

Исследование возможности повышения клинической эффективности транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи системным применением Авастина

И.З. Кравченко, Е.Л. Сорокин¹

*Хабаровский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России,
¹ ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Хабаровск*

Резюме

Цель: изучение динамики высоты и распространенности ЭОС, собственной сосудистой сети МХ при системном применении «Авастина» у больных меланомой хориоидеи перед транспупиллярной термотерапией.

Abstract

Investigation of possibility of increase of clinical effect of transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma by systemic usage of Avastin

Материал и методы. Были отобраны пациенты с диагнозом «меланома хориоидеи». Наличие меланомы хориоидеи было подтверждено комплексом диагностических обследований (офтальмоскопия, двумерное УЗИ, ОКТ, ФАГ глазного дна). Всем пациентам было проведено однократное внутривенное капельное введение раствора Авастина – 5 мг препарата на 1 кг веса пациента. В соответствии с клиническими рекомендациями препарат вводился медленно в течение 120 мин. Затем осуществлялся динамический мониторинг состояния пациентов: через 24, 48, 72 ч, с ОКТ и ФАГ.

Результаты: клинический материал составили 4 пациента с наличием меланомы хориоидеи и ЭОС (4 глаза). Их возраст – от 54 до 68 лет. Мужчина – 1, женщин – 3. Все случаи МХ имели II клиническую стадию (международная клиническая классификация МХ). Максимальная степень редукции ЭОС (на 90 мкм) имела место в сроки от 10 до 14 сут., что составило 33,3%. Отмечено достоверное и существенное уменьшение площади собственной сосудистой сети МХ – примерно на 30,4% от исходного (с 2,3 до 1,6 мм²). В отдаленные сроки наблюдения – от 3 до 12 мес. мы наблюдали длительный некроз и регресс ткани опухоли, который продолжался до 6 мес.

Заключение: по нашим данным, предоперационная системная однократная инфузия раствора Авастина при планировании ТТТ меланомы хориоидеи позволила добиться редукции ЭОС и собственной васкуляризации опухоли во всех 4 глазах.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, Авастин, транспупиллярная термотерапия, экссудативная отслойка сетчатки.

I.Z. Kravchenko, E.L. Sorokin

**Khabarovsk department of FGU «MNTK «Eye Microsurgery» named after Fedorov S.N. of Rosmedbiotechnology»
GBOU VPO Far Eastern State Medical University of
Mizdravsothrazvitiya of Russia, Khabarovsk**

Purpose: to evaluate dynamics of the height and size of retinal detachment, neogenic vessels of melanoma under the influence of Avastin usage prior to thermotherapy.

Materials and methods: Patients with confirmed melanoma of choroid (by ophthalmoscopy, ultrasound examination, computer tomography, fluorescent angiography). In all patients Avastin was administered by intravenous drip-feed, 5 mg/kg, during 120 minutes. Active monitoring including OCT and FAG was performed in 24, 48 and 72 hours after drug administration.

Results: 4 patients with II clinical type of choroidal melanoma and exudative retinal detachment were included into the study (1 male, 3 females, age 54–68 years old). Maximal degree of RD decrease (by 90 mcm) was reached in 10–14 days. Neogenic vessels reduced from 2,3 mm² to 1,6 mm² (30,4% from baseline). In the remote period of observation (3–12 months) we registered necrosis and regression of tumor tissue, which lasted for 6 months.

Conclusion: reliable reduction of RD height and neogenic vessels after Avastin administration and thermotherapy was reached in all 4 eyes.

Keywords: choroidal melanoma, transpupillary thermotherapy, exudative retinal detachment, Avastin.

Актуальность

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований глаза является меланома хориоидеи (МХ) [2,11,12], причем в последние годы она выявляется все чаще [2,3,5,7–9,14].

МХ, являясь злокачественной опухолью, представляет собой угрозу для жизни больного, поэтому столь важно ее эффективное лечение [1–3,10,12,13]. До недавнего времени практически единственным методом лечения МХ являлась энуклеация пораженного глаза, даже с высокими зрительными функциями. Поэтому к настоящему времени оптимальные критерии лечения данной патологии должны обязательно сочетать в себе не только высокую эффективность с точки зрения онкологии, но и органосохранность, и даже функциональную сохранность глаза в тех случаях, когда это возможно.

В последние годы эффективно разрабатываются органосохранные методы лечения внутриглазных новообразований, среди которых следует особо выделить метод лазерной транспупиллярной термотерапии (ТТТ). Он предусматривает воздействие на опухоли инфракрасным потоком лазерного излучения (длина волны – 810 нм). Его клиническая эффективность при лечении МХ составляет 59–94% [4,6–8,11,15,16].

Для адекватного проведения данной процедуры, учитывая не самую оптимальную, с точки зрения деструктивного воздействия лазерной энергии, транспупиллярную доставку лазерного луча к новообразованию, требуется соблюдение ряда условий: достаточная прозрачность оптических сред, отсутствие экранирующих структур.

К сожалению, практически все МХ сопровождаются развитием вторичной экссудативной отслойки сетчатки (ЭОС), которая создает – в зависимости от ее высоты – достаточно серьезный оптический барьер для прохождения лазерного излучения к опухоли. Этот барьер экрани-

рует, «гасит» энергию воздействия. Соответственно снижается и степень деструктирующего воздействия. Это вынуждает хирурга увеличивать энергию воздействия, что напрямую влияет на степень риска тяжелых посткоагуляционных осложнений.

По сути, наличие ЭОС в ряде случаев препятствует применению лазерного метода лечения МХ, и хирургу приходится использовать более травматичные методики или проводить энуклеацию глаза, даже с наличием зрительных функций. Поэтому поиск возможностей предоперационной редукции ЭОС при МХ является чрезвычайно важной задачей, решение которой устранило основное препятствие для эффективной лазеродеструкции опухоли, локализуемой в пределах глазного дна, доступных для лазерного хирурга.

Кроме того, возможности ТТТ ограничиваются размерами самой опухоли – в частности, ее максимальный размер для ТТТ должен составлять не более 3,0 мм. Хотя, по данным литературы, в 80% случаев встречаются МХ большего размера [2,8]. В связи с этим чрезвычайно важно осуществлять ее максимальную предоперационную редукцию.

В последние годы в онкологической практике нашел широкое применение препарат Авастин, лечебный механизм которого основан на ингибировании взаимодействия биохимического фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (Flt–1, KDR). Это способствует редукции неоваскуляризации, снижению оксигенации и метаболизма опухоли. Данный препарат официально разрешен к применению при лечении онкологических заболеваний (различных опухолей человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы, головного мозга). Обычно он назначается в виде нескольких курсов внутривенных капельных инфузий и в сочетании с химиотерапией.

Кроме того, подмечено, что уменьшение степени васкуляризации опухоли влияет на ее сосудистую проницаемость. По нашему предположению, использование данно-

го механизма было бы вполне логичным для снижения и устранения ЭОС у пациентов с МХ перед проведением ТТТ опухоли. Но таких исследований мы не встретили.

Цель работы – изучение динамики высоты и распространенности ЭОС, собственной сосудистой сети МХ при системном применении Авастина у больных с МХ перед ТТТ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 4 пациента (1 мужчина и 3 женщины) в возрасте 54–68 лет с МХ и ЭОС (4 глаза). Все случаи МХ имели II клиническую стадию (международная клиническая классификация МХ).

Критериями отбора данных пациентов явились:

- наличие вторичной отслойки (не менее 200 мкм), распространяющейся более чем на 1/3 площади опухоли;

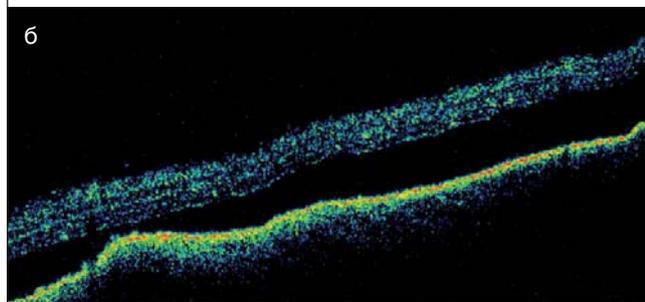
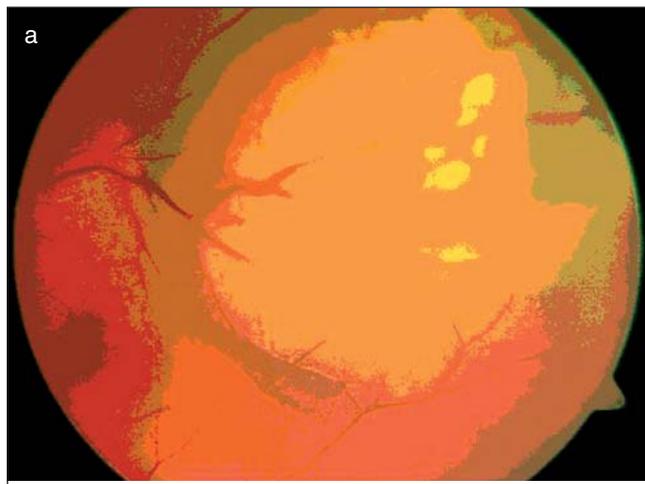


Рис. 1а, б. Пациентка М., 62 года, II стадия МХ с локализацией в заднем полюсе. Ширина МХ – 10,04 мм, высота – 4,2 мм. По ОКТ ЭОС – до 280 мкм

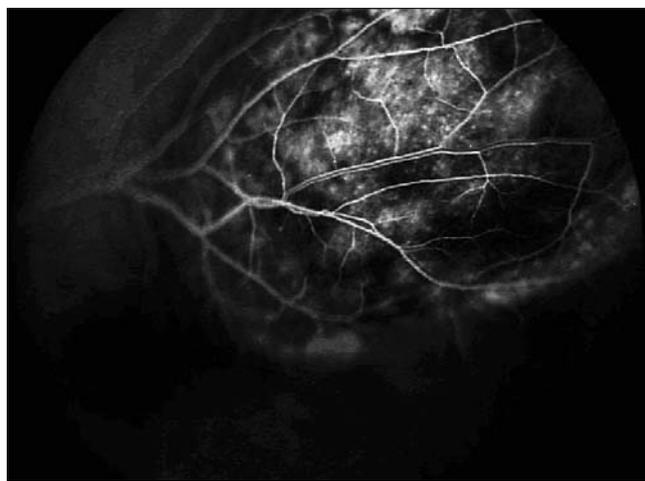


Рис. 1в. ФАГ опухоли с экссудативной отслойкой сетчатки

• локализация МХ в заднем полюсе глаза и не далее области его экватора (более доступном для выполнения ТТТ);

• отсутствие нарушений свертывающей системы крови, грубых изменений ЦНС;

• отсутствие в анамнезе инсультов, инфарктов и ишемической болезни сердца.

Наличие МХ было подтверждено необходимым комплексом диагностических обследований (офтальмоскопия, двумерное УЗИ, ОКТ, ФАГ глазного дна). С помощью ОКТ измерялись высота ЭОС над поверхностью опухоли и ее протяженность.

Системное предоперационное введение Авастина было осуществлено после положительного заключения этического комитета нашей клиники и обязательного письменного согласия пациентов.

После того как терапевт подтвердил отсутствие противопоказаний к применению раствора Авастина у данных пациентов (системное артериальное давление (АД), показатели красной крови в норме), им было проведено однократное внутривенное капельное введение этого препарата. Цель введения – возможное уменьшение ЭОС и собственной сосудистой сети МХ (патент РФ № 2425663). Раствор Авастина вводился в кубитальную вену, его дозировка рассчитывалась следующим образом: 5 мг препарата на 1 кг веса пациента. В соответствии с клиническими рекомендациями препарат вводился медленно в течение 120 мин.

Затем осуществлялся динамический мониторинг состояния пациентов: через 24, 48, 72 ч, а также через 14 дней после инфузии Авастина. Помимо контроля за общим состоянием он включал оценку динамики ЭОС и васкуляризации МХ: морфометрические параметры дистанции «сетчатка – хориоидея» по границам МХ в 5–6 точках и в ее центральной части – по данным ОКТ; динамики собственной сосудистой сети МХ – по данным ФАГ.

Для объективности исследования динамики собственной сосудистой сети МХ после проведения ФАГ (в одинаковые фазы прохождения флуоресцеина) предварительно с помощью компьютерной программы Photoshop накладывали сетку на изображение поверхности МХ (со стороны квадрата 500 мкм). При этом подсчитывалось число васкуляризированных «светящихся» квадратов с последующим их суммированием.

Результаты и обсуждение. Пациентка М., 62 года, II стадия МХ с локализацией в заднем полюсе. Ширина по основанию МХ – 10,04 мм, высота – 4,2 мм (по В-скану) (рис. 1а, б). Показатели крови, системное АД – отклонений от возрастной нормы не обнаружено.

Имелась вторичная ЭОС, ее распространенность – до 1/3 площади опухоли, высота – до 280 мкм (рис. 1а, б). При проведении ФАГ отмечалась развитая собственная сосудистая сеть опухоли (рис. 1в). Суммарная площадь васкулярных зон составила 2,3 мм².

Ни во время введения Авастина, ни после него у пациентки не возникло неприятных ощущений, колебаний АД и пульса.

Спустя 1 сут. при проведении ОКТ отмечено достоверное снижение высоты ЭОС в зонах ее максимальной выраженности (с 280 до 250 мкм). К концу 2-х сут. данный показатель еще более уменьшился – до 215 мкм. Спустя 14 дней после введения Авастина высота ЭОС составила 195 мкм.

Примечательно, что значительно уменьшился и сосудистый рисунок опухоли. Так, появились зоны отсутствия сосудов на поверхности опухоли, определяемые на ФАГ. Суммарная площадь васкулярных зон уменьшилась до

1,6 мм² (разница статистически достоверна с исходным показателем, $p \leq 0,01$) (рис. 2, 3).

На 14-е сут. после введения Авастина, учитывая минимальный уровень ЭОС и максимальный показатель площади аваскулярных зон, был проведен сеанс ТТТ. Лазерные коагуляты были нанесены черепицеобразно с максимальной мощностью до 750 мВт, получены лазерные коагуляты 2-й степени (по L'Esperance).

Подобная тактика была применена еще у 3-х пациентов с МХ T₂ стадией и размерами опухоли по высоте от 3,3

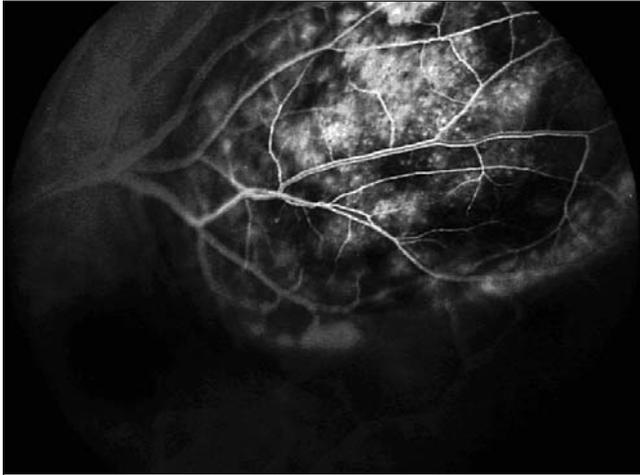


Рис. 2. ФАГ опухоли до введения раствора Авастина

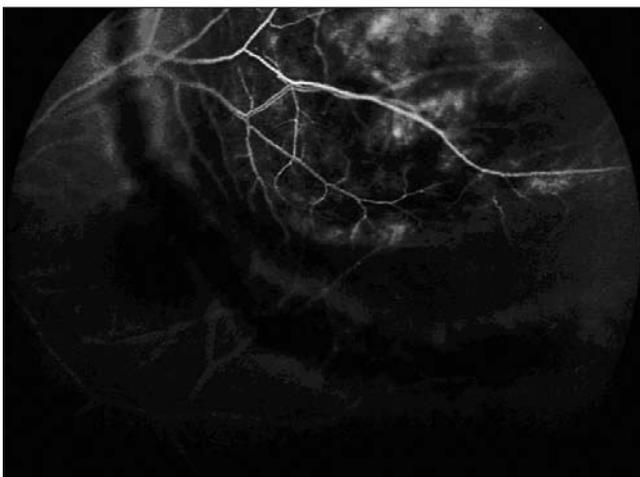


Рис. 3. ФАГ опухоли после введения раствора Авастина через 14 дней

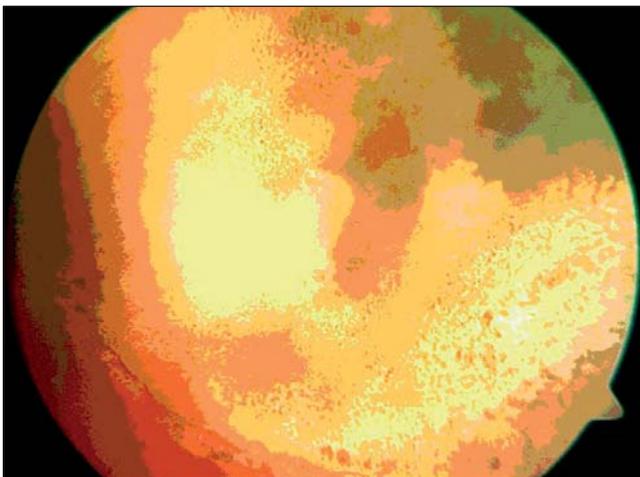


Рис. 4. Формирование хориоретинального рубца через 12 мес. после проведенной ТТТ

до 4,1 мм, с локализацией в заднем полюсе и наличием ЭОС до 300 мкм. Им также был введен раствор Авастина в дозе 5 мг на 1 кг веса.

Во всех случаях отмечена редукция ЭОС начиная со 2-х сут. У одного пациента высота ЭОС достигла минимума на 6–7 сут., у другого – на 8–9 сут., то есть отмечено уменьшение высоты ЭОС максимально на 90 мкм, в среднем – на 33,3% от исходной. У всех пациентов отмечалась редукция сосудистого русла опухоли.

Данным пациентам была выполнена ТТТ по стандартной методике, также на 14-е сут. Во время выполнения ТТТ было отмечено, что эффективность коагуляции опухоли стала более выраженной: 2-я степень коагуляции была достигнута уже при энергии от 570 мВт, хотя, по нашим наблюдениям, в подобных случаях ранее при наличии ЭОС и развитой сосудистой сети МХ энергии требовалось больше на 25–45%. Общий объем коагулятов варьировал от 25 до 51.

По нашему мнению, эти благоприятные условия для проведения ТТТ МХ были сформированы за счет снижения скорости кровотока в собственном сосудистом русле опухоли и редукции ЭОС. Это привело к снижению уровня метаболизма МХ и, соответственно, ее толерантности к коагулирующему действию лазерного излучения. Поэтому при гораздо меньших параметрах энергии воздействия, как правило, с первого раза достигалось наложение коагулятов, и некроз ткани опухоли под воздействием лазерного излучения был более глубоким. Это делает перспективным подобное лечение МХ при более массивных опухолях.

В отдаленные сроки наблюдения – от 3 до 12 мес. фиксировался длительный некроз и регресс ткани опухоли, который продолжался до 6 мес. (рис. 4).

Выводы

1. По нашим данным, предоперационная системная однократная инфузия раствора Авастина при планировании ТТТ МХ позволила добиться редукции ЭОС и собственной васкуляризации опухоли во всех 4-х глазах.

2. Максимальная степень редукции ЭОС (на 90 мкм) имела место в сроки от 10 до 14 сут., что составило 33,3%. Отмечено достоверное и существенное уменьшение площади собственной сосудистой сети МХ – примерно на 30,4% от исходного (с 2,3 до 1,6 мм²).

3. Достоверная редукция высоты ЭОС и собственной сосудистой сети МХ на 10–14 сут. после введения Авастина позволила эффективно провести ТТТ опухоли во всех 4-х глазах.

Литература

1. Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В. Экстрабульбарный рост после органосохраняющего лечения увеальной меланомы // Рос. офтальмол. журнал. 2011. № 3. С. 15–19.
2. Бровкина А.Ф. Классификация хориоидальной меланомы и ее роль в планировании лечения // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения – 2010: Сб. науч. статей. М., 2010. С. 20–23.
3. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. М., 2003. 456 с.
4. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Семикова Т.С., Яровой А.А. Методика комбинированного лечения меланомы хориоидеи брахитерапией и лазерной термотерапией // Достижения и перспективы офтальмоонкологии – 2001: Сб. науч. статей. М., 2001. С. 122–124.
5. Лихванцева В.Г. Диагностика и факторы риска развития меланомы. М., РОССПЭН, 2009. 256 с.
6. Магарамов Д.А., Булгакова Е.С., Яровой А.А. Лечение гемангиом хориоидеи транспульлярной диод-лазерной термотерапией //

- Юбилейная научно–практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2007»: Сб. науч. статей / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». М., 2007. С. 303–304.
7. Панова И.Е., Малов И.А., Пилат Ю.В., Ушенина Л.А., Кардава Т.Р., Жидкова А.С. Совершенствование транспупиллярной термотерапии в лечении меланомы хориоидеи небольшой элевации // VII Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2008»: Сб. науч. статей / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». М., 2008. С. 240.
8. Панова И.Е., Бухтиярова Н.В., Ефименко И.Н. Транспупиллярная термотерапия в органосохранном лечении увеальной меланомы // Офтальмохирургия и терапия. 2004. Т. 4. № 3. С. 32–36.
9. Панова И.Е., Пилат А.В., Жидкова А.С., Гонтнер Е.И. Плодотворные характеристики меланомы хориоидеи // Офтальмохирургия. 2010. № 5. С. 20–23.
10. Шишкин М.М., Резникова А.Б., Гусаревич О.Г. Отдаленные результаты и качество жизни после комбинированной хирургии больших меланом хориоидеи // Российский общенациональный офтальмологический форум – 2009: Сб. науч. статей / ФГУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца». М., 2009. Т. 2. С. 90–93.
11. Яровой А.А., Магарамов Д.А., Булгакова Е.С. Сравнительный анализ эффективности комбинированного лечения меланомы хориоидеи брахитерапией с рутением–106 и одновременной транспупиллярной термотерапией и брахитерапией как монотерапией // Офтальмохирургия. 2010. № 5. С. 24–29.
12. Яровой А.А., Магарамов Д.А., Булгакова Е.С. Факторы эффективности лазерной транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи // Юбилейная научно–практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2007»: Сб. науч. статей / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». М., 2007. С. 311.
13. Damato Bertil. Оценка ожидаемой выживаемости больных при лечении хориоидальной меланомы // Российский общенациональный офтальмологический форум – 2009: Сб. науч. статей / ФГУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца». М., 2009. Т. 2. С. 23–25.
14. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group // Arch. Ophthalmol. 1997. Vol. 12.
15. Harbour J.W., Meredith T.A., Thomson P.A., Gordon M.E. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas // Ophthalmology. 2003. Vol. 11. P. 110.
16. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma // Ophthalmology. 1996. P. 103.