

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОЛОН»

М.А. Каплан, Г.Т. Кудрявцева, В.Н. Капинус, И.Г. Закурдяева, О.В. Боргуль

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королёва, 4, e-mail: zakur60@mail.ru, mrrc@mrrc.obninsk.ru*

Проведена оценка эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом Фотолон в дозе 1,0–2,0 мг/кг массы тела у 21 больного меланомой кожи, которые по стадиям заболевания распределились следующим образом: II стадия – 2 (9,5 %), III стадия – 1 (4,8 %), IV стадия – 18 (85,7 %). Сеанс системной ФДТ проводился на лазерном аппарате «Аткус-0,4» (662 нм) с мощностью на выходе 10–20 мВт. Сеанс очагового облучения опухоли проводили через 3 ч после введения фотосенсибилизатора на лазерном аппарате «Латус 2» (666 нм) с плотностью мощности 300–500 мВт/см² (при дистанционном облучении) и 700–800 мВт/см² (при контактном облучении). К опухолям подводилась световая энергия от 600 до 900 Дж/см² в течение 1–2 сеансов облучения с одного или нескольких полей. Частота объективных ответов составила 65,6 %, стабилизация длительностью более 6–8 нед – 21,3 %, лечебный эффект был достигнут в 86,9 % наблюдений. Лечение внутрикожных образований оказалось более эффективным. При проведении системной и очаговой ФДТ общая 6-месячная выживаемость составила 30,4 ± 13,8 %.

Ключевые слова: меланома кожи, фотодинамическая терапия.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF DISSEMINATED MELANOMA WITH PHOTOSENSITIZER PHOTOLON

M.A. Kaplan, G.T. Kudryavtseva, V.N. Kapinus, I.G. Zakurdyeva, O.V. Borgul

*Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Medical Radiological Research Center of RAMS (MRRC RAMS),
Obninsk, Russia*

e-mail: zakur60@mail.ru, mrrc @ mrrc.obninsk.ru

The efficacy of photodynamic therapy (FDT) with photosensitizing agent (Photolon) given at a dose of 1,0–2,0 mg/kg of a body mass was assessed in 21 patients with skin melanoma. Stage II skin melanoma was registered in 2 (9,5 %) patients, stage III in 1 (4,8 %) patient and stage IV in 18 (85,7 %) patients. For systemic irradiation, Atkus-0.4 laser apparatus (662 nm) with output power of 10–20 mW was used. Focal irradiation was performed 3 hours after administration of the photosensitizer using Latus 2 laser apparatus (666 nm) with power density of 300–500 mW/cm² (for external irradiation) and 700–800 mW/cm² (for contact irradiation). Light with energy from 600 to 900 J/cm² was delivered to the target for one or two sessions. The rate of objective responses was 65,6 %. Stabilization lasted more than 6–8 weeks was observed in 21,3 % of cases. Therapeutic effect was achieved in 86,9 % of cases. Treatment of intradermal tumors was found to be more effective. The overall 6-month survival rate was 30,4 ± 13,8 % for patients who received systemic and focal FDT.

Key words: skin melanoma, photodynamic therapy.

В настоящее время практически во всех регионах мира зафиксирован устойчивый и интенсивный факт заболеваемости населения меланомой кожи. Для этой злокачественной опухоли, независимо от степени местной распространенности, характерно частое развитие отдаленных метастазов. За последние 30 лет не достигнуто улучшения показателей выживаемости больных с диссеминированной меланомой. Средняя продолжительность жизни больных, страдающих этим недугом, колеблется от 6 до 9 мес, при показателях 5-летней выживаемости менее 18 % [2, 4, 5]. На сегодняшний день лекарственная противоопу-

холевая и иммунотерапия являются ведущими направлениями в лечении метастатической меланомы. Проводятся широкомасштабные исследования возможностей генной инженерии, вакцинотерапии, моноклональных антител и др., по которым получены лишь предварительные результаты. Вместе с тем, несмотря на определенные успехи в лечении данной патологии, не наблюдается убедительного улучшения отдаленных результатов [1, 3]. Недостаточная эффективность известных в настоящее время методов лечения диссеминированных форм меланомы является предпосылкой для продолжения научных исследований в этой области

и поисков новых путей повышения эффективности лечения.

В последние 10–15 лет интенсивно разрабатывается принципиально новый метод лечения рака – фотодинамическая терапия (ФДТ). В основе метода лежит способность некоторых веществ (фотосенсибилизаторов) в сочетании со световым облучением определенной длины волны вызывать деструкцию опухолевой ткани. Положительные результаты получены при лечении рака кожи, метастазов в кожу меланомы, рака молочной железы. Использование лазерной техники позволило применить ФДТ у больных раком легкого, мочевого пузыря, пищевода, желудка. В России в качестве фотосенсибилизаторов используют фотофрин-1, фотофрин-2, фотосенс. Однако эти препараты имеют ряд недостатков, к которым относятся медленное и относительно низкое накопление в опухолевой ткани, длительная кожная фототоксичность, что ограничивает их широкое применение. Этих недостатков лишены фотосенсибилизаторы группы хлоринов, в частности Фотолон. Активным началом Фотолона является 18-карбокسي-20-(карбоксиметил)-8-этил-13-этил-2,3-дигидро-3,7,12,17-тетраметил-21Н, 23Н порфин-2-пропионовой кислоты)-хлорина E_6 тринатриевая соль, вспомогательное вещество – поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600 ± 2700 . Фотолон представляет собой лиофилизированную сухую пористую массу зеленовато-черного цвета, допускается фиолетовый оттенок и предназначен для фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Активное вещество Фотолон – хлорин E_6 избирательно накапливается в злокачественных опухолях и при локальном воздействии монохроматического света с длиной волны 666 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани. После внутривенного введения Фотолонa максимальные количества препарата в опухоли регистрируются через 3 ч с момента введения, затем концентрация активного вещества медленно снижается. Через 24 ч после внутривенного введения Фотолонa в крови обнаруживаются следовые количества препарата. Экспериментальные исследования свойств Фотолонa, разработанного НФЦ АО «Белмедпрепараты», проведены в

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова и в Медицинском радиологическом научном центре, г. Обнинск. Доклинические исследования противоопухолевой активности Фотолонa были проведены на крысах с перевивными опухолями, различными по гистогенезу и скорости роста: саркомой М-1 (Са М-1), саркомой 45 (Са-45), альвеолярным раком печени (РС-1) и карциносаркомой Уокер 256 (У-256), а также на мышцах с химически индуцированной метилхолантеном саркомой. Применение Фотолонa позволило достичь полного некроза опухоли в подавляющем большинстве случаев, существенно увеличить продолжительность жизни животных в сравнении с контролем. Уровень накопления фотосенсибилизатора в опухоли в 2–20 раз выше, чем в здоровой ткани. Достоинством препарата является его быстрое выведение из организма: спустя 24 ч после внутривенного введения в крови обнаруживаются следовые количества препарата. Клинические испытания Фотолонa показали его эффективность при ФДТ рака кожи (базальноклеточный, плоскоклеточный, метатипический рак кожи), рака губы, рака молочной железы с метастазами в кожу, меланомы с метастазами в кожу.

Целью работы явилось изучение возможности использования ФДТ с препаратом Фотолон при лечении диссеминированной меланомы кожи.

Материал и методы

Для изучения эффективности ФДТ с препаратом Фотолон была сформирована группа из 21 пациента, страдающих диссеминированной меланомой кожи. Из них – 11 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 76 лет. Средний возраст больных – 46,7 года (табл. 1).

По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: II стадия – 2 (9,5 %), III стадия – 1 (4,8 %), IV стадия – 18 (85,7 %) больных, т.е. подавляющее число пациентов имели отдаленные метастазы в коже, мягких тканях, лимфатических узлах – 10 (47,6 %), в легких – 4 (19,0 %), в других висцеральных органах – 4 (19,0 %). Диагноз меланомы кожи был верифицирован морфологически во всех наблюдениях. В преобладающем большинстве наблюдений первичная опухоль ло-

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст (лет)			
	18–30	31–50	51–70	71–80
Мужчины	2	6	3	-
Женщины	1	3	5	1

кализовалась на коже туловища – 8 (38,1 %) и конечностей – 7 (33,3 %), реже – на коже головы и шеи – 4 (19,1 %). В 2 (9,5%) наблюдениях установить локализацию первичной опухоли не удалось. Большинству пациентов – 8 (38,1 %), включенных в исследование, ранее было проведено комбинированное лечение (хирургическое иссечение, лучевая терапия, полихимиотерапия), в 7 (33,3 %) случаях проводилось хирургическое лечение с последующей химиотерапией или иммунотерапией, в 3 (14,3 %) – произведено только иссечение опухоли, в 2 (9,5 %) – лучевая терапия в сочетании с полихимиотерапией. Очаговая ФДТ с Фотолоном была проведена у 2 (2 очага) больных по поводу первичной меланомы кожи, у 6 (12 очагов) – по поводу локального рецидива, в остальных наблюдениях (47 очагов) имели место метастазы в коже и мягких тканях, чаще множественные. Преобладающей локализацией метастазов у пациентов были мягкие ткани и кожа – 47 очагов у 11 больных, метастазы в регионарные и не регионарные лимфатические узлы – у 5, в печень – у 2, в легкие – у 5 пациентов.

С целью оценки степени тяжести заболевания использовали шкалу ECOG (в баллах): 1 балл – легкая; 2 балла – умеренная; 3 балла – тяжелая. Величины названного показателя колебались в диапазоне 0–2 балла, и в среднем для 21 пациента его уровень составил $0,67 \pm 0,11$. Степень тяжести заболевания у 11 (52,4 %) больных была тяжелой, у 7 (33,3 %) – средней, у 3 (14,3 %) – легкой.

Схема проведения лечения определялась индивидуально в зависимости от течения патологического процесса и в соответствии с инструкцией по клиническому изучению препарата Фотолон. Раствор Фотолон готовили *ex tempore*. Препарат применяли в дозе 1,0–2,0 мг/кг массы тела больного. Рассчитанную дозу Фотолон растворяли в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в

течение 40 мин. Лазерное облучение пациентам в исследуемой группе проводилось по следующим методикам: 1 – очаговое дистанционное или контактное облучение; 2 – системное внутривенное облучение. Сеанс системной ФДТ проводился на лазерном аппарате «Аткус-0,4» (662 нм) с мощностью на выходе 10–20 мВт. Сеанс очагового облучения опухоли проводили через 3 ч после введения фотосенсибилизатора на лазерном аппарате «Латус 2» (666 нм) с плотностью мощности 300–500 мВт/см² (при дистанционном облучении) и 700–800 мВт/см² (при контактном облучении) с помощью гибких моноволоконных световодов с линзой. К опухолям подводилась световая энергия от 600 до 900 Дж/см² в течение 1–2 сеансов облучения с одного или нескольких полей, в зависимости от клинической и морфологической формы, глубины инфильтрации опухолевого процесса.

В 16 наблюдениях была проведена очаговая ФДТ, в 5 – системная ФДТ, из них у 15 пациентов – сочетание очаговой и системной ФДТ. Общее количество проведенных сеансов очаговой ФДТ – 31, системной ФДТ – 63. Фотолон при введении в терапевтических дозах обладает слабо выраженной системной фототоксичностью. В связи с этим больные после проведения ФДТ с Фотолоном в течение 2–3 сут избегали солнечного и УФ-облучения.

Непосредственный эффект лечения оценивался на основании данных о динамике изменения размеров опухолевых очагов после ФДТ. Оценка эффективности ФДТ проводилась по следующим критериям:

- полная регрессия (ПР) – полное исчезновение визуальных признаков опухолевого роста через 1 мес после лечения;

- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей опухолевых образований) на 50 % и более, установленное через месяц после лечения;

- стабилизация (Ст) – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей) менее чем на 50 % или отсутствие изменений;

- прогрессирование (Пр) – увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на 20 % или появление новых.

Продолжительность регрессии измеряли со времени первой документированной даты ПР или ЧР и до первой даты, когда было объективно зарегистрировано прогрессирование или рецидив. Время до прогрессирования рассчитывали как период от начала терапии и до того момента, когда удовлетворяются критерии прогрессирования. Общая выживаемость рассчитывалась методом динамического анализа на основании построения таблиц дожития.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью компьютерных статистических программ Excel 1998 и Statistica. В статистический анализ включались данные по всем больным, удовлетворяющим критериям включения. Уровень достоверности различий принимается равным 0,05. Все данные представлены в виде ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Эффективность фотодинамической терапии была оценена у всех пациентов по данным визуального осмотра, ультразвукового исследования, рентгенографии, компьютерной томографии и по динамике жалоб. При очаговой ФДТ у больных отмечались признаки фотохимических реакций, протекающих в опухолях: гиперемия в зоне облучения, побледнение кожных покровов над и вокруг опухоли, формирующиеся за счет нарушения кровообращения в опухоли, точечные геморрагии, отек тканей. В процессе облучения больные ощущали жжение от незначительного до выраженного и боль различной степени. Впоследствии в зоне облучения формировался струп, который отторгался через 4–6 нед.

Сроки наблюдения за больными составляли от 1 до 13 мес. Очаговая дистанционная и контактная ФДТ с Фотолоном была проведена в 2 наблюдениях по поводу первичной меланомы кожи, в 12 – по поводу локального рецидива, в 35 – по поводу метастазов в коже и в 12 – по поводу метастазов в мягких тканях, т.е. на 61 опухолевый очаг.

Через 1–2 мес после проведения очаговой ФДТ полная регрессия была достигнута у 7 (11,5 %) пациентов с поражением кожи (первичная опухоль, локальный рецидив и метастазы в коже), частичная регрессия – у 33 (54,1 %) пациентов с поражением кожи и мягких тканей. Частота объективных ответов (ПР + ЧР) составила 65,6 %. Стабилизация длительностью более 6–8 нед зарегистрирована в 13 (21,3 %) очагах. Таким образом, лечебный эффект (ПР + ЧР + Ст) был достигнут в 86,9 % наблюдений. Следует отметить, что при сравнении эффективности очаговой ФДТ выявлена зависимость результатов лечения от локализации очага (кожа или мягкие ткани). Лечение внутрикожных образований более эффективно: в 14,3 % случаев наблюдалась полная регрессия, в 57,1 % – частичная регрессия, в 14,3 % – стабилизация, в 14,3 % – прогрессирование. При этом объективный ответ был получен в 71,4 %, лечебный – в 85,7 % наблюдений. При лечении метастазов в мягких тканях получены следующие результаты: случаев ПР не наблюдалось, ЧР отмечена у 41,7 %, стабилизация – у 50,0 %, прогрессирование – у 8,3 % больных. При этом объективный ответ был получен в 41,7 %, лечебный – в 91,7 % случаев.

При мониторинге за пациентами, не имевшими поражения головного мозга к моменту начала ФДТ, появление церебральных метастазов зарегистрировано у 8 (38,0 %) пациентов. Наблюдение за ними от 1 до 9 мес показало, что медиана времени до прогрессирования у больных с метастазами в кожу (появление новых очагов в местах, где не проводилась ФДТ) составила $2,1 \pm 0,5$ мес, а до прогрессирования с метастазами в висцеральные органы – $6,8 \pm 1,9$ мес. Причем лечебный эффект (ПР) в отношении метастатических образований в коже после проведения очаговой ФДТ у всех больных сохранялся. Медиана продолжительности лечебного эффекта в исследуемой группе больных составила $4,8 \pm 1,0$ мес. Общая (кумулятивная) 6-месячная выживаемость, рассчитанная методом динамического анализа на основании построения таблиц дожития, – $30,4 \pm 13,8$ %.

Таким образом, фотодинамическая терапия диссеминированной меланомы с фотосенси-

билизатором Фотолон является достаточно эффективным методом. При проведении очаговой ФДТ с использованием фотосенсибилизатора Фотолон у больных диссеминированными формами меланомы кожи отмечается удовлетворительный местный терапевтический эффект, который наиболее выражен при лечении метастазов в кожу (объективный ответ составил 65,6 %), а при проведении системной и очаговой ФДТ общая 6-месячная выживаемость составила $30,4 \pm 13,8$ %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atkins M.B., O Boyle K.R., Sosman J.A. et al. Multiinstitutional phase II trial of intensive combination chemoimmunotherapy for metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 1994. Vol. 12. P. 1553–1560.
2. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous melanoma. In Cancer: Principles and Practice of Oncology (ed. 5) / Eds. V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, PA, Lippincott, 1997. P. 1935–1993.
3. Dillman R.O., Oldham R.K., Bart N.M. et al. Continuous interleukin-2 and tumor infiltrating lymphocytes as treatment of advanced melanoma: A national biotherapy study group trial // Cancer (Philad.). 1991. Vol. 68. P. 1–8.
4. Gimotty P.A., Botbyl J., Soong S.J. et al. A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 8065–8075.
5. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Cutaneous melanoma // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 687–701.

Поступила 27.04.09