

## Первый опыт лечения Ингароном меланомы конъюнктивы

А.Ф. Бровкина, Е.Е. Гришина, О.Ю. Яценко, А.М. Андрейченко

ГУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», Москва

Контакты: Алевтина Федоровна Бровкина [anab@list.ru](mailto:anab@list.ru)

*Представлен первый опыт локального применения отечественного препарата Ингарон из группы интерферон-гамма у больных меланомой конъюнктивы. Полученный положительный результат при сроках наблюдения от 5 до 62 мес позволяет положительно оценить его терапевтическое действие.*

**Ключевые слова:** меланома конъюнктивы, интерферон-гамма, брахитерапия

### The first experience with ingaron treatment for conjunctival melanoma

A.F. Brovkina, Ye. Ye. Grishina, O. Yu. Yatsenko, A.M. Andreichenko

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

*The paper describes the first experience with the Russian drug Ingaron from an interferon-group in the treatment of patients with conjunctival melanoma. The positive result obtained during 5-to-62-month follow-ups allows its therapeutic action to be positively appreciated.*

**Key words:** conjunctival melanoma, interferon- $\gamma$ , brachytherapy

Меланома конъюнктивы — достаточно редкое заболевание, частота его составляет 0,2–0,8 случая на 1 млн популяции [13]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Германии, Швеции и Нидерландах, подтвердили эти показатели: заболеваемость меланомой конъюнктивы в упомянутых странах достигает соответственно 0,8–0,7 и 0,28 на 100 000 населения. Есть основание считать, что меланома конъюнктивы встречается в 500 раз реже меланомы кожи. И все же исследования последних лет свидетельствуют о том, что как и заболеваемость раком кожи, заболеваемость меланомой конъюнктивы в последние годы увеличивается [9, 17, 18, 21].

Развитие опухоли чаще связывают с малигнизацией первичного приобретенного меланоза конъюнктивы (70–75 % случаев) или предсуществующего конъюнктивального невуса (около 20 %), реже опухоль в конъюнктиве развивается *de novo* (около 10 %). Таким образом, первичный приобретенный меланоз и невус можно считать доказанными факторами риска развития меланомы конъюнктивы [11]. Диагностируют меланому конъюнктивы, как правило, в среднем и старшем возрасте, взаимосвязи частоты опухоли и пола не зафиксировано [14]. Смертность от этой опухоли за 10 лет составляет до 30 % [14]. Наиболее часто конъюнктивальная меланома метастазирует в региональные лимфатические узлы, легкие, печень и мозг [19].

Лечение меланомы конъюнктивы — задача нелегкая, так как, развиваясь чаще в бульбарной конъюнктиве в зоне глазной щели, опухоль достаточно быстро распространяется на полулунную складку, слезное мяско, конъюн-

ктивальные своды и пальпебральную конъюнктиву, где врастает в хрящ. Подобное распространение меланомы с бульбарной конъюнктивы резко ухудшает витальный прогноз. Основными методами лечения долгие годы считались хирургические, однако эффективность лечения оставляла желать лучшего. Такая калечащая и, казалось бы, радикальная операция, как поднадкостничная экзентерация орбиты, не приводила к желаемому результату: развивались местные рецидивы опухоли и ее лимфо- и гематогенные метастазы [15]. Исходя из получаемых негативных результатов лечения, в начале 90-х годов прошлого столетия начали применять комбинированные органосохраняющие методы терапии: при узловых формах опухоли — брахитерапию [3, 16] и криоразрушение в комбинации с локальным иссечением [6].

При плоскостном распространении опухоли по передней поверхности глаза такое лечение себя не оправдало. С 90-х годов XX века с целью уменьшения размеров опухоли и расширения показаний для органосохранного лечения начали использовать локальную химиотерапию в виде инстилляций раствора митомицина С [7, 12, 21].

В последние годы для лечения злокачественных опухолей развивается новое направление — иммунотерапия [4, 5]. С этой целью используют интерфероны (ИФН), представляющие собой семейство цитокинов и обладающие многофакторным биологическим действием. В онкологии используют комплексный противоопухолевый эффект ИФН-гамма (ИФН- $\gamma$ ): влияние на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток. Было показано, что противоопухолевое дейст-

вие ИФН-γ обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного воздействия на опухолевые клетки и подавления опухолевого ангиогенеза [2]. Конечно, опыт интерферонотерапии в онкологии еще невелик, но он все же обнадеживает, особенно в тех случаях, когда терапевтические возможности врача пока еще ограничены.

При меланоме конъюнктивы ИФН в виде инстилляций раствора Интрона А (рекомбинантный интерферон альфа-2b) применяли с целью уменьшения поверхностных меланом в качестве первого этапа лечения до локальной эксцизии опухоли [8].

### Материал и методы

Наблюдали 3 больных меланомой конъюнктивы в возрасте 32, 55 и 71 года: 2 женщины, 1 мужчина. Первые признаки заболевания в виде темных пятен на бульбарной конъюнктиве и слизистой сводов выявлены у больных в возрасте 13 и 66 лет. У 55-летнего мужчины меланома конъюнктивы развилась на фоне первичного приобретенного меланоза. Во всех случаях диагноз подтвержден цитологически и патоморфологически. Больным проведено комбинированное лечение митомидином С, субконъюнктивальными инъекциями Ингарона и брахитерапией стронциевыми офтальмоаппликаторами.

### Методика лечения

Раствор митомидина С (0,05 %) закапывали на опухоль по 2 капли 4 раза в день в течение 14 дней. Ингарон в дозе 500 тыс. МЕ в растворе вводили под местной инстилляционной анестезией непосредственно под опухоль ежедневно в течение 10 дней. После уменьшения опухоли проводили брахитерапию. Сроки наблюдения после лечения 5; 8 и 64 мес.

### Результаты и их обсуждение

Анализируемые в данной статье случаи демонстрируют все 3 пути развития меланомы конъюнктивы. У 13-летней девочки был удален невус конъюнктивы смешанно-клеточного строения с юнкциональной активностью; через 8 лет — рецидив пигментного невуса; регрессия его после брахитерапии и спустя 10 лет, в возрасте 32 лет, у больной возникла меланома бульбарной конъюнктивы. После комбинированного лечения полная регрессия опухоли при сроке наблюдения 8 мес.

Во втором случае у женщины 65 лет, школьного учителя, в 2006 г. диагностируют первичную меланому конъюнктивы верхнего, внутреннего, нижнего сводов и области хряща верхнего века. При цитологическом исследовании отпечатка выявлены крупные веретеновидного и эпителиоидного типа клетки, в части из которых имеется пигмент, что позволяет говорить о меланоме. С 2006 г. проведено 3 курса комбинированного лечения, в том числе и введение Ингарона непосредственно под конъюнктиву в зоне роста опухоли. С мо-

мента последнего лечения срок наблюдения 28 мес (64 мес после первого лечения). В зоне опухоли — рубцово-измененная конъюнктива. На слизистой верхнего века в центре рубца — остаточная бессосудистая, слабо пигментированная ткань (рис. 1–3).



Рис. 1. Меланома конъюнктивы до лечения



Рис. 2. Тот же глаз через месяц после курса лечения

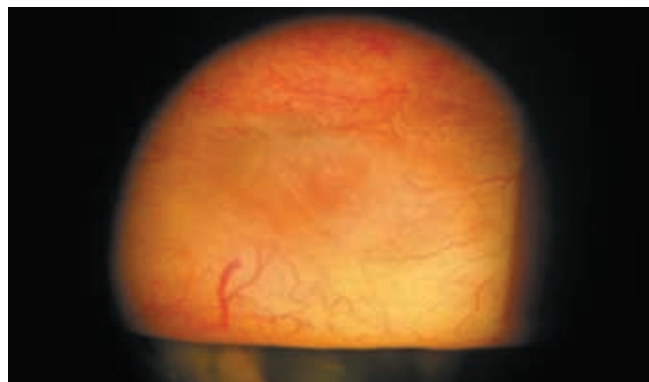


Рис. 3. Тот же глаз через 28 мес после лечения

У третьего больного, врача-хирурга, на фоне первичного приобретенного меланоза бульбарной конъюнктивы и кожи век в возрасте 53 лет диагностирован невус бульбарной конъюнктивы. Патогистологически выявлен сложный невус конъюнктивы с дисплазией, выраженной воспалительной и сосудистой реакциями и явлениями ограниченного меланоза. Образование удалено в пределах здоровых тканей. Рецидив опухоли через 2,5 мес. Проведена брахитерапия. Полная регрессия опухоли. Через 25 мес на фоне имевшегося меланоза появились проминирующие узлы опухоли на бульбарной конъюнктиве в верхней и нижней половине глаза.

Диагностирована меланома конъюнктивы, развившаяся на фоне первичного приобретенного меланоза. Проведен курс комбинированной терапии. Срок наблюдения 4 мес. Остаточная лучевая реакция в виде гиперемии конъюнктивы, узлы меланомы регрессировали, сохраняются зоны плоского меланоза без прогрессирования (рис. 4–6).

Общим для всех 3 случаев оказалось распространение меланомы на бульбарную и пальпебральную конъюнктиву. Учитывая распространенность меланомы по поверхности глаза и отсутствие признаков регионального и гематогенного метастазирования, единственным методом лечения можно было признать поднадкостничную экзентерацию орбиты — не только недостаточно радикальную, но и чрезвычайно калечащую операцию. В связи с вышеизложенным мы приняли решение провести вышеуказанные курсы лечения с подключением локальных инъекций Ингарона.

Отечественный препарат Ингарон представляет собой рекомбинантный ИФН- $\gamma$  человека, является важнейшим провоспалительным цитокином. Ранее была установлена противоопухолевая активность препарата при метастатической кожной меланоме [10]. Позднее наблюдения М.Е. Абрамова и соавт. [1] подтвердили эффективность комбинации Ингарона с химиотерапией в лечении 41 больного диссеминированной меланомой.

Дозу Ингарона, вводимого под очаг поражения, определяли на основании общих рекомендаций: суточная доза Ингарона для взрослых составляет 500 тыс. МЕ, препарат вводится 1 раз в сутки, ежедневно или через день. На курс не более 15 инъекций, при необходимости рекомендуют курс продлевать или повторять через 10–14 дней. В наших наблюдениях на курс лечения мы использовали 10-кратное введение препарата. В 2 случаях введение Ингарона было ограничено 1 курсом, у 1 больной было проведено 2 курса Ингарона с интервалом в 1 месяц, 3-й курс провели через 2 года после появления рецидивного узла опухоли.

Из побочных реакций мы наблюдали только локальную болезненность в месте подконъюнктивального введения препарата, гиперемию и небольшой отек конъюн-

ктивы и кожи век. Эти побочные явления обычно не препятствовали продолжению лечения Ингароном. Общие реакции на введение Ингарона, описываемые в литературе, у наблюдаемых больных отсутствовали.

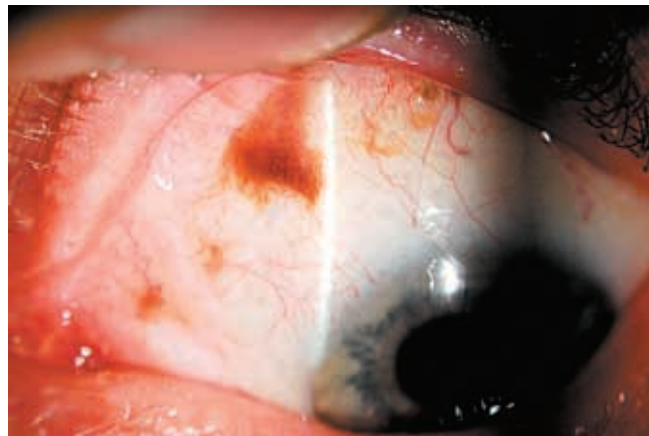


Рис. 4. Меланома бульбарной конъюнктивы на фоне первичного приобретенного меланоза



Рис. 5. Тот же глаз. Опухоль бульбарной конъюнктивы в нижнем своде

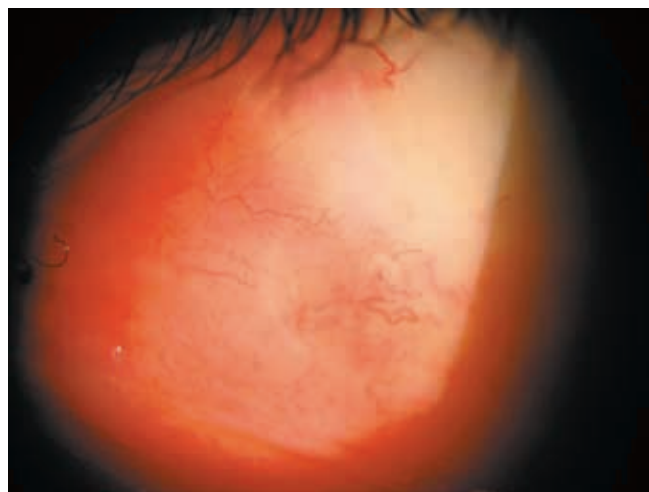


Рис. 6. Тот же глаз через 4 мес после лечения

### Заключение

Основываясь на первом небольшом опыте применения Ингарона в лечении больных конъюнктивальной меланомой, позволим себе заключить, что подконъюнктивальное введение Ингарона в разовой дозе

500 тыс. МЕ расширяет возможности органосохранного лечения меланом конъюнктивы, а локальное подконъюнктивальное его введение сопровождается только слабой местной реакцией при общем хорошем состоянии больного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М.Е., Гуторов С.Л., Славина Е.Г. и др. Химиотерапия диссеминированной меланомы кожи с включением ингарона. Клинико-иммунологические исследования. Российский биотерапевтический журнал 2009;1:64–74.
2. Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. Ингарон (Интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных. Фарматека 2006;11:38–44.
3. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина, 2002. 421 с.
4. Киселевский М.В. Иммуноterapia злокачественных опухолей. Вместе против рака 2005;3:8.
5. Козлов В.А., Черных Е.Р. Современные проблемы иммунотерапии в онкологии. Бюллетень СО РАМН 2004;112(2):113–9.
6. Cagini C., Menduno P., Ignagni S. Combined surgery and cryotherapy for melanoma of the conjunctiva: 37 months' follow-up. Eur J Ophthalmol 1996;6(3):343–5.
7. Finger P.T., Czechonska G., Liarikos S. Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. Br J Ophthalmol 1998;82:476–9.
8. Finger P.T., Sedek R.W., Chin K.J. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. Am J Ophthalmol 2008;145(1):124–9.
9. Finger P.T., Yu G.P. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? Am J Ophthalmol 2003;136:1190–1.
10. Nemunaitis J., Fong T., Robbins J.M. et al. Phase I trial of interferon-gamma retroviral vector administered intratumorally to patients with metastatic melanoma. Cancer Gene Ther 1999;6:322–30.
11. Richtig E., Langmann G., Mullner K. et al. Ocular melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. Ophthalmologica 2004;218:111–4.
12. Rodriguez-Ares T., Tourino R., De Rojas V. et al. Topical mitomycin C in the treatment of pigmented conjunctival lesions. Cornea 2003;22:114–7.
13. Seregard S. Conjunctival melanoma. Surv Ophthalmol 1998;42:321–50.
14. Seregard S., Paridaens A.D., Minassian D.C., et al. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. Br J Ophthalmol 1994;78:252–9.
15. Shields C.L., Shields J.A., Gunduz K. et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis and death in 150 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2000;118:1497–507.
16. Stannard C.E., Sealy G.R.H., Hering E.R. et al. Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. Ophthalmology 2000;107:951–8.
17. Stratas B.A. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? Am J Ophthalmol 2003;136:1190–1.
18. Tuomaala S., Kivela T. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? Am J Ophthalmol 2003;136:1189–90.
19. Tuomaala S., Kivela T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. Ophthalmology 2004;111:816–21.
20. Yu G.P., Hu D.N., McCormick S. et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? Am J Ophthalmol 2003;135:800–6.
21. Yuen V.H., Jordan D.R., Brownstein S. et al. Topical mitomycin treatment for primary acquired melanosis of the conjunctiva. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2003;19:149–51.