

УДК 617.721.6-006.81-085.277.3

*V. G. Likhvantseva¹, N. A. Oborotova², L. M. Kogoniya¹, O. U. Merzlyakova¹, M. I. Tyurina¹,
M. V. Vereshagina¹, O. A. Anurova², N. A. Philippova², A. G. Markosyan¹, S. I. Kharlap¹*

FIRST EXPERIENCE OF USING ARANOZA IN TREATMENT OF UVEAL MELANOMA

¹ Eye Disease Research Institute of RAMS, Moscow

² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

The work is devoted to the possibility of using aranoza in treatment of uveal melanoma. Aranoza at monoregime appeared to be quantitatively effective with tumor regression about 0,3 cm³ of its initial volume. The authors managed to prove each statement by photos, ultrasounic and histological data.

Key words: uveal melanoma, chemotherapy, Aranoza.

*В. Г. Лихванцева¹, Н. А. Оборотова², Л. М. Когония¹, О. Ю. Мерзлякова¹, М. И. Тюрина¹,
М. В. Верещагина¹, О. А. Анурова², Н. А. Филлиппова², А. Г. Маркосян¹, С. И. Харлап¹*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРАНОЗЫ В ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ

¹ ГУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва

² ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена изучению возможностей применения аранозы в лечении увеальных меланом. Показано, что использование аранозы в монорежиме вызывает регрессию опухоли в среднем на 0,3 см³. Представлены доказательства лечебного эффекта в виде фоторегистрации состояния глазного дна пациентов с увеальной меланомой, УЗ-данных, а также гистоморфологических данных на световом и электронно-микроскопическом уровнях.

Ключевые слова: увеальная меланома, химиотерапия, араноза.

ВВЕДЕНИЕ

Увеальная меланома (УМ) — внутриглазная опухоль, представляющая угрозу не только зрению, но и жизни пациента. Ее удельный вес составляет менее 1 % среди всех типов рака, а показатели смертности от метастатической болезни среди онкологических больных достигают 15 %. Сопоставление этих двух показателей позволяет причислить данную опухоль к категории наиболее злокачественных [8, 9, 11].

Химиотерапия на ранних стадиях этого заболевания не нашла применения в мировой практике. Это объясняется отсутствием статистически значимого эффекта этого метода лечения в виде снижения частоты развития метастазов, показателей безрецидивной и/или общей выживаемости пациентов [11]. К тому же УМ на стадии T₁₋₂N₀M₀ не только редко метастазирует (5 %), но и легко поддается полной регрессии под воздействием брахи- и/или термотерапии [3]. Однако эти закономерности не распространяются на поздние стадии неопластического процесса (T₃₋₄N₀M₀), при ко-

торых частота метастазирования достигает 33 % при 3-летнем сроке наблюдения, а резистентность ко всем видам лечения развивается у трети больных [4, 10–15]. Это объясняет, почему химиотерапию применяют исключительно при диссеминированных формах УМ.

Традиционно основу химиотерапии диссеминированных форм УМ составляют производные нитрозомочевины зарубежного производства. При этом их эффективность в монорежиме и/или при использовании различных комбинаций едва достигает 11 %, продолжительность ремиссии в случае ответа не превышает 4 мес, соответственно медиана выживаемости повышается до 11,8 мес против 7,8 мес в группе, не получавшей лечения [5–7]. Между тем благодаря развитию отечественной фармакологии в арсенале онкологов появились отечественные препараты этого ряда, по эффективности не только не уступающие, но в некоторых случаях превосходящие зарубежные аналоги. Так, по данным Л. М. Когония, эффективность аранозы в лечении диссеминированных форм меланомы кожи

составляет 23 % против 11–20 % в группе больных, леченных детисеном. При этом медиана безрецидивного периода составляет соответственно 44,3 мес против 9,3 мес при одинаковой медиане выживаемости в обеих группах [2]. Этот факт стимулировал нас провести скрининг-оценку возможностей применения аранозы в лечении УМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лечение аранозой проводили 5 пациентам с развитой стадией неопластического процесса ($T_3N_0M_0$). Органосохранное лечение этим пациентам было не показано, планировалась энуклеация. Возраст больных колебался от 30 до 76 лет. Размеры первичного узла опухоли варьировали по толщине от 11 до 8 мм, в диаметре — от 20 до 16 мм, объем превышал 1000 мм³.

Аранозу вводили внутривенно из расчета 600 мг/м² в 1, 2 и 3-й день с интервалами в 3 нед 3–4 курсами.

Критерии для включения пациентов в исследование подразделялись на две категории — офтальмологические и общие. В качестве *офтальмологических* служили:

- меланома хориоидеи в стадии $T_3N_0M_0$;
- объем опухоли >1000 мм³;
- размеры опухоли, превышающие возможности органосохраняющих методов лечения;
- отказ самих пациентов от органосохраняющего лечения или наличие соматических противопоказаний к его проведению;

неблагоприятный прогноз после энуклеации глаза (наличие более 1 фактора риска развития метастазов).

Общими критериями являлись:

- удовлетворительное общее состояние больного;
- возраст пациента от 25 до 80 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования также были двух категорий. К *общим* мы отнесли: возраст больного старше 80 лет;

декомпенсацию общего состояния по ряду соматических заболеваний (патология сердечно-сосудистой системы, хроническая почечная недостаточность, все виды гепатитов, психические нарушения, беременность, лактация);

аллергические и аутоиммунные заболевания в анамнезе.

Офтальмологические критерии:

- далеко зашедший процесс диссеминации с вероятной продолжительностью жизни менее 3 мес;
- признаки экстраокулярного роста;
- выраженный инакурабельный медикаментозно болевой синдром, требующий безотлагательной энуклеации;
- наличие зрелой катаракты, препятствующей визуализации динамики опухолевого процесса.

Ход лечения контролировали с помощью традиционных офтальмологических методов (офтальмоскопии, биомикроскопии), а также по данным, полученным на ультразвуковой диагностической системе VOLUSON 730 Pro. Оценивая опухоль, использовали

комбинацию современных ультразвуковых режимов, предназначенных для изучения структуры ткани и степени ее васкуляризации. При этом наряду с размером опухоли в необходимых проекциях определяли индекс ее плотности, размеры зон некроза и индекс соотношения суммарного объема зон некроза к объему опухоли, регистрировали индекс васкулогенности и спектральные характеристики кровотока в собственных сосудах опухоли и магистральных сосудах глаза.

Визуальный контроль осуществляли также с помощью фотографической регистрации картины глазного дна. Изображение получали, используя фундус-камеру Торкон 2000.

После 3 курсов аранозы пациентам проводили энуклеацию по стандартной методике.

Энуклеированный глаз исследовали гистологически для анализа характера и степени патоморфологических изменений, вызванных лечебным воздействием аранозы. Исследования проводили на световом и электронно-микроскопическом уровне.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При указанном способе и схеме введения аранозы мы не наблюдали признаков кардиотоксичности, нефротоксичности, гематотоксичности.

Частичная регрессия опухолевого узла зафиксирована у 3 из 5 пациентов после 3 курсов химиотерапии. Размеры регрессии в среднем составили 25 % от исходного объема опухоли.

В ходе регрессии офтальмоскопически выявлялись участки гиперпигментации на поверхности опухоли. Мы расценивали их как следствие выброса меланина из опухолевых клеток, подвергшихся цитодеструкции (рис. 1 и 2). Позднее на месте этих участков формировались глубокие кратерообразные углубления на фоне уменьшения общей проминенции опухоли (рис. 3). Об этом свидетельствует появившаяся четкость изображения отдельных деталей глазного дна, которые ранее при фокусировке на поверхность опухоли не просматривались.

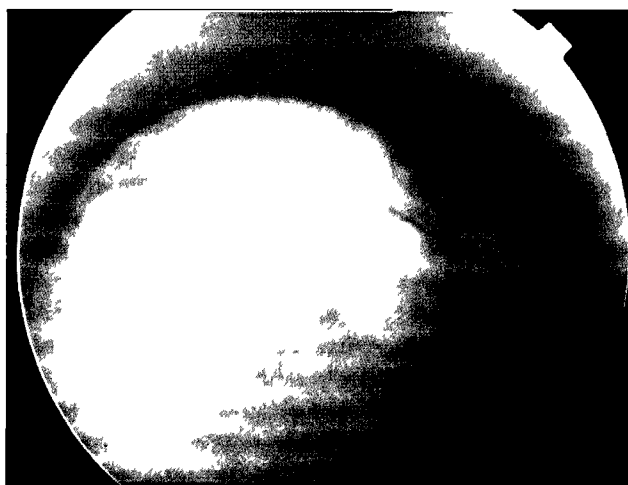


Рис. 1. Фоторегистрация опухоли до лечения

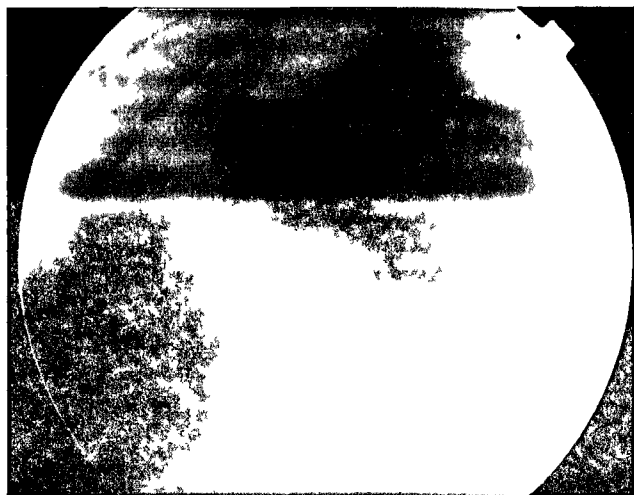


Рис. 2. Фоторегистрация опухоли после 2-го курса аранозы. На поверхности опухоли появились участки гиперпигментации

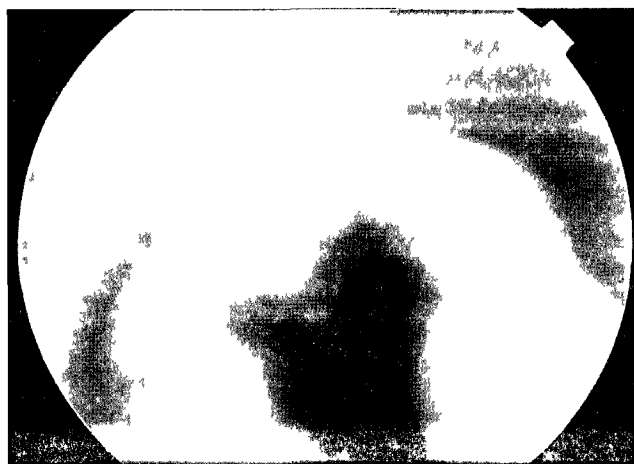


Рис. 3. Фоторегистрация опухоли после 3-го курса аранозы. На поверхности опухоли появились глубокие кратерообразные углубления на фоне уменьшения ее размеров

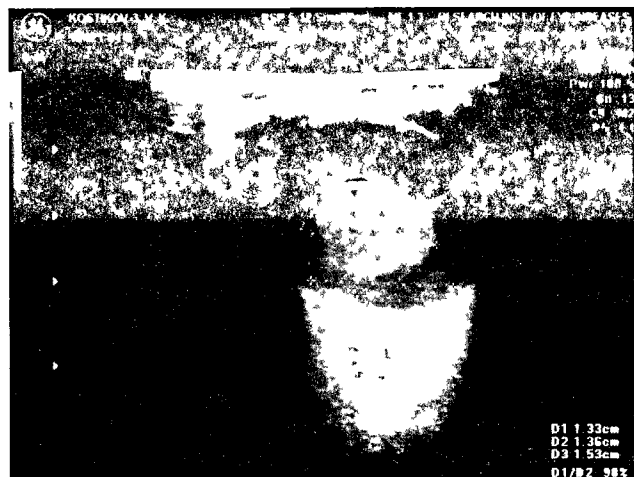


Рис. 4. УЗ-исследования в В-режиме серой шкалы. Размер, форма и структура опухоли до лечения

Клинический эффект нашел отражение в УЗ-данных, представленных в В-режиме серой шкалы (рис. 4 и 5). В серой шкале отчетливо проявлялось не только изменение формы опухолевого узла, ее выстояния, но и зоны некроза в виде участков разрежения ткани.



Рис. 5. УЗ-исследования в В-режиме серой шкалы. После 3-го курса аранозы отчетливо проявились патоморфологические изменения в виде изменения формы опухолевого узла, ее размера, появились зоны некроза в виде участков разрежения ткани

Измерение объема опухоли в 3D-режиме серой шкалы в комбинации с энергетическим картированием до (1,64 см³) и после лечения (1,34 см³) аранозой показало, что размеры регрессии в среднем составили 30 % (рис. 6 и 7)

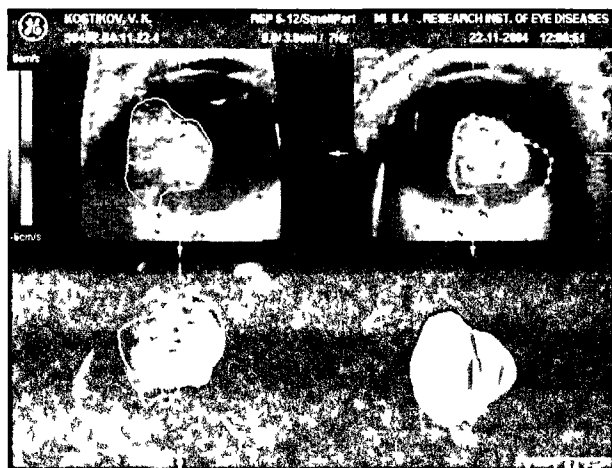


Рис. 6. УЗ-исследования в 3D-режиме серой шкалы в комбинации с энергетическим картированием. УЗ-объем опухоли до лечения (1,64 см³)

Ультразвуковое сканирование опухоли выявило некоторые изменения в ангиоархитектонике опухоли. Вместе с тем доплерографические показатели кровотока в собственных сосудах опухоли практически не изменились.

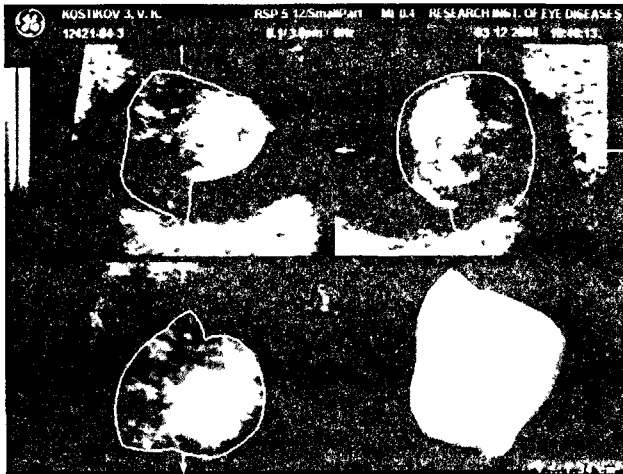


Рис. 7. УЗ-исследования в 3D-режиме серой шкалы в комбинации с энергетическим картированием. УЗ-объем опухоли после 3-го курса аранозы ($1,34 \text{ cm}^3$)

Наиболее информативными и достоверными критериями при оценке эффективности, на наш взгляд, оказались показатели ультразвуковой денситометрии, полученные в 3D-режиме серой шкалы в комбинации с режимом энергетического сканирования (рис. 8 и 9).

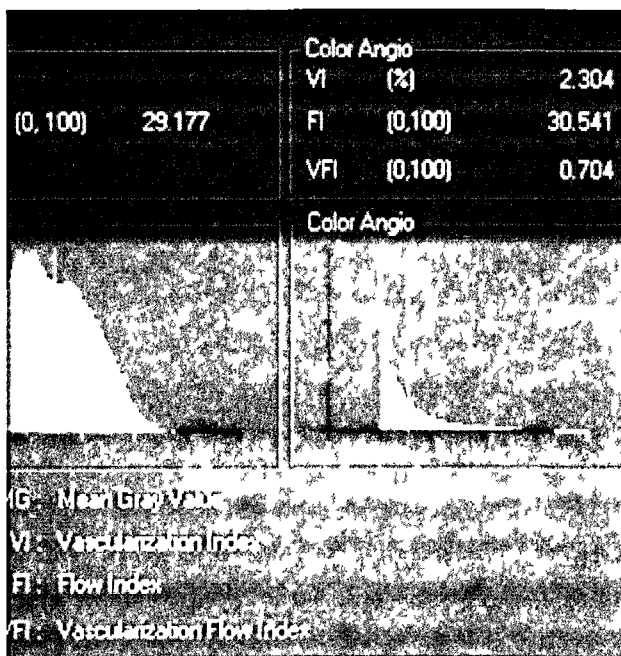


Рис. 8. Показатели ультразвуковой денситометрии, полученные в 3D-режиме серой шкалы в комбинации с режимом энергетического сканирования до лечения

Так, индекс плотности самой опухоли с 29 снизился до 19. Изменения индекса васкулогенности оказались недостоверными.

Гистоморфологические исследования на световом уровне подтвердили патоморфологические изменения, обусловленные лечебным воздействием. Общими для тестируемых опухолей оказались очаги некроза, раз-

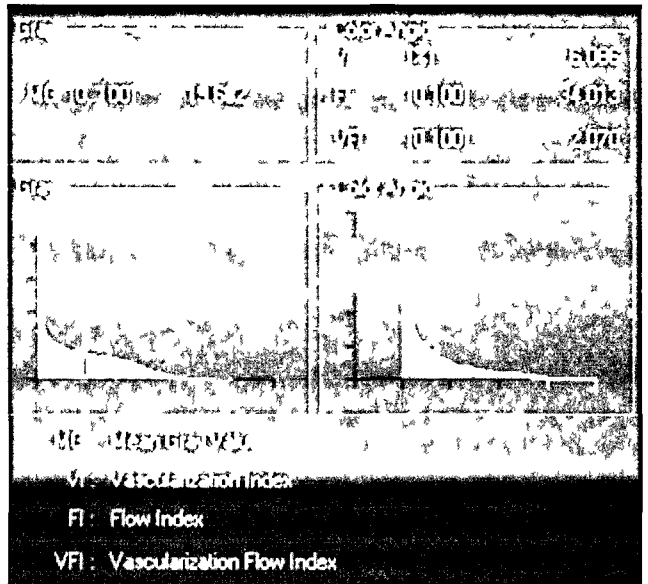


Рис. 9. Показатели ультразвуковой денситометрии, полученные в 3D-режиме серой шкалы в комбинации с режимом энергетического сканирования после лечения аранозой

меры которых составили в среднем $0,25 \text{ cm}^2$ (рис. 10 и 11). При этом, несмотря на косвенные признаки агрессивности всех 5 опухолей, количество клеточных митозов в анализируемых меланомах не превышало 2–3 клеток в поле зрения (при подсчете в 10 полях зрения и увеличении микроскопа $\times 400$).

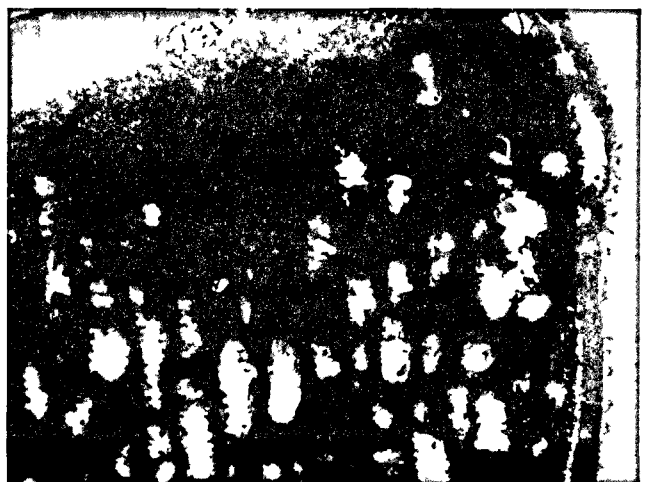


Рис. 10. Гистологическая картина срезов опухолей, леченных аранозой (гематоксилин-эозин, $\times 400$)

Имела место умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Отмечались поля сливных интрастромальных кровоизлияний.

Признаки апоптоза были умеренно выраженными. В целом патоморфологические лечебные изменения в опухолях были расценены как I–II степень.

На электронно-микроскопическом уровне пролеценные опухоли были представлены полиморфными клетками с крупными ядрами. Ядерные мембраны глубоко инвагинировали, имели ядерные включения. Ядерные поры были многочисленны и расширены. Хроматин располагался исключительно по периферии, в центральных отделах он был размыт (рис. 12). Количество органелл в цитоплазме опухолевых клеток варьировало. Во многих клетках наблюдались признаки выраженных дистрофических изменений в виде скоплений липидных включений, отежности митохондрий. Кристы в митохондриях обретали пузыревидную форму (рис.13-14). В цитоплазме клеток отчетливо были видны фибриллярные структуры, располагающиеся беспорядочно. Цитолемма опухолевых клеток не всегда сохраняла четкость границ на всем протяжении.

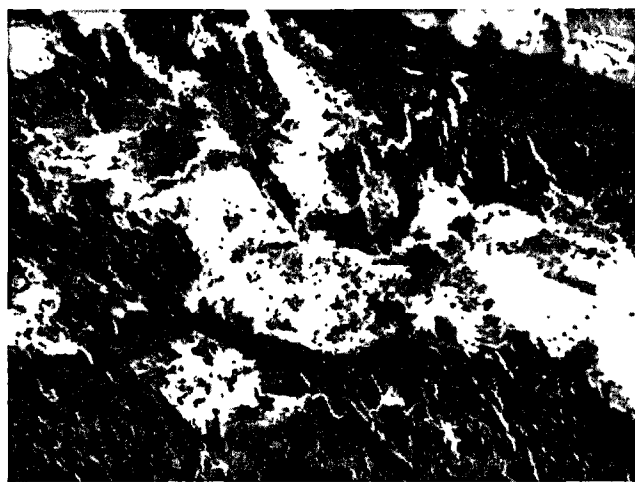


Рис. 11. Гистологическая картина срезов опухолей, леченных аранозой (гематоксилин -эозин, $\times 400$). Выявлены очаги некроза, размеры которых составили в среднем $0,25 \text{ см}^2$. Умеренно выражены признаки апоптоза. Патоморфологические изменения расценены как I-II степени

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что араноза потенциально может применяться для химиотерапии УМ.

Известно, что целями химиотерапии являются: снижение риска развития метастазов и рецидивов, достижение полной ремиссии заболевания, в случае невозможности профилактики рецидива — увеличение продолжительности ремиссии. Целью неоадьювантной химиотерапии является регрессия опухоли. Уменьшение размера опухоли раскрывает возможности для применения органосохраняющих видов лечения и расширяет показания к их использованию. Последнее представляется немаловажным фактом, учитывая тенденцию к увеличению процента диагностики опухоли на поздних стадиях.

Традиционно лучевые методы органосохраняющего лечения показаны для меланом толщиной до 6,5 мм, а в случае юкстапапиллярной локализации — до 3 мм



Рис. 12. Электронно-микроскопическая картина опухоли после лечения аранозой. Состояние цитоплазмы и клеточных органелл: количество органелл в цитоплазме опухолевых клеток варьирует; наблюдаются признаки выраженных дистрофических изменений в виде скоплений липидных включений, отежности митохондрий; кристы в митохондриях пузыревидной формы

[1, 4]. Комбинация лучевых методов с химиотерапией аранозой позволяет расширить показания к органосохраняющему лечению.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные являются предварительными, но они обнадеживают. Для детального анализа необходимы более многочисленные и продолжительные наблюдения.

2. Оптимизация лечебного эффекта возможна при комбинировании аранозы с другими химиотерапевтическими агентами.

3. Применение аранозы в неоадьювантном режиме потенциально может расширить возможности органосохраняющего лечения и показания к нему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальский В. В. Первые результаты применения малых доз 5-фторурацила в комбинированном лечении увеальных меланом // Рос. биотерап. журн. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 49–50.

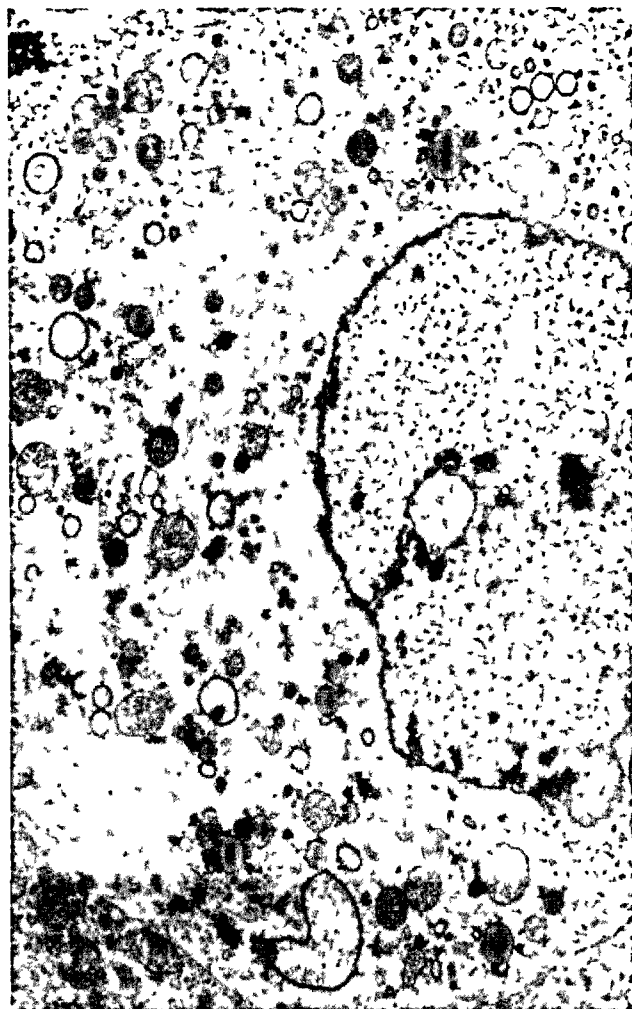


Рис. 13. Электронно-микроскопическая картина опухоли после лечения аранозой. Состояние клеточного ядра: ядерные мембраны глубоко инвагинируют, имеются ядерные включения. Ядерные поры многочисленны и расширены. Хроматин располагается исключительно по периферии, в центральных отделах он размыт.



Рис. 14. Электронно-микроскопическая картина опухоли после лечения аранозой. В цитоплазме клеток отчетливо просматриваются фибриллярные структуры, располагающиеся беспорядочно. Цитолемма опухолевых клеток размыта.

2. Когония Л. М. Хлорэтильные и сахаросодержащие производные нитрозомочевины в химиотерапии диссеминированных форм злокачественных новообразований: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1990. — 383 с.

3. Лихванцева В. Г. Роль цитокинов в патогенезе, прогнозе и лечении увеальной меланомы: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 475 с.

4. Офтальмоонкология: Руководство для врачей / Под ред. А. Ф. Бровкиной. — М., 2001. — 547 с.

5. Affeldt J. C., Minckler D. S. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension // Arch. Ophthalmol. — 1980. — Vol. 98. — P. 1975.

6. Bedikian A. Y., Kantarjian H., Young S. E., Bodey G. P. Prognosis in metastatic choroidal melanoma // South Med. J. — 1981. — Vol. 74. — P. 574–577.

7. Bedikian A. Y., Legha S. S., Mavligit G. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. A Review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors // Cancer. — 1995. — Vol. 76, No. 9. — P. 1665–1670.

8. Center for Disease Control. Death from melanoma. United States, 1973–1994 // JAMA. — 1995. — Vol. 274, No. 1. — P. 20.

9. Char C. H., Heilbron D. S., Stone R. D. Choroidal melanoma growth pattern // Br. J. Ophthalmol. — 1983. — Vol. 67, No. 9. — P. 575–578.

10. Gragoudas E. S., Egan K. M., Seddon J. M. Survival of patients with metastases from uveal melanoma // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, No. 7. — P. 383–389.

11. Jakobiec Frederick A., Colby Katryn A. et al. // Recent Advances in Ocular Oncology. — 1997. — Vol. 37, No. 4. — P. 183–195.

12. Jensen O. A. Malignant melanomas of the human uvea 25-years follow-up of cases in Denmark, 1943–1952 // Acta Ophthalmol. — 1982. — Vol. 60. — P. 161–182.

13. Kath R., Haungs J. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma // Cancer. — 1993. — Vol. 72, No. 4. — P. 2219–2223.

14. Mooy C. M., De Jong P. T. V. M. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review // Survey Ophthalmol. — 1996. — Vol. 41, No. 3. — P. 215–225.

15. Seddon J. M., Egan K. M., Gragoudas E. S. Choroidal melanoma: prognosis. In: Retina, 2nd ed. / S. J. Ryan (ed.). — St Louis: Mosby, 1994. P. 742–752.