лечении внутрикожных метастазов диссеминированной меланомы кожи в паллиативных целях и позволяет уменьшать объем опухоли, что существенно повышает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: меланома кожи, внутрикожные метастазы, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Церковский Д.А., Петровская Н.А., Мазуренко А.Н. Фотодинамическая терапия пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи // *Biomedical photonics*. – 2019 – Т. 8, № 1 – С. 24–28. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–24–28.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH SKIN METASTASES OF DESSIMINATED MELANOMA

Tzerkovsky D.A., Petrovskaya N.A., Mazurenko A.N.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

The aim of the study was to evaluate the immediate results of photodynamic therapy (PDT) in patients with intradermal metastases of skin melanoma. The study included 50 patients who received treatment at the department of hyperthermia and photodynamic therapy. The study included 23 (46%) men and 27 (54%) women with an average age of 60.7 ± 10.4 years. PDT of tumors was carried out 3–4 hours after intravenous administration of a chlorine-based photosensitizer (Photolon) in doses of 1.5–3 mg/kg using a semiconductor laser «UPL-PDT» (Lemt, Belarus, $\lambda = 660 \pm 5$ nm). The exposure doses varied from 100 to 400 J/cm²; power density – from 0.2 to 0.9 W/cm²; power – from 0.25 to 1 W and time of PDT of one focus was dependent on the size and location of the tumor and was 5 to 20 minutes. Evaluation of antitumor efficacy of PDT was carried out according to WHO criteria. The terms of follow-up of patients were between 3 and 23 months. At follow-up observation, 1–3 months after the treatment, complete regression of intradermal metastases of skin melanoma was achieved in 9 (18%) patients, partial – in 28 (56%), process stabilization in 8 (16%) and progression in 5 (10%) patients. The objective effect was achieved in 74% of patients, the therapeutic – in 90%. PDT can be used in the treatment of intradermal metastases of disseminated skin melanoma with palliative purposes and allows reducing the tumor volume, which significantly improves the quality of life of patients.

Keywords: skin melanoma, intradermal metastases, photodynamic therapy.

For citations: Tzerkovsky D.A., Petrovskaya N.A., Mazurenko A.N. Photodynamic therapy in patients with skin metastases of disseminated melanoma, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 14–28 (in Russian) 10.24931/2413–9432–2019–8–1–24–28.

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Меланома кожи является одной из агрессивных форм злокачественных опухолей, обладающих высокой потенциальной способностью к регионарному метастазированию, способностью к диссеминации по коже и множественному гематогенному метастазированию. В последнее время по всему миру отмечается значительное увеличение числа пациентов с данной патологией: среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой в мире составляет около 5% и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных новообразований. Несмотря на то, что доля меланомы в структуре всех опухолевых заболеваний кожи составляет в среднем 4%, именно это заболевание является главной причиной смерти пациентов с онкологической патологией кожи. Средняя продолжительность жизни больных меланомой варьирует от 6 до 9 мес при показателях 5-летней выживаемости менее 18% [1].

На сегодняшний день одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии является лечение диссеминированной меланомы, что связано с низкой чувствительностью этой опухоли к традиционно используемым химио-, гормоно- и иммунотерапии. Несмотря на определенные достижения в лекарственной терапии метастатической формы меланомы кожи и многообразии противоопухолевых препаратов, только незначительная их часть с относительным успехом используется в лечении данного заболевания.

Все указанное выше показывает, что проблема комбинированного лечения диссеминированной меланомы кожи еще далека от разрешения и остается весьма актуальной для клинической онкологии. Недостаточная эффективность существующих методов терапии диссеминированной меланомы кожи является основной предпосылкой для поиска и апробации новых направлений в этой области.

Одним из таких методов, подтвердивших свою эффективность и безопасность использования в клинических условиях, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ представляет собой метод локальной активации селективно накопившегося в опухолевой ткани фотосенсибилизатора (ФС) видимым красным цветом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимических реакций I и II типов, результатом которых является разрушение опухолевых клеток [2].

ФДТ является результатом комбинированного взаимодействия трех компонентов – ФС, света и кислорода. В основе реализации противоопухолевого эффекта лежит избирательная лазерная фотодеструкция предварительно сенсибилизированной опухолевой ткани. Одной из основных мишеней для фотодинамического воздействия являются эндотели-

оциты кровеносных сосудов и система макрофагальных клеток, облучение которых приводит к выработке медиаторов воспаления и цитокинов (лимфокины, тромбоксаны, простагландины), играющих весомую роль в сосудистом компоненте деструкции стромы опухоли [3]. Механизм ФДТ включает прямое цитотоксическое действие на опухоль, приводящее к некрозу и апоптозу опухолевой клетки, повреждению микрососудистого русла опухоли вследствие развивающегося сосудистого стаза, тромбоза и кровоизлияний. Результатом этих процессов является гипоксия и последующая гибель опухоли [4].

На данный момент опубликованы результаты ряда экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих чувствительность меланомы кожи к ФДТ с использованием фотосенсибилизирующих агентов различных классов [1, 5–7].

Цель данной работы заключалась в изучении эффективности ФДТ с ФС хлоринового ряда у пациентов с внутрикожными метастазами меланомы кожи.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 50 пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи. Среди них было 23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин в возрасте от 27 до 82 лет, средний возраст больных составил $60,7 \pm 10,4$ лет. У 32 (64%) пациентов первичный очаг локализовался на нижних конечностях, у 14 (28%) – на верхних, у 4 (8%) – в области туловища. У всех пациентов диагноз был морфологически верифицирован и соответствовал на момент клинического осмотра IV-ой стадии (T1–4N0–2M1(a,b,c)) онкологического заболевания (по классификации AJCC, Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи, 2002). Всем пациентам, включенным в исследование, ранее проводилось комбинированное лечение, включавшее хирургическое иссечение первичной опухоли, лучевую терапию, полихимиотерапию и гормонотерапию. На момент начала лечения у всех пациентов было выявлено прогрессирование заболевания (многочисленные метастатические очаги на кожных покровах). Применение метода ФДТ проводилось на фоне моно- или полихимиотерапии. Параметры воздействий подбирались индивидуально для каждого пациента в зависимости от общего статуса, локализации поражения, количества и размеров опухолевых очагов. Все пациенты, включенные в исследование, были проинформированы о методике проведения ФДТ, возможных ее побочных реакциях и осложнениях, сроках наблюдения и рекомендациях после проведенного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие.

Фотосенсибилизатор

В качестве ФС использовали лекарственное средство фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012), представляющий собой комплекс тринатриевой соли хлорина e_6 с поливинилпирролидоном (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Фотолон растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно, капельно, в течение 30 мин в дозах 1,5–3 мг/кг.

Сеанс ФДТ

Сеанс ФДТ проводили однократно в условиях затемненной палаты через 3–4 ч после внутривенного введения фотолон с использованием полупроводникового лазерного аппарата «УПЛ-ФДТ» (НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО, Республика Беларусь, $\lambda=660$ нм). Непосредственно перед облучением опухолей с помощью измерителей мощности осуществляли калибровку лазерных аппаратов. Для защиты органов зрения пациентов и медицинского персонала применяли светозащитные очки. Непосредственно перед сеансом пациентам осуществлялась премедикация внутримышечным введением кеторолака 4,0. Облучение опухолей осуществляли дистанционно, перпендикулярно к поверхности патологического очага, с использованием световода с микролинзой (Полироник, Россия) одним, двумя или тремя полями. Световая доза излучения варьировалась от 100 до 400 Дж/см². Плотность мощности составляла от 0,2 до 0,9 Вт/см², мощность лазерного излучения от 0,25 до 1 Вт. Размер полей облучения варьировал от 0,5 до 2,0 см, число полей – от 3 до 17. Суммарное количество сеансов облучения составило 125. Длительность облучения одного очага зависела от размеров и локализации опухоли и составляла от 5 до 20 мин. С целью профилактики локального краевого рецидива облучению подвергались нормальные неизмененные ткани по периферии опухолевого очага на расстоянии 5–7 мм от его краев.

Критерии оценки эффективности

Для всех пациентов оценку противоопухолевой эффективности ФДТ в отношении внутрикожных метастазов меланомы осуществляли по критериям ВОЗ, основываясь на данных клинического исследования через 1–3 мес после проведенного лечения.

Критерии были следующими:

- полная регрессия (ПР) – 100% резорбция опухолевых очагов через 1 мес после проведения ФДТ, подтвержденная через 3 мес после проведенного лечения;
- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение суммарного размера опухолевого очага на 50% и более с последующей стабилизацией, установленное

через 1 мес и подтвержденное через 3 мес после проведения сеанса ФДТ;

- стабилизация процесса – отсутствие увеличения размеров опухолевых узлов, появления новых узлов или других признаков прогрессирования заболевания в течение 3 мес;
- прогрессирование процесса – увеличение суммарного размера опухолевого узла на 25% и более, либо развитие новых опухолевых очагов.

Также оценивался объективный (сумма ПР и ЧР) и лечебный (сумма ПР, ЧР и стабилизации) эффекты.

Результаты и обсуждение

Оценку переносимости метода производили на основании общего состояния пациентов до сеанса ФДТ, после введения ФС, после светового воздействия и ежедневно до выписки пациента из стационара на протяжении 3–5 сут. Нежелательных реакций во время инфузии фотолон и проведения сеанса ФДТ отмечено не было.

Во время сеанса ФДТ у большинства пациентов наблюдались явления, характерные для фотодинамической реакции в целом, такие как зуд, чувство жжения и болезненность в зоне облучения. В случае развития выраженного болевого синдрома применяли ненаркотические анальгетики и/или снижали мощность лазерного излучения с сохранением световой дозы за счет пропорционального увеличения времени облучения. В ряде случаев у пациентов наблюдались симптомы кожной фототоксичности, которые были связаны с нарушением ими светового режима.

После сеанса ФДТ в опухолевых очагах развивались явления геморрагического некроза с последующим образованием струпа, который формировался в течение 4–12 сут. Во всех случаях он представлял собой плотную корочку темно-коричневого цвета, спаянную с подлежащими тканями, который самостоятельно отторгался через 3–6 нед после лечения (рис. 1).

На месте опухолевого очага формировался соединительнотканый рубец, представляющий собой гладкую ровную розоватую поверхность, иногда с небольшим углублением в центре.

Для профилактики кожной фототоксичности пациентам назначали антиоксиданты и светозащитные мази, что способствовало ранней эпителизации раневого дефекта и усилению роста соединительной ткани.

Нежелательных реакций и явлений, связанных с введением ФС, отмечено не было.

При оценке кожной фототоксичности, следует отметить, что у всех пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2–3 сут после сеанса ФДТ, избегая воздействия прямого солнечного света, нежелательных реакций в виде возникновения ожогов



Рис. 1. Меланома кожи теменной области (Т3N0M0). Состояние после хирургического лечения (2014 г.). Прогрессирование: внутрикожные метастазы лобно-теменной области:

а – состояние до ФДТ;

б – состояние непосредственно после сеанса ФДТ с фотолоном;

в – состояние через 1 мес после ФДТ

Fig. 1. Melanoma of the skin of the parietal region (T3N0M0). Condition after surgical treatment (2014). Progression: intradermal metastasis of the fronto-parietal region:

а – before PDT;

б – immediately after the PDT session with photolon;

в – 1 month after PDT

кожи различной степени и развития гиперпигментации отмечено не было. В единичных случаях умышленного или неумышленного несоблюдения рекомендаций наблюдалась легкая гиперемия подвергшихся облучению солнечным светом участков кожи, проходящая в течение нескольких часов.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 3 до 23 мес. При контрольном клиническом наблюдении через 1–3 мес после проведенного лечения ПР внутрикожных метастазов меланомы кожи достигнута у 9 (18%), ЧР – у 28 (56%), стабилизация процесса – у 8 (16%) и прогрессирование – у 5 (10%) пациентов. Объективный терапевтический эффект достигнут у 74% пациентов, лечебный – у 90%.

Результаты использования ФДТ в лечении пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы соответствуют имеющимся литературным данным. Так, в исследовании профессора М.А. Каплана и соавт. через 1–2 мес после проведения очаговой ФДТ ПР была достигнута у 7 (11,5%) пациентов с поражением кожи, ЧР – у 33 (54,1%) пациентов с поражением кожи и мягких тканей. Частота объектив-

ных ответов составила 65,6%. Стабилизация длительностью более 6–8 нед зарегистрирована в 13 (21,3%) очагах. Лечебный эффект был достигнут в 86,9% наблюдений. Вместе с тем, следует отметить, что коллеги использовали для облучения опухолевых очагов существенно большие световые дозы (600–900 Дж/см²) по сравнению с нашим исследованием [1].

Заключение

Таким образом, ФДТ выгодно отличается избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжелых местных и системных нежелательных реакций и возможностью повторения сеансов. Вместе с тем, следует отметить тот факт, что лечение пациентов с данной патологией можно осуществлять в амбулаторных условиях, что позволяет достигнуть хорошего экономического эффекта. Метод ФДТ в лечении внутрикожных метастазов диссеминированной меланомы кожи может быть использован в паллиативных целях, его применение позволяет уменьшать объем опухоли и существенно улучшать качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплан М.А., Кудрявцева Г.Т., Капинус В.Н. и др. Фотодинамическая терапия диссеминированной меланомы кожи с фотосенсибилизатором «Фотолон» // Сиб. онкол. журн. – 2011. – № 1. – С. 56–60.
2. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2002. – Т.6, вып. 1. – С. 4–8.
3. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B. Cell death pathways in photodynamic therapy of tumors // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.

REFERENCES

1. Kaplan M.A., Kudryavtseva G.T., Kapinus V.N., Zakurdyayeva I.G., Borgul O.V. Photodynamic therapy of disseminated skin melanoma using Fotolon photosensitizer, *Sib. onkol. zhurn.*, 2011, no. 1. pp. 56–60.
2. Strnadko E.F. Historical essay on the development of photodynamic therapy, *Lazernaya medicina*, 2002, vol. 6, is. 1, pp. 4–8.
3. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B. Cell death pathways in photodynamic therapy of tumors, *Cancers*, 2011, vol. 3, pp. 2516–2539.
4. Weiss A., den Bergh H.V., Griffioen A.W. Angiogenesis inhibition for the improvement of photodynamic therapy: The re-

4. Weiss A., den Bergh H.V., Griffioen A.W. Angiogenesis inhibition for the improvement of photodynamic therapy: The revival of a promising idea // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1826. – P. 53–70.
5. Sharma K.V., Bowers N., Davids L.M. Photodynamic therapy-induced killing is enhanced in depigmented metastatic melanoma cells // *Cell Biol. Int.* – 2011. – Vol. 35. – P. 939–949.
6. Sparsa A., Bellaton S., Naves T., et al. Photodynamic treatment induces cell death by apoptosis or autophagy depending on the melanin content in two B16 melanoma cell lines // *Oncol. Rep.* – 2013. – Vol. 29. – P. 1196–1200.
7. Chang C.J., Yu J.S., Wei F.C. In vitro and In vivo photosensitizing applications of photofrin in malignant melanoma cells // *Chang Gung Med. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 260–267.
8. Chang C.J., Yu J.S., Wei F.C. In vitro and In vivo photosensitizing applications of photofrin in malignant melanoma cells, *Chang Gung Med. J.*, 2008, vol. 31, pp. 260–267.
9. Sharma K.V., Bowers N., Davids L.M. Photodynamic therapy-induced killing is enhanced in depigmented metastatic melanoma cells, *Cell Biol. Int.*, 2011, vol. 35, pp. 939–949.
10. Sparsa A., Bellaton S., Naves T., Jauberteau M.O., Bonnetblanc J.M. Photodynamic treatment induces cell death by apoptosis or autophagy depending on the melanin content in two B16 melanoma cell lines, *Oncol. Rep.*, 2013, vol. 29, pp. 1196–1200.
11. Weiss A., den Bergh H.V., Griffioen A.W. Angiogenesis inhibition for the improvement of photodynamic therapy: The revival of a promising idea, *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, vol. 1826, pp. 53–70.