

Д.Д. Пак, Е.В. Филоненко, Э.К. Сарибекян

Интраоперационная ФДТ больных местнораспространенным раком молочной железы IIIB и IIIC стадий

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IIIB И IIIC СТАДИЙ

Д.Д. Пак, Е.В. Филоненко, Э.К. Сарибекян

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Резюме

Проведено изучение эффективности интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотосенс как этапа комбинированной противоопухолевой терапии у больных раком молочной железы IIIB и IIIC стадий. Отдаленные результаты лечения оценены у двух групп больных: 1-я – после проведения радикальной расширенной мастэктомии в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией и химиогормонотерапией (138 пациентов), 2-я – и после такого же лечения в сочетании с интраоперационной ФДТ (36 пациентов). Пациентам, получавшим ФДТ, препарат фотосенс вводили однократно внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела за 2 ч до начала операции. Облучение операционного поля осуществляли однократно (световая доза 30 Дж/см²), отдельно облучая подключично-подмышечную и прилегающую зоны (световая доза 50 Дж/см²). Результаты показали, что применение интраоперационной ФДТ способствовало улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы: в группе с применением ФДТ средняя безрецидивная выживаемость пациенток составила 44,9±3,4 мес, в группе больных без ФДТ – 35,3±2,1 мес. Полученные результаты подтверждают, что метод интраоперационной ФДТ при лечении местнораспространенного рака молочной железы может успешно применяться в целях девитализации раковых клеток раневой поверхности и профилактики интраоперационной диссеминации опухоли и послеоперационного рецидивирования.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, рак молочной железы, препарат фотосенс.

Введение

Местнораспространенный рак молочной железы (РМЖ) IIIB, C стадий T4bN0-3M0 диагностируется у довольно большой группы больных и составляет более 20% в структуре РМЖ России [1]. После лечения у пациентов в 50% случаев возникает рецидив заболевания, который проявляется метастазами в различные органы, а также продолженным ростом в послеоперационном рубце, коже и в подкожной клетчатке грудной стенки. При больших размерах опухоли (T4aNx), конгломератах в подмышечной области (TxN2-3) и отечных формах рака (T4b,d) частота случаев послеоперационного местного прогрессирования рака в виде рецидива и продолженного роста доходит до 40% [2].

При местнораспространенном РМЖ имеется высокий риск диссеминирования рака в процессе операции, что способствует генерализации процесса и локорегионарному рецидивированию. Для предупреждения диссеминации рака авторы изучили возможность интраоперационного применения метода фотодинамической терапии, которую ранее использовали для лечения кожных рецидивных и метастатических опухолей РМЖ [3].

Метод ФДТ основан на способности фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в опухолевой ткани при его внутривенном введении и воздействии света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, генерировать синглетный кислород и другие активные

радикалы, оказывающие токсический эффект на опухолевые клетки. Эффективность фотодинамического повреждения сенсibilизированной клетки определяется внутриклеточной концентрацией (уровнем накопления) фотосенсибилизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов), подводимой световой дозой лазерного облучения и способом ее подведения [4].

Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в деструкции играют:

- нарушение кровоснабжения из-за повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани;
- цитокиновые реакции, обусловленные стимулированием продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [5].

Материалы и методы

Фотосенсибилизатор и аппаратура

В качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии использовали препарат фотосенс производства ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (Россия), регистрационный номер 000199/02 от 04.03.2010 г. Фотосенс относится к классу фталоцианинов – фотосенсибилизаторов второго поколения и является синтетическим порфирином. Лекарственная форма фотосенса – концентрат для приготовления инфузий 0,2%.

Химическая структура фталоцианина представлена на рис. 1.

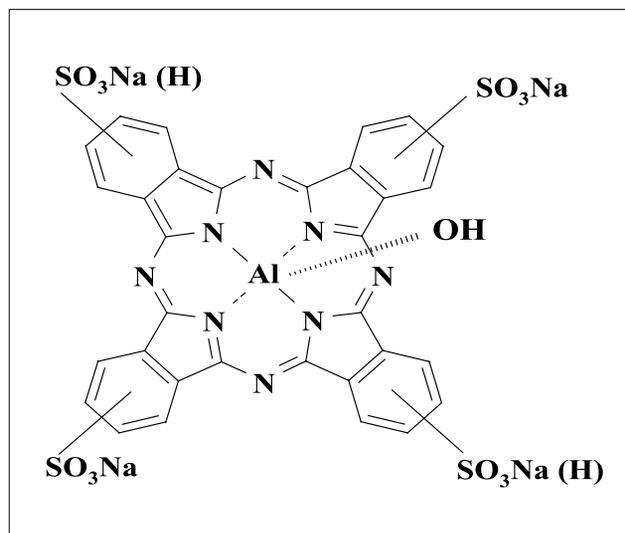


Рис. 1. Химическая структура фталоцианина.

В качестве источников лазерного излучения использовали диодные лазеры с набором диффузоров отечественного производства с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенса – 670 нм: «ЛФТ-675-01-Биоспек» и АЛДХ/2,5-0,1-«Кристалл» (рис. 2).

Для подведения световой энергии от лазерного аппарата к опухоли использовали гибкий моноволоконный световод с макролинзой на дистальном конце (рис. 3), проксимальный конец которого посредством резьбового соединения подключается к лазерному аппарату. Макролинза фиксировалась к подвижному штативу, и в зависимости от размеров опухолевого поражения производилась фокусировка светового пятна размерами от 6,0 до 10,0 см на поверхность операционной раны.

Методика интраоперационной фотодинамической терапии

За 2 ч до хирургического вмешательства вводили препарат фотосенс внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела больной. Фотосенс разводили в 100–150 мл физиологического раствора, после чего производили однократную инфузию внутривенно капельно в условиях полутемной палаты. Учитывая длительный период полувыведения фотосенса, больным рекомендовали строго соблюдать световой режим в течение 4 недель после введения препарата во избежание развития кожной фототоксичности.

Облучение послеоперационного поля осуществляли однократно. Доза лазерного облучения на зону удаленной первичной опухоли составила 30 Дж/см². Отдельным световым пятном облучали обнаженную после удаления регионарной клетчатки с лимфатическими узлами подключично-подмышечную вену и прилегающие зоны в дозе 50 Дж/см². Время облу-

чения – 20–40 мин. Время проведения сеанса ФДТ рассчитывали в зависимости от площади облучения.

Характеристика пациентов

Радикальная расширенная модифицированная мастэктомия одновременно с интраоперационной ФДТ выполнена 42 больным раком молочной железы IIIB и IIIC стадий (T4b,dN2,3M0) с множественными метастазами в подключично-подмышечной области и наличием признаков отека кожи в виде симптома «лимонной корки». Отдаленные результаты лечения наблюдали у 36 пациенток и сравнивали с группой больных (n = 138), которым была выполнена аналогичная операция без применения интраоперационной ФДТ.

В исследуемой группе с применением интраоперационной ФДТ возраст больных составил от 35 до 70 лет. Самую многочисленную группу составили пациентки в возрасте от 45 до 65 лет. Средний возраст больных – 54 года. Поражение правой молочной железы было отмечено в 19 случаях (52,8%), левой – в 17 (47,2%). Размер первичной опухоли в молочной железе – от 4 до 8 см, средний размер – 5 см.

По гистологической форме преобладал протоковый рак и составил 66,7% (n = 24). Дольковый рак встречался у 5 пациенток (13,9%), из них у 2 больных (5,5%) эта разновидность была представлена



Рис. 2. Источники лазерного облучения:
а – аппарат «АЛДХ/2,5-0,1-Кристалл»;
б – «ЛФТ-675-01-БИОСПЕК».



Рис. 3. Световод с макролинзой.

в сочетании с протоковым раком, у 3 больных (8,3%) являлся единственной формой. Прочие варианты заболевания составили 19,4% (n = 7).

В группе больных, где не проводилась интраоперационная ФДТ, возраст больных составил от 27 до 76 лет. Наибольшую группу представили больные в возрасте от 45 до 65 лет. Средний возраст – 60 лет. Поражение правой молочной железы наблюдалось в 73 случаях (52,8%), левой – в 65 (47,1%). Размер первичной опухоли в молочной железе – от 1 до 10 см. Средний размер опухоли – 5 см. Наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак – 93 больных (67,4%), реже – инфильтративный дольковый рак – у 15 больных (10,9%). Комбинированный рак (сочетание протокового и долькового) был представлен у 14 пациенток (10,1%). Слизистый рак составил 2,1%, другие редкие формы рака (тубулярный, медулярный, рак с метаплазией, папиллярный) – 3,9%.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от морфологической характеристики первичной опухоли

Признак	Наличие признака	Группа с ФДТ		Группа без ФДТ	
		n	%	n	%
Раковые эмболы в коже	Есть	21	58,3	46	33,3
	Нет	15	41,7	72	66,7
Диссеминаты в окружающей ткани	Есть	17	47,2	60	43,7
	Нет	19	52,8	78	56,5
Метастазы в лимфоузлах, n	Нет	3	10,3	14	9,0
	1–3	6	20,6	31	19,9
	4–9	12	41,4	55	35,2
	10 и более	8	27,6	56	35,9
Рецепторы эстрогенов	Есть	17	47,2	61	44,2
	Нет	19	52,8	77	55,8
Рецепторы прогестерона	Есть	17	47,2	42	30,4
	Нет	19	52,8	96	69,6
Экспрессия Her-neu	Есть	8	22,2	42	30,4
	Нет	28	77,8	96	69,6

* ФДТ – фотодинамическая терапия.

В табл. 1 показано распределение больных в обеих группах по наиболее важным прогностическим признакам.

Из таблицы видно, что в каждой из групп преобладали те или иные неблагоприятные факторы прогноза без явного количественного преимущества.

Результаты лечения

У 174 больных раком молочной железы IIIB и IIIC стадий проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости после проведения радикальной расширенной мастэктомии (138 пациентов) и радикальной расширенной мастэктомии в сочетании с интраоперационной ФДТ (36 пациентов). Всем больным проведено лечение комплексным методом по схеме: химиотерапия – операция (с/без ФДТ) – лучевая терапия – химиогормонотерапия.

В группе пациентов, которым была проведена ФДТ, рецидивы и/или прогрессирование болезни на разных сроках после операции выявлено у 15 пациенток (41,7%), данных о рецидиве не получено у 21 пациентки (58,3%). Рецидивы заболевания были зарегистрированы в сроки от 4 мес до 6 лет после проведения лечения. У 3 больных (8,3%) первым проявлением возврата болезни был продолженный рост, у 3 (8,3%) – метастазы в легкие, у 2 (5,5%) – метастазы в контралатеральные лимфоузлы и мягкие ткани, у 2 (5,5%) – в надключичные лимфоузлы со стороны пораженной молочной железы. В 5 (13,9%) случаях рецидив болезни начался с генерализации процесса. Следует отметить, что во всех случаях наблюдали типичное для инфильтративно-отечной формы РМЖ

течение рецидива. Независимо от первой локализации рецидива отмечали наличие множественных очагов рака, быстрое прогрессирование заболевания с последующей генерализацией. Без рецидива прожил 21 человек в течение от 2 до 7 лет. Из них 12 женщин пережили рубеж в 3 года, 4 пациентки – 5 лет и более.

В контрольной группе пациенток, которым операция была проведена без ФДТ, прогрессирование болезни на разных сроках после операции выявлено у 68 больных (49,3%), без рецидива и/или прогрессирования наблюдалось у 70 пациенток (50,7%). Рецидив заболевания был зарегистрирован от 2 мес до 10 лет после проведения лечения. В структуре метастазирования существенных различий по сравнению с группой с ФДТ не выявлено. У 12 больных (8,7%) первым проявлением прогрессирования рака был продолженный рост, у 10 (7,2%) – метастазы в легкие, у 16 (11,6%) – метастазы в различные группы периферических лимфоузлов, включая контралатеральные лимфоузлы и мягкие ткани, у 7 (5,1%) – в надключичные лимфоузлы со стороны пораженной молочной железы, у 3 (2,2%) – метастазы в печень. Рецидив болезни в 20 (14,5%) случаях начался с генерализации процесса. Без рецидива заболевания в течение трех лет прожили 54 пациентки, в течение 5 лет – 26.

Для сравнения показателей выживаемости обеих групп больных проведена статистическая обработка данных с использованием пакета прикладных программ SPSS v.17.0.

Использовали метод Каплана–Мейера, в качестве определенного события рассматривали появ-

ление у больного рецидива. Наблюдения, в которых определенное событие у пациента не наступало на момент окончания периода наблюдения, считали цензурированными.

При статистической обработке отмечена разреженность событий с исходами больше 60, то есть в исследуемом материале имелось небольшое число разрозненных рецидивов, возникших после 60 мес наблюдения, поэтому ниже приведенные выводы достоверны на период до 60 мес после проведения лечения (рис. 4).

При оценке отдаленных результатов учитывали безрецидивную продолжительность жизни больных после операции.

Кривые выживаемости для обеих групп сравнивали с помощью критериев Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware, максимальное значение одного из которых принимали за степень надежности выводов. Медиана общей выживаемости в группе с ФДТ составила $72 \pm 12,3$, без ФДТ – $54 \pm 3,8$. Средние значения и медианы безрецидивной выживаемости представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что при применении ФДТ средняя безрецидивная выживаемость пациенток составила $44,9 \pm 3,4$ мес, без ФДТ – $35,3 \pm 2,1$ мес. Медиана безрецидивной выживаемости в группе с ФДТ составила $60 \pm 11,1$ мес, в группе без ФДТ – $34 \pm 3,4$ мес (рис. 5).

Как видим, безрецидивная выживаемость больных в группе с применением ФДТ достоверно лучше по сравнению с контрольной группой. Достоверность результатов по критерию Breslow равна 98%.

Осложнения при интраоперационной ФДТ и их возможная профилактика

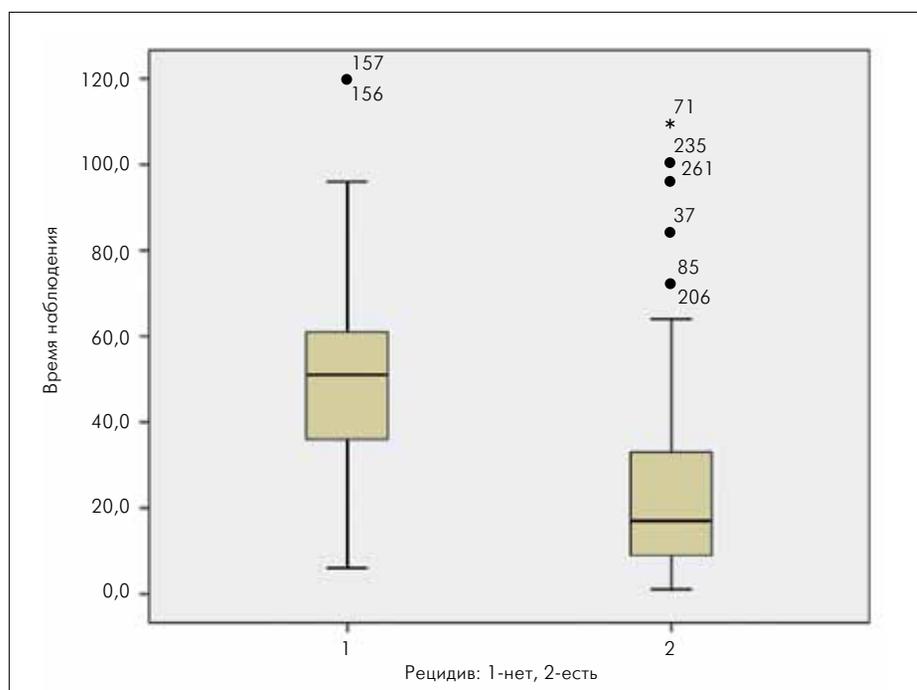


Рис. 4. Столбиковая диаграмма событий с исходами больше 60 мес (событие – рецидив).

Таблица 2

Средние и медианы безрецидивной выживаемости

ФДТ	Среднее (мес)*	95% ДИ	Медиана (мес)	95% ДИ
Нет	35,3±2,1	31,4 – 39,3	34±3,4	27,5 – 40,5
Есть	44,9±3,4	38,2 – 51,6	60±11,1	38,2 – 60
Всего	37,4±1,8	33,9 – 40,9	36±5,8	24,6 – 47,4

* Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.
ФДТ – фотодинамическая терапия; ДИ – доверительный интервал.

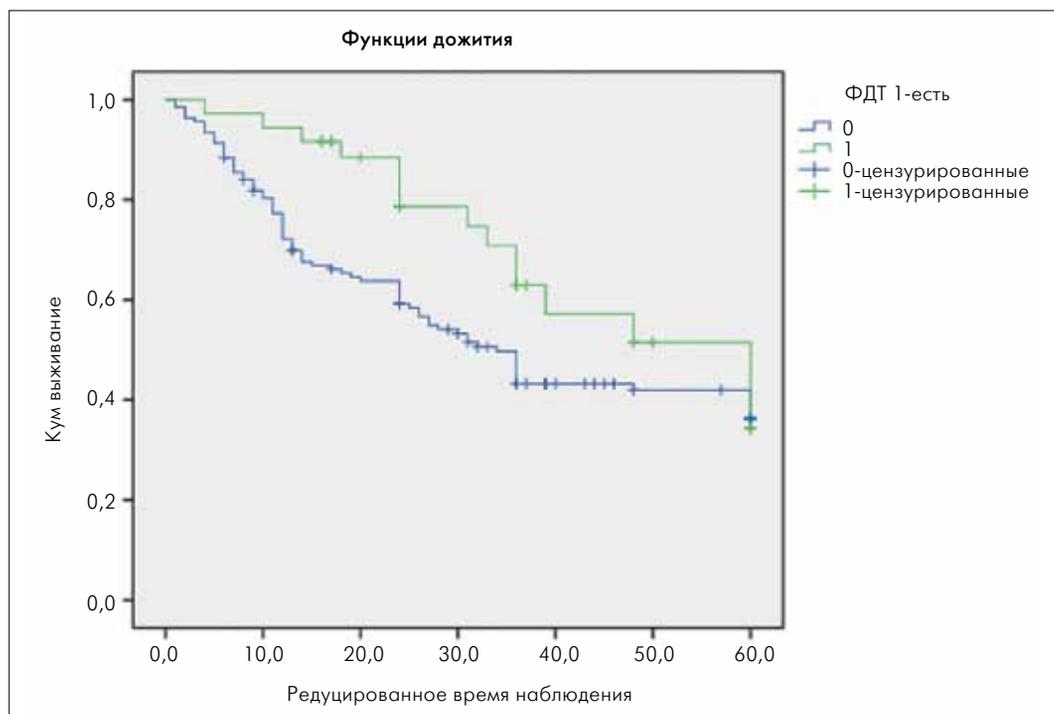


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IIIB,C стадий в зависимости от проведения интраоперационной ФДТ.

У 42 больных, включенных в исследование эффективности интраоперационной ФДТ, был исследован соматический статус. При обнаружении сопутствующей патологии пациентки проходили дообследование у специалистов соответствующего профиля, по показаниям и при возрасте старше 60 лет на догоспитальном этапе были проконсультированы анестезиологом. До начала лечения у 13 (30,9%) больных выявлены от 1 до 3 сопутствующих заболеваний различной степени тяжести. Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения II–III ФК) имела у 8 (19,0%) пациентов, гипертоническая болезнь II, III стадии – у 11 (26,2%) больных. У 6 пациентов (14,3%) диагностирован сахарный диабет, у 3 (7,1%) – хронический гастрит, у 3 (7,1%) – хронический бронхит, хронический холецистит – у 2 (4,8%). При необходимости больным проводили предоперационную терапевтическую подготовку. В послеоперационном периоде обострений сопутствующих заболеваний не отмечено.

Известно, что основным побочным эффектом ФДТ с использованием препарата фотосенс является повы-

шенная кожная фоточувствительность, обусловленная длительным нахождением фотосенсибилизатора в коже и требующая строгого соблюдения светового режима в течение 4–6 нед. При нарушении светового режима или при его вынужденном расширении в течение 1 мес после введения фотосенса могут возникать солнечные ожоги в виде покраснения и отека открытых участков кожи (лицо, кисти рук) с последующей пигментацией (загар).

В послеоперационном периоде у 5 пациенток (20,8%) отмечено появление солнечных ожогов I степени в виде покраснения и отека открытых участков кожи при нарушении светового режима, у 6 больных (16,7%) – длительное заживление раны из-за повышенной лимфорей. Среднее количество эвакуированной лимфы у одной пациентки составило 2376±503,2 мл, количество дней-эвакуаций лимфы – 24±5,0, в контрольной группе – 2176±969,1 мл и 21±9,0 соответственно. В группе контроля (без ФДТ) осложнений, связанных с кожной фототоксичностью, не было, дли-

тельное заживление раны вследствие повышенной лимфоэрии отмечено у 13 больных (11,6%).

Для профилактики кожной фототоксичности рекомендуется

- соблюдение светового режима, ограничивающего пребывание пациента на солнце без соответствующей защиты в течение 4–6 недель после введения препарата;
- использование кожных мазей на основе антиоксидантов при появлении первых признаков гиперемии кожи;
- ношение темных очков для предохранения сетчатки глаз от ожога.

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 РФ», 2011. – 24 с.
2. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К. Опухоли молочной железы // Руководство по онкологии под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 382–408.
3. Филинов В.Л., Сдвижков А.М., Борисов В.И., Соколов В.В. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы и меланомы // Паллиативная медицина. – 2004. – № 3.
4. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol.3. – № 5. – P. 380–387.
5. Živilė Lukšienė. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment // Medicina (Kaunas). – 2003. – Vol. 39. – № 12. – P. 1137–1150.

Заключение

Метод интраоперационной фотодинамической терапии имеет перспективы при лечении местнораспространенного рака молочной железы и может применяться с целью девитализации раковых клеток раневой поверхности и профилактики интраоперационной диссеминации опухоли и послеоперационного рецидивирования.

Применение интраоперационной фотодинамической терапии с препаратом фотосенс способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы IIIB и IIIC стадий.

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH IIIB AND IIIC STAGES OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

D.D. Pak, E.V. Filonenko, E.K. Saribekyan
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

The study of efficiency of intraoperative photodynamic therapy (PDT) with Photosens as the step of combined modality treatment in patients with IIIB and IIIC stages of breast cancer was performed. The long-term outcomes were evaluated in two groups of patients: group 1 – after radical extended mastectomy combined with chemotherapy, radiotherapy and chemo- and hormonal therapy (138 patients), group 2 – the same treatment combined with intraoperative PDT (36 patients). For the patients with PDT photosens was administered i.v. in single dose 0.3 mg/kg for 2 h before surgery. The irradiation of operative field was performed single time (the light dose 30 J/cm²), with separate irradiation of subclavian, axillar and adjacent regions (the light dose 50 J/cm²). The results showed that intraoperative PDT was associated with better recurrence-free survival rates in patients with breast cancer: in the PDT group the average recurrence free survival was 44.9±3.4 months, in the group without PDT – 35.3±2.1 months. The obtained results confirm that intraoperative PDT for locally advanced breast cancer can be used successfully for devitalization of cancer cells on the wound superface and for prevention of intraoperative tumor dissemination and post-operative recurrence.

Keywords: intraoperative photodynamic therapy, breast cancer, photosens.

Контакты: Э.К. Сарибекян. E-mail: mammolog3@yandex.ru