

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (577–810 НМ) СЛАБОПИГМЕНТИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

© И. Ю. Мазунин

ГОУ ВПО НижГМА Минздравсоцразвития России

✧ **Цель:** изучить эффективность воздействия лазера истинно жёлтого спектра излучения (577 нм) на собственную сосудистую сеть опухоли глаза и его комбинации с инфракрасной транспупиллярной термотерапией при лечении слабопигментированных и беспигментных опухолей.

Материал и методы: в статье представлен клинический случай применения комбинированной лазерной терапии минимально пигментированной меланомы сосудистой оболочки размером Т3 по TNM. Первым этапом лечения проведён лазерный барраж вокруг новообразования. Сразу после завершения ограничительной коагуляции была проведена «жёлтая» 577 нм лазерная коагуляция внутриопухолевых сосудов лазером «Supra 577 Y» Quantel Medical (Франция). Второй этап — ТТТ проведён после местной аппликационной анестезии через 2 недели. Процедура выполнялась на офтальмокоагуляторе ближнего инфракрасного спектра «IQ 810» IRIDEX (США), с применением адаптера для широкого пятна. Использовалась лазерная контактная линза REICHEL-MEINSTER 1X. Третий этап — ТТТ проведён через 2 месяца под местной анестезией (3 мл раствора лидокаина 2 % ретробульбарно). Облучалась центральная зона опухоли, в которой сохранялась остаточная гиперфлюоресценция. **Результат:** через 4 месяца после комбинированной 577–810 нм лазерной терапии определялась выраженная положительная динамика, уменьшение размеров опухоли по площади и высоте, склерозирование сосудов опухоли, просачивание и накопление контраста, формирование субретинального фиброза. Через 12 месяцев после лечения признаков прогрессирующего роста офтальмоскопически и по данным ФАГД не определяется. Острота зрения осталась прежней = 1,0 с коррекцией.

Выводы: 1. Комбинированное лазерное лечение (577–810 нм) меланом хориоидеи является функционально сберегающим методом лазерного лечения, обладает высокой эффективностью, безопасностью и возможностью точного дозирования энергии излучения.

2. Двухэтапная лазерная коагуляция меланом сосудистой оболочки средних размеров (Т 2–4 по TNM) и слабой пигментации, локализованных в парацентральной и средней периферических зонах глазного дна позволяет минимизировать риск интра- и послеоперационных осложнений и предположительно может проводиться в случаях, которые ранее считались бесперспективными для лазерного лечения.

✧ **Ключевые слова:** лазерное лечение; меланома хориоидеи; жёлтый диодный лазер; инфракрасный диодный лазер; беспигментные опухоли.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Одной из важнейших проблем офтальмоонкологии на сегодняшний день является выбор метода органосохранного лечения опухолей глаз, особенно при меланоме хориоидеи до 5 мм высотой. При обращении к офтальмологу пациента с такой патологией, вопрос дальнейшей тактики лечения нередко ставит врача в проблематичную ситуацию. С одной стороны, меланома сосудистой оболочки является рано метастазирующей злокачественной опухолью (примерно 80 % летальности при пятилетнем наблюдении), и это обстоятельство склоняет врача в сторону радикальной хирургической тактики. В то же время высокие показатели зрительных функций у таких пациентов при нецентральной локализации новообразования делают необходимость энуклеации тяжёлой

психологической проблемой, ведь вовремя проведённое адекватное органосохраняющее лечение на этой стадии даёт хорошие результаты [27]. В арсенале офтальмоонкологов на сегодняшний день имеется много методов органосохранного лечения опухолей. Это — прямая транспупиллярная лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия, трансклеральная диодная лазерная деструкция, лучевая терапия (наружное облучение глаза и брахитерапия), хирургическое удаление опухоли, криодеструкция. Однако выбор метода органосохранного лечения всегда вызывает трудности. Небольшие опухоли, расположенные в заднем полюсе глаза, труднодоступны для хирургического лечения, в частности для блокэксцизии. Возможности надпороговой аргонной фотокоагуляции ограничены высотой новообразования 1,5 мм [15,

30]. Наиболее распространённый и эффективный метод лечения меланом средних размеров хориоидеи (T3–T4 по TNM) — брахитерапия. При планировании лечения выбор офтальмоаппликаторов зависит от высоты проминирования опухоли. Стронций (Sr — 90) — Иттрий (Y — 90) используется при высоте опухоли не более 2,5 мм. При большем проминировании применяется изотопы Рутения (Ru — 160) — Родия (Rh — 160) [25]. Однако при неоспоримой эффективности брахитерапии она требует стационарного лечения, использование общего наркоза, нередко даёт рецидивы и вызывает ряд серьёзных осложнений, таких как лучевой некроз конъюнктивы, парез глазодвигательных мышц, ретиноваскулит, лучевая катаракта, атрофическая ползучая ретинопатия, нейрорпатия, гемофтальм, деструкция стекловидного тела, вторичная глаукома, отслойка сетчатки [29]. Эти осложнения являются причиной значительной потери зрения, а иногда приводят и к полной слепоте глаза, что ведет к серьёзной психической травме и существенному снижению качества жизни пациентов [33]. Все это диктует необходимость разработки новых не только органосохранных, но и функционально-сберегающих методов лечения опухолей. В последнее время получил достаточно широкое распространение метод транспупиллярной термотерапии (ТТТ), который уже используется в практике лазерных офтальмохирургов более 15 лет [1, 12]. В офтальмологии сначала был использован комбинированный эффект гипертермии, разрушающей меланому сосудистой оболочки глаза совместно с лучевой терапией [16]. В дальнейшем изучена эффективность только ТТТ без радиотерапии при лечении небольших меланом хориоидеи [4, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 28, 31, 32]. Описана в литературе и модификация ТТТ в сочетании с внутривенным введением (ICG) индоцианина зелёного [3]. В последствии было доказано, что эффективность ТТТ зависит от степени пигментации опухоли и развитости собственной внутриопухолевой сосудистой сети. Установлено, что чем меньшую пигментацию и более развитую собственную сосудистую сеть имеет опухоль, тем хуже эффективность её лечения с применением инфракрасного лазера [21, 26]. Некроз увеальных меланом после ТТТ (максимальная глубина некроза — 3,9 мм) складывается из воздействия на саму опухолевую клетку и на её иммуногенетику [5]. Гипертермическое воздействие на меланомную клетку, это, прежде всего «удар» по её энергетическому базису, по митохондриям, в результате которого происходит их набухание и распад [15]. Доказан также факт воздействия гипертермии на иммуногене-

тику опухолевой клетки. В результате лазерного воздействия происходит стимуляция проникновения макрофагов в опухоль и удаление облученных опухолевых клеток посредством фагоцитоза. Высвобождающийся во время и после ТТТ свободнорадикальный кислород инициирует окислительный стресс и тромбоз собственных сосудов опухоли [17]. В некоторых случаях через 3–6 месяцев после лазерных воздействий на месте опухоли формируются очаг субретинального фиброза с остаточной тёмной желеобразной субстанцией, окружённый зоной атрофии сосудистой оболочки. Он не прогрессирует и не реагирует на дополнительные лазерные воздействия различных длин волн [7]. Наиболее частыми осложнениями после ТТТ меланом являются:

- 1) формирование ретинального разрыва регматогенной отслойки сетчатки [2, 14],
- 2) выброс пигмента в стекловидное тело после передозировки энергии во время процедуры [6],
- 3) возникновение субретинальной хориоидальной неоваскуляризации [8],
- 4) субретинальную центральную и периферическую пигментную дисперсию [9, 10],
- 5) формирование макулярных складок сетчатки, возникновение экссудативной отслойки сетчатки при периферической локализации новообразования и тромбоза ветвей центральной вены сетчатки с развитием макулярного отёка при парацентральной локализации опухоли [20].

«Жёлтое» 577 нм лазерное излучение проникает в сетчатку глубже зелёного 532 нм и имеет максимальную поглощаемость оксигемоглобином крови и сосудистой стенкой. При коагуляции тканей глазного дна оно легче проходит сквозь непрозрачные светопроводящие среды (начальная катаракта, помутнение стекловидного тела). Нужная степень интенсивности коагулята на сетчатке при использовании «жёлтого» спектра получается при использовании примерно на треть меньшей мощности излучения, чем при «зелёной» длине волны [13]. При воздействии на опухоль «жёлтого» лазерного спектра первично селективно коагулируется её собственная сосудистая сеть. Воздействие на термонестойкие новообразованные опухолевые сосуды ведет к их тромбированию, запустеванию и в конечном итоге к ишемическому некрозу опухоли. Это, в свою очередь, лишает опухоль кровоснабжения, разрушает её «скелет», уменьшая или полностью предотвращая интенсивную трансудацию жидкости из меланомы после ТТТ, предотвращая возможную вторичную экссудативную отслойку сетчатки [11].

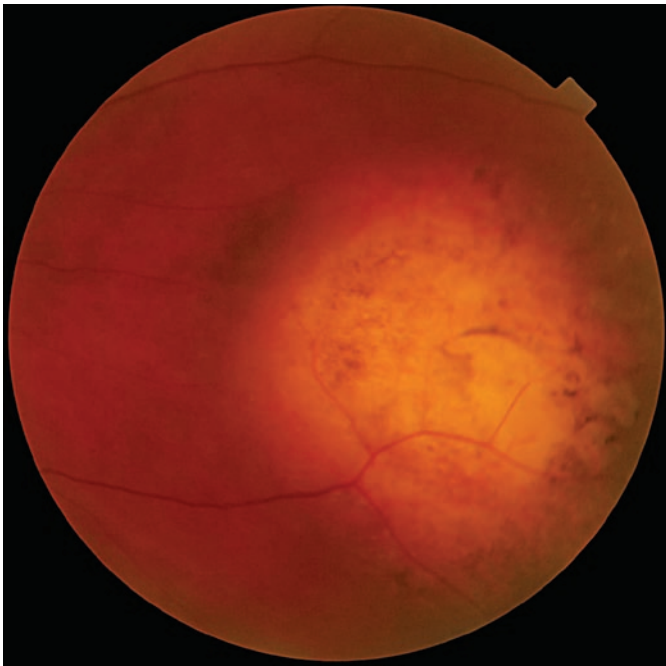


Рис. 1. Цветное фото опухоли до лазерного лечения

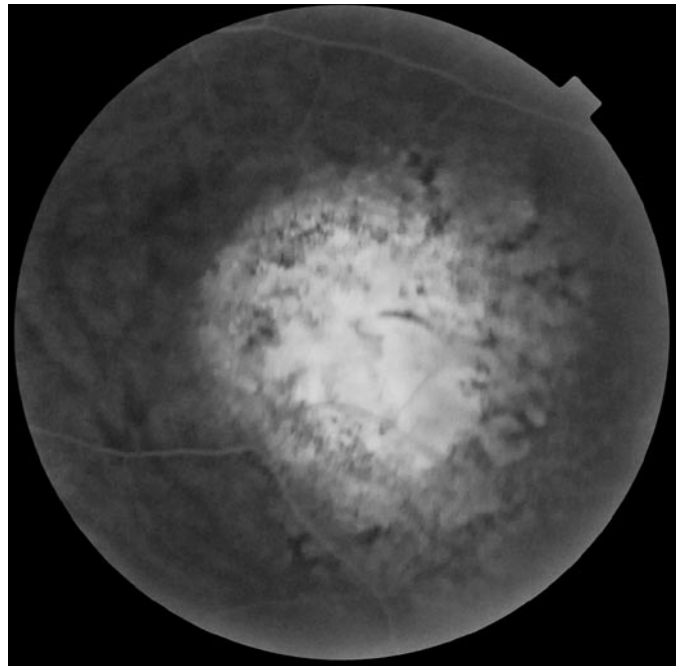


Рис. 2. ФАГД поздней стадии опухоли до лазерного лечения

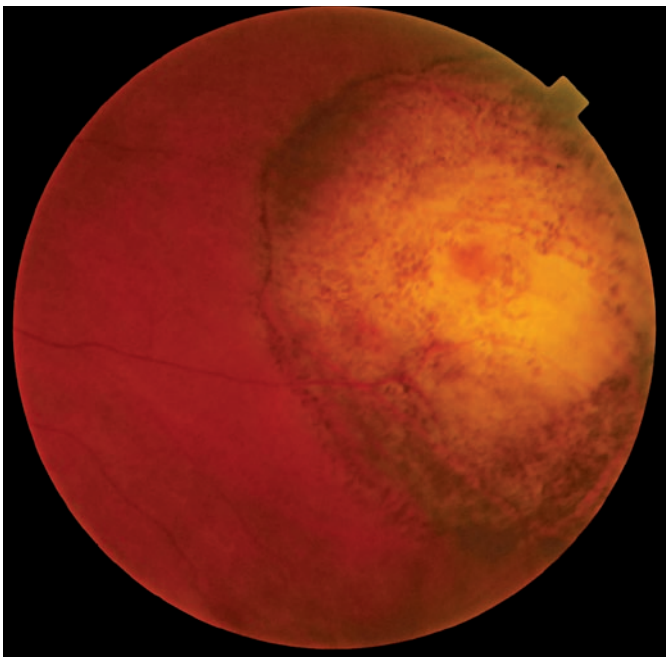


Рис. 3. Цветное фото опухоли через 2 месяца после 577–810 нм лазерного лечения

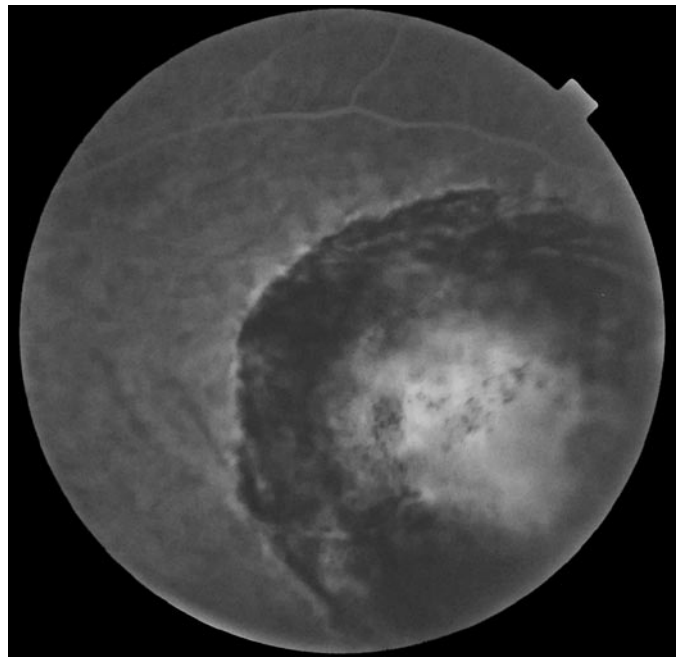


Рис. 4. ФАГД поздней стадии через 2 месяца после 577–810 нм лазерного лечения

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинически случай применения комбинированной лазерной терапии минимально пигментированной меланомы сосудистой оболочки размером T3 по TNM больной С. 68 лет. Острота зрения до операции — 1,0 с коррекцией. Срок наблюдения — 1 год.

В предоперационном периоде проведено тщательное обследование пациента на предмет решения вопроса о первичности или вторичности процесса, а также исключения метастазов.

Офтальмологический статус включал в себя определение остроты зрения с максимальной коррекцией, бесконтактную и контактную офтальмоскопию, цветное фотографирование новообразования и флюоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГД). Общесоматическое обследование состояло из рентгенографии лёгких, УЗИ исследования печени и грудных желёз, консультации пульмонолога, гинеколога и маммолога.

Первым этапом лечения для профилактики вышеописанных осложнений после местно ап-

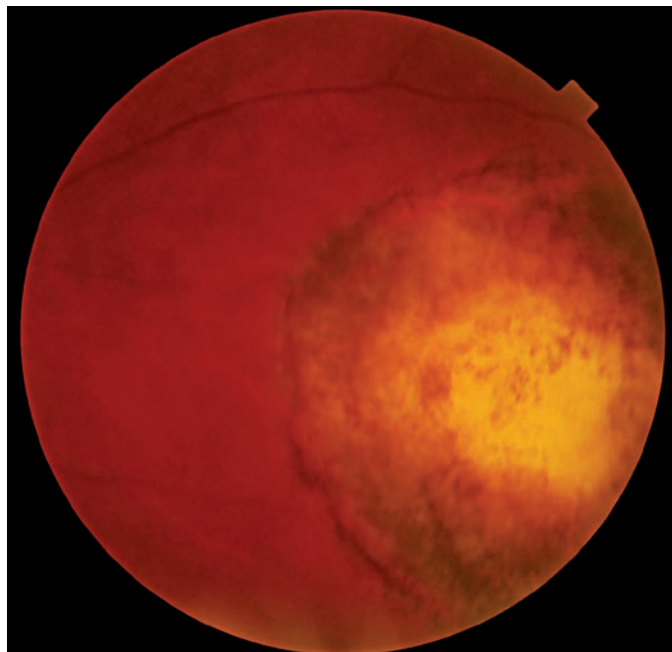


Рис. 5. Цветное фото опухоли через 4 месяца после 577–810 нм лазерного лечения

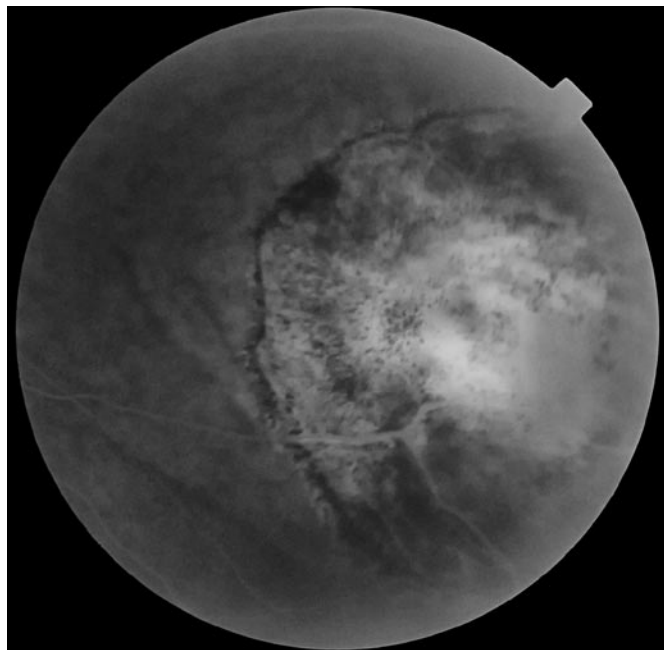


Рис. 6. ФАГД поздней стадии через 4 месяца после 577–810 нм лазерного лечения

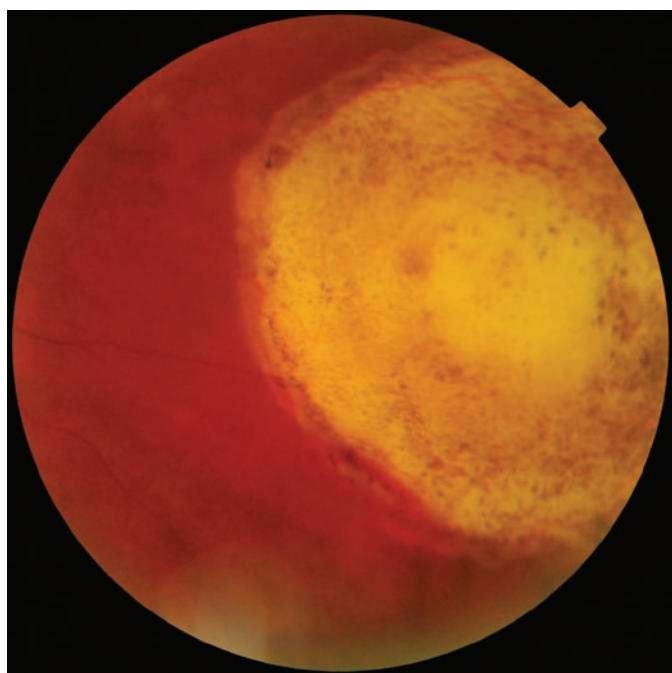


Рис. 7. Цветное фото опухоли через 12 месяцев после 577–810 нм лазерного лечения

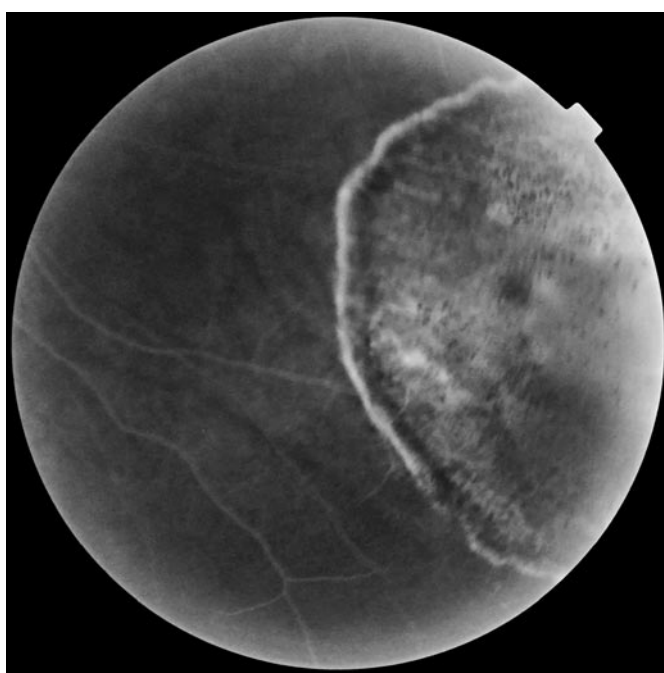


Рис. 8. ФАГД поздней стадии через 12 мес. после 577–810 нм лазерного лечения

пликационной анестезии был проведён лазерный барраж вокруг новообразования «жёлтым» 577 нм лазером. Он выполнялся на офтальмокоагуляторе «Supra 577 Y» Quantel Medical (Франция). Параметры: мощность — 200 мВт, экспозиция — 0,05 мс, диаметр — 300 мкм. Коагуляты накладывались черепицеобразно с формированием полосы белого цвета (коагулят III степени), шириной до 1 мм. Сразу после завершения ограничительной коагуляции была проведена «жёлтая» 577 нм лазерная коагуляция внутриопухолевых

сосудов при следующих параметрах излучения. Мощность = 200–300 мВт, экспозиция = 2–3 с, диаметр пятна = 500–1000 мкм, методика наложения — черепицеобразная до коагулята II степени (серо-белого цвета).

Второй этап — ТТТ проведён после местной аппликационной анестезии через 2 недели. При проведении термотерапии инфракрасным (810 нм) диодным лазером происходит разогрев ткани опухоли до температуры, примерно 60 °С. Мощность излучения зависит от степени пиг-

ментации опухоли и её высоты в центральной зоне. В идеале она должна быть подобрана так, чтобы опухоль начинала бледнеть на 30–40-й секунде и становилась молочно-белого цвета на 55–60-й секунде воздействия. В случае если этого не происходит, мощность повышается на 100 мВт и прогревание продолжается ещё 60 секунд. У данного пациента использовался умеренный уровень энергии (500 мВт) и большой размер пятна облучения (3 мм). Процедура выполнялась на офтальмокоагуляторе ближнего инфракрасного спектра «IQ 810» IRIDEX (США), с применением адаптера для широкого пятна. Использовалась лазерная контактная линза REICHEL–MEINSTER 1X. Коагуляты наносились по методике «ромашка», начиная с края. Допускалось их небольшое наложение друг на друга. Последней обрабатывалась центральная, самая высокая часть опухоли.

Третий этап — ТТТ проведён через 2 месяца под местной анестезией (3 мл раствора лидокаина 2 % ретробульбарно). Облучалась центральная зона опухоли, в которой сохранялась остаточная гиперфлюоресценция. Параметры были изменены: мощность = 800 мВт, площадь = 1,8 мм, экспозиция = 60 сек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования приведены на рисунках 1–8.

Через 4 месяца после комбинированной 577–810 нм лазерной терапии определялась выраженная положительная динамика, уменьшение размеров опухоли по площади и высоте, склерозирование сосудов опухоли, просачивание и накопление контраста, формирование субретинального фиброза. Острота зрения осталась прежней = 1,0 с коррекцией.

Через 12 месяцев после лечения признаков прогрессирующего роста офтальмоскопически и по данным ФАГД не определяется.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное лазерное лечения (577–810 нм) меланом хориоидеи является функционально сберегающим методом лазерного лечения, обладает высокой эффективностью, безопасностью и возможностью точного дозирования энергии излучения. Здоровые, не задействованные в патологическом процессе ткани по сравнению с брахитерапией не подвергаются деструктивному и некротизирующему воздействию.
2. Двухэтапная лазерная коагуляция мела-

ном сосудистой оболочки средних размеров (Т 2–4 по TNM) и слабой пигментации, локализованных в парацентральной и средней периферических зонах глазного дна позволяет минимизировать риск интра и послеоперационных осложнений и предположительно может проводиться в случаях, которые ранее считались бесперспективными для лазерного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aaberg T. M., Bergstrom C. S., Hickner Z. J., Lynn M. J. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma // Br. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 92. — № 6. — P. 741–746.
2. Browning D. J., Antoszyk A. N. Retinal tear and detachment after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Am J Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135. — P. 729–730.
3. De Potter P., Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110. — P. 406–414.
4. Forte R., Cennamo G. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas // J. Fr. Ophtalmol. — 2008. — Vol. 31. — № 3. — P. 279–281.
5. Journée-de Korver J. G., Oosterhuis J. A., de Wolff-Rouendaal D., Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy // Br J Ophthalmol. — 1997. — Vol. 81. — P. 234–239.
6. Kiratli H., Bilgiç S., Çal P. Intravitreal pigment dispersion as a complication of transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma // Retina. — 2000. — Vol. 20. — P. 408–409.
7. Kiratli H., Bilgiç S. Calcification in choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 132. — № 6. — P. 939–941.
8. Kiratli H., Bilgiç S. Choriovitreous neovascularization following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Eye. — 2003. — Vol. 17. — P. 437–439.
9. Kiratli H., Bilgiç S. Subretinal pigment dispersion following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Acta. Ophthalmol. Scand. — 2002. — Vol. 80. — P. 401–404.
10. Kiratli H., Bilgiç S., Söylemezoglu F., Alacal S. Peripheral subretinal pigment accumulation following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Ophthalm. Surg. Lasers Imag. — 2008. — Vol. 39, N 1. — P. 60–62.
11. Krasnick N. M., Spigelman A. V. Comparison of yellow dye, continuous wave Nd: YAG, and argon green laser on experimentally induced corneal neovascularization // J. Refract. Surg. — 1995. — Vol. 11, N 1. — P. 45–49.
12. Langmann G., Lechner H., Wenzel E. et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) for uveal melanomas. Long term results of a single TTT with an adapter for a conventional infrared laser // Ophthalmologie. — 2005. — Vol. 102, N 12. — P. 1162–1167.
13. Mainster M. A. Laser Wavelength Selection // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106, N 2. — P. 243–248.

14. Mashayekhi A., Shields C. L., Lee S. C. et al. Retinal break and rhegmatogenous retinal detachment after transpupillary thermotherapy as primary or adjunct treatment of choroidal melanoma // *Retina*. — 2008. — Vol. 28, N 2. — P. 274–281.
15. Midena E., Pilotto E., de Belvis V. et al. Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 110. — P. 2216–2222.
16. Oosterhuis J., Journée-de Korver H., Kakebeke-Kemme H., Bleeker J. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 113. — P. 315–321.
17. Pan Y., Diddie K., Lim J. I. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92, N 6. — P. 747–750.
18. Robertson D. M., Buettner H., Bennett S. R. Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 117. — P. 1512–1519.
19. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P., Kheterpal S. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma // *Ophthalmology*. — 1996. — Vol. 103. — P. 1642–1650.
20. Бровкина А. Ф., Панова И. Е. Осложнения транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи, возможности их профилактики // *Вестник офтальмологии*. — М., 2010. — № 3. — С. 18–21.
21. Бровкина А. Ф., Борисова З. Л. Оптимизация показаний к транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи // *Вестник офтальмологии*. — М., 2010. — № 4. — С. 18–23.
22. Булгакова Е. С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: Автореферат диссерт. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 25 с.
23. Бухтиярова Н. В. Транспупиллярная термотерапия в многокомпонентном органосохраняющем лечении меланомы хориоидеи: Автореферат диссерт. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2006. — 24 с.
24. Линник Л. Ф., Магарамов Д. А., Яровой А. А., Семикова Т. С. Лазерная транспупиллярная термотерапия меланом хориоидеи // *Офтальмохирургия*. — М., 2002. — № 3. — С. 45–50.
25. Линник Л. Ф., Яровой А. А., Магарамов Д. А. и др. Сравнительная оценка методов брахитерапии диод-лазерной транспупиллярной термотерапии при лечении меланом хориоидеи малых размеров // *Офтальмохирургия*. — М., 2004. — № 2. — С. 64–70.
26. Линник Л. Ф., Яровой А. А., Магарамов Д. А. и др. Анализ неудач лазерной транспупиллярной термотерапии малых меланом хориоидеи // *Мат. межд. симп. «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения»*. — М., 2007. — С. 214–217.
27. 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.
28. Панова И. Е., Пилат А. В., Гюнтнер Е. И. и др. Транспупиллярная термотерапия в лечении злокачественных внутриглазных опухолей // *Мат. межд. симп. «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения»*. — М., 2007. — С. 235–239.
29. Саакян С. В., Вальский В. В., Семёнова Е. В. и др. Транспупиллярная термотерапия в лечении рецидивов и остаточных меланом хориоидеи, предварительные результаты // *Вестник офтальмологии*. — 2009. — Т. 125, № 6. — С. 11–15.
30. Семенов А. Д. Фотокоагуляция в терапии меланом сосудистой оболочки глаза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Куйбышев. — 1971. — 15 с.
31. Семёнова Е. А. Транспупиллярная термотерапия остаточных меланом хориоидеи: Автореферат диссерт. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 26 с.
32. Яровой А. А., Линник Л. Ф., Магарамов Д. А. и др. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия: возможности в лечении малых меланом хориоидеи // *Клиническая офтальмология*. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 77–82.
33. Яровой А. А., Линник Л. Ф., Семикова Т. С. и др. Брахитерапия с одновременной транспупиллярной диод-лазерной термотерапией и самостоятельная брахитерапия в лечении меланом хориоидеи: сравнительный анализ. // *Клиническая офтальмология*. — 2005. — № 1. — С. 18–23.

COMBINED LASER TREATMENT OF LIGHTLY PIGMENTED CHOROIDAL MELANOMA

Mazunin I. Yu.

✧ **Summary.** AOBJECTIVE: To study the effect of true yellow wavelength laser (577 nm) on tumor vessels, and the efficacy of the yellow laser coagulation in combination with transpupillary thermotherapy (TTT) in treatment of lightly pigmented and amelanotic tumors. MATERIAL AND METHODS: In this article, a clinical case of combined laser therapy use in minimally pigmented choroidal melanoma (size T3 according to TMN system) is presented. The first treatment stage was a laser barrage around the tumor. Immediately after the limiting coagulation, a coagulation of intratumoral vessels with yellow 577 nm diode laser (Supra 577Y, Quantel Medical, France). In 2 weeks, TTT under local anesthesia was performed as second treatment stage. The procedure was done with near infrared diode laser (IQ 810, Iridex, USA), an adapter for large spot was used. REICHEL-MEINSTER 1x contact lens was used. After 2 months, as a third stage TTT under local anesthesia (retrobulbar injection of 3 ml 2 % lidocaine) was performed. The irradiation was done in the central zone of the tumor where residual hyperfluorescence was revealed. RESULTS: In 4 months after combined laser treatment (577–810 nm), a pronounced positive effect was noted: the tumor decreased in size both in area and height. There was tumor vessel sclerosis and dye leakage and pooling decrease, as well as subretinal fibrosis formation. After 12 months, we did not observe any signs of progression of tumor growth either by funduscopy or fluorescein angiography. Visual acuity stayed the same (equal to 1.0). CONCLUSIONS: 1.

Combined laser treatment (577–810 nm) of choroidal melanomas is an organ- and function-preserving method, characterized by high efficacy, safety and possibility of exact radiation energy dosing. 2. Two-stage laser coagulation of middle size (T 2–4 according to TMN system) and lightly pigmented melanomas located in pericentral area and at midperiphery allows to minimize the risk of intra- and postoperational complications, and may probably be used in cases in which laser surgery was previously considered as useless.

✧ **Key words:** laser treatment; choroidal melanoma; yellow diode laser; infrared diode laser; amelanotic tumors.

Сведения об авторах:

Мазунин Игорь Юрьевич — доцент кафедры глазных болезней. ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. 603003, Нижний Новгород, ул. Льва Толстого, д. 8.
E-mail: ngma-oft@mail.ru.

Mazunin Igor Yurievich — assistant professor. Department of Ophthalmology, Nizhniy Novgorod State Medical Academy. 603003, Nizhniy Novgorod, Leo Tolstoy st., 8.
E-mail: ngma-oft@mail.ru.