

Д.А. МАГАРАМОВ, А.А. ЯРОВОЙ, Е.С. БУЛГАКОВА, В.А. КОСТИНА
МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Москва

УДК 617.723-002:616-006.81

12-летний опыт использования органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с Ru-106+Rh-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии

Магарамов Джавид Агаевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лазерного центра

127486, г. Москва, ул. 800-летия Москвы, д. 4, корп. 2, кв. 321, тел. (499) 488-85-15, e-mail: d.magaramov@yandex.ru

Изучен 12-летний опыт использования органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с Ru-106+Rh-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии. В исследование было включено 79 пациентов (79 глаз) с меланомой хориоидеи толщиной от 2,5 до 10,8 мм (в ср. $6,4 \pm 2$ мм). Срок наблюдения составил 6-132 месяца (медиана 53,2 мм). ТТТ была проведена в течение 24-48 часов после подшивания офтальмоаппликатора. Полная или частичная регрессия опухоли была отмечена у 78 пациентов (98,7%), в среднем с $6,4 \pm 2$ до $2,5 \pm 1,9$ мм. В одном случае отмечен рецидив. В одном случае выполнена энуклеация по поводу вторичной глаукомы. Диссеминация МХ с развитием метастазов в печень имела место в пяти наблюдениях. Проведенный по Каплану — Майеру анализ показал, что 5-летний уровень сохранения глаза как органа после БТ+ТТТ составил 98,7%, уровень безрецидивной 5-летней выживаемости — 88,25%, общая 5-летняя эффективность — 87,2%. Таким образом, комбинированное лечение МХ, включающее БТ и одновременную ТТТ, показало высокий уровень локальной эффективности и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, брахитерапия, транспупиллярная термотерапия.

D.A. MAGARAMOV, A.A. BULGAKOVA, E.S. YAROVY, V.A. KOSTINA
IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF, Moscow

The 12-years experience of using combined treatment of choroidal melanoma with Ru-106-brachytherapy and transpupillary thermotherapy

The 12-years results of combined treatment of choroidal melanoma with Ru-106-brachytherapy (BT) and transpupillary thermotherapy (TTT) were studied. 79 patients (79 eyes) with choroidal melanoma with thickness from 2.5 to 10.8 mm (mean 6.4 ± 2 mm) were enrolled into the study. Follow-up was 6-132 months, median 53.2 months. TTT was carried out 24-48 hours after plaque suturing. Complete or partial regression was achieved in 78 patients (98.7%) from 6.4 ± 2 mm till 2.5 ± 1.9 mm. There was one recurrence. In 1 patient enucleation was performed due to secondary glaucoma. Metastases were observed in 5 patients. Kaplan-Meier analysis showed 98.7% 5-year eye preservation rate, specific survival rate — 88.25%, total efficacy (patients without recurrences and metastases) — 87.2%. Thus combined treatment of choroidal melanoma with BT + TTT showed high local outcomes and specific survival.

Keywords: choroidal melanoma, brachytherapy, transpupillary thermotherapy.



Среди методов лечения меланомы хориоидеи (МХ) наибольшее практическое значение и наибольшую эффективность (до 69,9-96%) имеет брахитерапия (БТ), в частности с Ru-106+Rh-106 [1, 2]. Вместе с тем показания к использованию БТ с Ru-106+Rh-106 для облучения МХ ограничены высотой опухоли 5,5-6 мм, и лишь в отдельных случаях предпринимаются попытки облучения опухолей большей толщины. При этом местная и общая эффективность снижаются. В связи с этим понятны попытки офтальмоонкологов поиска методов, повышающих эффективность БТ. Одним из таких методов является лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ), поскольку она способна создавать эффект радиосенсибилизации.

С 1999 года нами ведется разработка и изучение эффективности органосохраняющего метода комбинированного использования БТ и ТТТ (брахитермотерапии) в лечении МХ [3-24].

Цель

Представить результаты 12-летнего использования органосохраняющего лечения МХ на основе БТ с Ru-106+Rh-106 и ТТТ.

Материалы и методы

Комбинированное лечение с использованием БТ с Ru-106+Rh-106 и одновременной ТТТ проведено у 79 пациентов с МХ. Среди них было 38 мужчин и 41 женщина в возрасте от 25 до 76 лет. Средний возраст составил $51,9 \pm 11,6$. При этом в возрасте до 40 лет было 11 (14%) пациентов, от 40 до 60 лет — 49 (62%) и старше 60 — 19 (24%). Правый глаз был поражен опухолью в 45 (57%) случаях, левый — в 34 (43%). Высота опухолей составляла от 2,5 до 10,8 мм. Средняя высота — $6,4 \pm 2$ мм. Протяженность МХ составила 6,8-18,9 мм. Средний максимальный диаметр основания опухоли — $12,9 \pm 2,6$ мм. В соответствии с классификацией TNM (6-я редакция, 2003 г.) распределение МХ по стадиям было следующим: T1aN0M0 — 1 (1,3%) пациент, T2aN0M0 — 68 (86%), T3aN0M0 — 10 (12,7%). Учитывая технические характеристики бета-излучения используемого радионуклида Ru-106+Rh-106 (пробег электронов в тканях до 5,5-6 мм), нами было принято рабочее разделение опухолей на следующие группы: высотой до 6,0 мм включительно и от 6,1 мм и выше. Опухолей с проминенцией до 6,0 мм включительно было 37 (47%), от 6,1 мм и выше — 42 (53%). Распределение опухолей по локализации было следующим. У 11 (14%) пациентов опухоль располагалась в макулярной зоне, у 26 (33%) — парамаккулярно, у 21 (26,5%) — экваториально, у 6 (7,5%) имелись цилиохориоидальные опухоли, у 15 (19%) — юкстапапиллярные. По степени пигментации МХ распределены были следующим образом: с выраженной пигментацией было 32 (40,5%) опухоли, среднепигментированных и с неоднородной пигментацией — 32 (40,5%), амеланотических — 15 (19%). Предоперационная острота зрения составляла от «движения руки» до 1,0. При этом острота зрения от 1,0 до 0,5 была у 40 (50,6%), от 0,4 до 0,1 — у 20 (25,3%), и 0,1 и ниже — у 19 (24,1%) пациентов. До лечения признаков метастазирования не было выявлено ни в одном случае. Срок наблюдения больных, пролеченных с использованием БТ+ТТТ, составил от 6 до 132 месяцев, средний срок наблюдения — $53,2 \pm 32$ месяца. При этом 1 год и более наблюдалось 75 (95%) человек, 3 года и более — 42 (53%), 5 лет и более — 27,7 лет и более — 8 (10,1%) пациентов.

БТ проводили с использованием офтальмоаппликаторов (ОА) с Ru-106/Rh-106. Подшивание ОА к склере и его последующее снятие осуществляли в операционной после премедикации под общим или ретробульбарным обезболиванием с акинезией по Ван-Лингу. «Апикальной» считали дозу, рассчитанную на вершину МХ при ее проминенции до 5,5 мм включительно

и рассчитанную на расстояние 6,5 мм от внутренней поверхности ОА при проминенции опухоли более 5,5 мм. Поглощенная апикальная доза бета-облучения составляла от 120 до 160 Гр, в среднем — 136 Гр. При размерах опухоли, превышающей по высоте 6 мм, расчет дозы производили таким образом, чтобы на глубине тканей 5,5-6,0 мм поглощенная доза облучения составила 120-130 Гр, но доза на склере не превышала 2500 Гр. Средняя доза облучения при расчете на склере составила 1246 Гр. Экспозиция облучения составляла от 2 до 16 суток.

Лазерную ТТТ в рамках комбинированного лечения проводили через 24-48 часов после подшивания ОА, т.е. до развития заметных лучевых воспалительных изменений на глазном дне и поверхности глаза, могущих помешать или затруднить выполнение ТТТ: отека конъюнктивы, трансудативной реакции в стекловидном теле, отека или отслойки сетчатки над опухолью, геморрагических проявлений на поверхности опухоли. Для проведения ТТТ использовали диод-лазерную установку МЛ-200 с длиной волны 810 нм производства фирмы «Милон» и аппарат Nidek EC-3000, 810 нм (Япония). ТТТ осуществляли под местной анестезией после достижения максимального миоза через 3-зеркальную линзу Гольдмана и линзы Райчел — Майнстера. Использовали непрерывный режим лазерного излучения при диаметре светового пятна 1,5-3,0 мм. Мощность излучения — 250-1000 мВт. Плотность мощности составляла от 3,9 до 24,15 Вт/см², и уровень ее зависел от пигментации МХ и выраженности сопутствующих изменений в глазу (трансудативная отслойка сетчатки над МХ, помутнение хрусталика и/или роговицы, деструкция стекловидного тела и др.). Продолжительность каждой лазерной аппликации составляла 1 минуту. Аппликации наносились черепицеобразно.

Результаты и обсуждение

Отечно — воспалительные лучевые изменения глаза принципиально не отличались от соответствующих проявлений при течении раннего (до 1-1,5 месяца после комбинированного лечения) и позднего (до 1,5-2 лет после лечения) послеоперационных периодов после проведения самостоятельной БТ без комбинирования ТТТ, а степень их выраженности была связана с поглощенной дозой облучения.

Процесс регрессии МХ протекал постепенно. Резорбция МХ (до полной или частичной) с уменьшением ее проминенции и площади в основном прекращалась к концу первого — второго году наблюдения в течение 12-18 месяцев. Темпы резорбции были наиболее высокими в первые 3-6 месяцев, постепенно замедлялись и практически полностью прекращаясь и стабилизируясь на данном уровне в более отдаленные сроки.

Положительный непосредственный местный результат БТ+ТТТ в виде полной или частичной регрессии опухоли получен у 78 из 79 больных в среднем с $6,4 \pm 2$ до $2,5 \pm 1,9$ мм. При этом полная регрессия опухоли достигнута у 38 (48%) пациентов, частичная (>50%) регрессия — у 15 (19%), частичная (<50%) регрессия — у 25 (31,6%).

В группе пациентов с высотой МХ до 6,0 мм включительно (n=37) высота опухоли уменьшилась в среднем с $4,57 \pm 1,06$ до $1,79 \pm 1,58$ мм, т.е. на 60,83% ($p < 0,0001$). В группе больных с опухолями высотой от 6,1 мм и выше (n=41) проминенция уменьшилась в среднем с $7,88 \pm 1,27$ до $3,1 \pm 2,18$ мм, т.е. на 60,65% ($p < 0,0001$). У одной (1,3%) пациентки было отсутствие эффекта с продолженным ростом.

Из 79 пролеченных больных рост через 30 месяцев после БТ+ТТТ отмечен у одной (1,3%) больной (проведена повторная БТ, получен плоский рубец). Энуклеация выполнена у одной (1,3%) больной в связи с развитием вторичной глаукомы при полном разрушении опухоли. Диссеминация МХ с развитием метастазов в печень имела место в 5 (6,3%) наблюдениях.

Таким образом, отрицательные результаты комбинированного лечения имели место в 8 (10,2%) случаях из 79.

Проведенный по Каплану — Майеру анализ показал, что 3-, 5- и 10-летний уровень сохранения глаза как органа после БТ+ТТТ составил 98,7%. Общая выживаемость: 3-летняя — 91,3%, 5- и 10-летняя — 89,3%. Относительное количество больных без метастазов в срок наблюдения 3 года — 93%, 5 и 10 лет — 91%. Безрецидивная выживаемость: 3-летняя — 90,25%, 5- и 10-летняя — 88,25%. Общая эффективность: 3-летняя — 89%, 5- и 10-летняя — 87,2%.

При анализе результатов БТ+ТТТ в группах больных с МХ высотой до 6,0 мм включительно и от 6,1 мм и выше по методу Каплана — Майера получено, что 3-летний, 5- и 10-летний уровень сохранения глаза как органа после БТ+ТТТ составил 100 и 97,6% соответственно. Общая выживаемость: 3-летняя — 96,15 и 87,5%, 5- и 10-летняя — 96,15 и 84,5% соответственно. Относительное количество больных без метастазов в срок наблюдения 3 года — 100 и 87,5%, 5 и 10 лет — 100 и 84,5% соответственно. Безрецидивная выживаемость: 3-летняя — 100 и 82,7%, 5- и 10-летняя — 100 и 79,8% соответственно. Общая эффективность: 3-летняя — 100 и 80,8%, 5- и 10-летняя — 100 и 77,7% соответственно. Полученные цифры являются весьма высокими, а различия между ними достоверными и закономерными.

Острота зрения у всех пролеченных пациентов после проведения БТ+ТТТ снизилась в среднем с $0,45 \pm 0,33$ до $0,11 \pm 0,22$. Снижение остроты зрения носило постепенный характер с особенно значительным падением в первые 3 месяца после лечения с некоторым подъемом к 6 месяцам, что связано с развитием острых лучевых реакций и их постепенным частичным купированием. Ухудшение остроты зрения отмечено у 56 больных, улучшение — у 4, острота зрения не изменилась — у 13 наблюдаемых.

Именно одновременность воздействия двух повреждающих факторов — лучевого и гипертермического — является важным условием для достижения максимальной эффективности комбинированного лечения и принципиальным отличием проведенного лечения от подобного вида терапии, применяемого рядом зарубежных авторов [25, 26], где ТТТ проводится отсрочено — через 1-4 месяца после БТ. На наш взгляд, в этом случае, во-первых, не реализуется радиосенсибилизирующая роль ТТТ. Во-вторых, через 1-4 месяца проведение ТТТ может быть затруднено вследствие вторичных постлучевых изменений глаза, в частности, сохраняющихся транссудативной отслойки сетчатки, отека опухоли, геморрагий на ее поверхности, а также возможных нарушений прозрачности оптических сред (грубая деструкция стекловидного тела, гемофтальм, лучевая катаракта и пр.).

Учитывая, что показания к самостоятельной БТ с Ru-106/Rh-106 ограничены проминенцией опухоли до 5,5-6 мм и БТ при высоте МХ 6,1 мм и более проводится вынужденно, расширение возможностей БТ посредством ее комбинации с ТТТ является преимуществом комбинированного лечения.

Выводы: 12-летний опыт использования БТ+ТТТ показал, что комбинированное лечение МХ, включающее БТ с Ru-106/Rh-106 и одновременную ТТТ, позволяет разрушать опухоли стадии Т2 (а в некоторых случаях и Т3) с 5- и 10-летним уровнем сохранения глаза в 98,7% случаев, достичь уровня 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости в 88,25%, 5- и 10-летней общей эффективности — в 87,2%. Анализ эффективности комбинированного лечения в группах больных с МХ высотой до 6,0 мм включительно и от 6,1 мм и выше дал основания для выводов о возможности эффективного лечения МХ стадии Т2 и высотой более 6,0 мм с использованием БТ+ТТТ, при которой общая 5- и 10-летняя эффективность

составила в группе пациентов с МХ высотой до 6,0 мм включительно 100 и 77,7% в группе пациентов с МХ высотой от 6,1 мм и выше. С учетом выявленной органосохраняющей, общей и функциональной эффективности БТ с одновременной ТТТ органосохраняющее лечение данной категории опухолей представляется целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lommatzsch P.K. Results after B-irradiation (Ru-106/Rh-106) of choroidal melanomas: 20 years experience // Br.J.Ophthalmol. — 1986. — Vol. 70. — P. 844-851.
2. Domato B., Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. An audit of 1632 patients // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — P. 977-983.
3. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А. и др. Транспупиллярная лазерная термотерапия меланом хориоидеи // Съезд офтальмологов России, 7-й: тез. докл. — М., 2000. — Ч. 2. — С. 114.
4. Семикова Т.С., Яровой А.А. Эффективность комбинированного лечения меланом сосудистой оболочки глаза // Съезд офтальмологов России, 7-й: тез. докл. — М., 2000. — Ч. 2. — С. 124.
5. 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: юбилейная науч.-практ. конф.: сб. тр. — М., 2001. — С. 122-124.
6. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Семикова Т.С. и др. Комбинированная лучевая терапия опухолей хориоидеи // Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия: Рос. науч. конф. — СПб, 2002. — С. 78.
7. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Ронкина Т.И. и др. Патоморфологические изменения увеальной меланомы при транспупиллярном диод-лазерном термотерапевтическом воздействии // Актуальные проблемы офтальмологии: юбилейный симпозиум: тез. докл. — М., 2003. — С. 377-378.
8. Линник Л.Ф., Яровой А.А., Магарамов Д.А. и др. Сравнительная оценка методов брахитерапии и диод-лазерной транспупиллярной термотерапии при лечении меланом хориоидеи малых размеров // Офтальмохирургия. — 2004. — № 2. — С. 64-70.
9. Yarovoi A.A., Linnik L.F., Magaramov D.A. et al. A comparative analysis of RU-106/RH-106 brachytherapy and diode laser transpupillary thermotherapy in treatment of small choroidal melanomas // International Congress of ocular oncology, 11-th. — Hyderabad, 2004. — P. 73.
10. Линник Л.Ф., Яровой А.А., Магарамов Д.А. и др. Брахи-терапия с одновременной транспупиллярной диод-лазерной термотерапией в лечении меланом хориоидеи // Энергетические технологии в офтальмологии: сб. науч. тр. — Краснодар, 2004. — С. 115-119.
11. Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Яровой А.А. и др. Возможности брахитерапии с RU-106/RH-106 в лечении меланом хориоидеи высотой более 8 мм // Новые технологии микрохирургии глаза. — Оренбург, 2004. — С. 239-240.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.pmarchive.ru