

Кравченко И.З. *, Сорокин Е.Л. **

*Хабаровский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Хабаровск

**ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Хабаровск
E-mail: nauka@khvmntk.ru

СОЗДАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПУПИЛЛЯРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ ПУТЕМ УМЕНЬШЕНИЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОПУХОЛИ И РЕДУКЦИИ ВТОРИЧНОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ МЕТОДОМ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА «АВАСТИНА»

Исследована возможность предоперационной редукции экссудативной отслойки сетчатки и собственной сосудистой сети меланомы хориоидеи при использовании внутривенных инфузий «Авастина» у 4 больных перед транспупиллярной термотерапией. Данная технология оказалась эффективной во всех 4 глазах. Максимальная степень редукции ЭОС и площади собственной сосудистой сети МХ составила более 30% от исходной.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, экссудативная отслойка сетчатки, собственная васкуляризация опухоли, системное введение авастина.

Актуальность

Меланома хориоидеи (МХ) составляет до 85% структуры всех злокачественных внутриглазных опухолей [2, 11, 12]. В последние годы отмечается прогрессирующее увеличение ее частоты [2, 3, 5, 7, 8, 9, 14].

Если учесть, что данная патология представляет угрозу не только для глаза, как функционального органа, но и для жизни больного, то очевидно, что ее эффективное лечение представляет собой актуальную проблему [1, 2, 3; 10, 12, 13]. До недавнего времени практически единственным методом лечения МХ являлась энуклеация пораженного глаза. Но у подавляющего большинства данных пациентов имеются зрительные функции, порою достаточно высокие.

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.

Наиболее малотравматичным органосохранным методом лечения малых МХ является лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ) внутриглазных новообразований. Метод основан на деструктивном воздействии инфракрасного потока лазерного излучения на ткань опухоли (длина волны 810 нм). По данным ряда авторов, его применение при лечении МХ при-

водит к стойкой редукции опухоли в 59-94% случаев [4, 6, 7, 8, 11, 15, 16]. На эффективность влияет степень прозрачности сред, пигментация, васкуляризация и размеры опухоли, наличие и высота экссудативной отслойки сетчатки.

Как показывает практика, формирование любой опухоли хориоидеи сопровождается развитием вторичной экссудативной отслойкой сетчатки (ЭОС). Очевидно, что ее наличие становится достаточно серьезным препятствием для прохождения лазерного излучения к поверхности опухоли, поскольку она экранирует, «гасит» энергию воздействия. Поэтому, соответственно, и степень деструктирующего воздействия снижается порой весьма значительно, к тому же возрастает риск тяжелых посткоагуляционных осложнений.

По сути, наличие ЭОС в ряде случаев препятствует применению лазерного метода лечения МХ, оставляя для хирурга более травматичные методики или выбор в качестве операции резерва лишь старый и радикальный метод – энуклеацию глаза, даже с наличием зрительных функций.

Поэтому становится очевидным, что поиск возможностей предоперационного устранения экссудативной отслойки сетчатки при МХ является чрезвычайно важной задачей, решение которой устраним основное препятствие для эффективной лазердеструкции опухоли, локализуемой в пределах глазного дна, доступных для лазерного хирурга.

Кроме того, возможности ТТТ ограничиваются размерами самой опухоли. В частности, максимальный размер опухоли для ТТТ составляет не более 3,0 мм. Хотя, по данным литературы, частота большего размера МХ составляет 80% [2, 8]. Поэтому чрезвычайно важно осуществлять поиски возможностей ее максимальной предоперационной редукции.

Одним из эффективных антионкологических препаратов последних лет является «Авастин». Его лечебный механизм, связан с ингибированием связывания фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (Flt-1, KDR). Это способствует подавлению роста новообразованных сосудов, снижению степени метаболизма в ней и угнетению роста опухоли.

Среди многих механизмов действия «Авастина» описана его способность снижать микрососудистую проницаемость, что может, на наш взгляд, оказаться полезным при попытке достижения редукции ЭОС у пациентов с МХ перед проведением ТТТ опухоли. Но мы не нашли исследований, направленных на использование «Авастина» перед выполнением ТТТ у пациентов с МХ.

Целью работы явилось выяснение возможности предоперационной редукции ЭОС и собственной сосудистой сети опухоли при использовании внутривенных инфузий «Авастина» у больных меланомой хориоидеи перед транспиллярной термотерапией.

Материал и методы

Проведено динамическое наблюдение 4 глаз с наличием меланомы хориоидеи и ЭОС (4 пациентов). Их возраст варьировал от 54 до 68. Среди них было мужчин – 1, женщин – 3. В их структуре были представлены следующие стадии МХ: 1 стадия – 0 глаз, 2 стадия – 4 глаза (соответственно международной клинической классификации МХ).

Критериями отбора данных пациентов являлось:

- наличие вторичной отслойки – не менее 200 мкм и распространяющейся более чем на 1/3 площади опухоли;
- 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.

Во всех случаях наличие МХ было подтверждено необходимым комплексом диагностических обследований (офтальмоскопия, двумерное УЗИ, ОКТ, ФАГ глазного дна). Особое внимание мы уделяли исходной оценке высоты и протяженности ЭОС, выявляемой с помощью ОКТ. С помощью данного метода измерялась ее высота над поверхностью опухоли.

После углубленного обследования терапевта (системное АД, показатели красной крови) всем данным пациентам была произведена предоперационная подготовка по разработанной нами собственной методике (патент РФ №2425663). Она заключается в однократной внутривенной капельной инфузии раствора «Авастина» в дозе 5 мг/кг. Цель введения – возможное достижение редукции ЭОС и собственной сосудистой сети опухоли. Данный препарат официально разрешен к применению при лечении онкологических заболеваний (различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы, опухолях головного мозга). Обычно он назначается в виде нескольких курсов внутривенных капельных инфузий и в сочетании с химиотерапией.

Применение данного метода лечения было осуществлено нами с обязательного письменного согласия пациентов после положительного заключения этического комитета нашей клиники. Раствор «Авастина» вводился в кубитальную вену, дозировка препарата рассчитывалась из расчета: 5 мг препарата на 1 кг веса пациента. В соответствии с клиническими рекомендациями, препарат вводился медленно в течение 120 минут.

Затем было проведено их динамическое наблюдение: через 24, 48, 72 часа, а также через 14 дней после инфузии «Авастина». Оно включало непрямую офтальмоскопию, В-сканирование, ОКТ, ФАГ глазного дна. При этом, наше особое внимание было уделено: а) динамике ЭОС (морфометрические параметры дистанции – «сетчатка-хориоидея» по границам опухоли в 5-6 точках и в ее центральной части); б) динамике собственной сосудистой сети опухоли по ФАГ. Для объективности исследования динамики собственной сосудистой сети МХ мы, после проведения ФАГ (в одинаковые фазы

прохождения флюоресцеина) предварительно с помощью компьютерной программы Photoshop накладывали сетку на изображение поверхности МХ (с величиной ребра 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, а высота составила до 280 мкм. (рис. 1 а, б, цветная вкладка).

На ФАГ отмечалась развитая собственная сосудистая сеть опухоли (рис. 1в цветная вкладка). Суммарная площадь васкулярных зон, по нашим данным составила 2,3 мм².

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

Спустя 1 сутки на ОКТ отмечалось достоверное снижение ЭОС по высоте в зонах максимальной ее выраженности (с 280 до 250 мкм). К концу 2 суток данный показатель еще более уменьшился до 215 мкм. Спустя 14 дней после введения «Авастина» было отмечено, что высота ЭОС составила 195 мкм.

Но характерным явилось то, что при этом также значительно уменьшился и собственный 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, цветная вкладка)

На 14 сутки после введения «Авастина», учитывая минимальный уровень ЭОС и максимальный показатель площади аваскулярных зон был выполнен сеанс ТТТ. Лазерные коагуляты были нанесены черепицеобразно с максимальной мощностью до 750 мВт, получены лазерные коагуляты 2-3 степени по L'Esperance.

Подобная же тактика была применена еще у 3 пациентов с МХ T₂ стадией и размерами опухоли по высоте от 3,3 мм до 4,1 мм с локализацией в заднем полюсе и наличием ЭОС до 300

мкм. Им был также введен системно раствор «Авастина» в дозах 5 мг на 1 кг, расчет проводился согласно их весу.

Во всех случаях отмечено появление редукции ЭОС начиная со 2 суток. У одного пациента высота ЭОС достигла минимума на 6-7 сутки, у другого – на 8-9 сутки, т.е. отмечено уменьшение высоты ЭОС максимально на 90 мкм и в среднем составила 33,3% от исходной. Во всех случаях это сочеталось с редукцией сосудистого русла опухоли. Данным пациентам была выполнена ТТТ по стандартной методике, так же – на 14 сутки.

Во время выполнения ТТТ нами отмечено, что эффективность коагуляции опухоли была более выражена. Это выражалось достижением 2-3 степени коагуляции уже при энергии от 570 мВт, хотя по нашим наблюдениям, в подобных случаях ранее при наличии ЭОС и развитой васкулярной сети МХ требовались параметры энергии выше на 25-45%. Общий объем коагулятов варьировал от 25 до 51.

По нашему мнению, эти благоприятные условия для деструктивной жесткой лазеркоагуляции 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, к снижению уровня ее толерантности к коагулирующему действию лазерного излучения. Поэтому, при гораздо меньших параметрах энергии воздействия, как правило, с первого раза достигалось наложение жестких коагулятов, и некроз ткани опухоли под воздействием лазерного излучения был более глубоким. Это дает перспективу подобного лечения МХ при более массивных опухолях.

В отдаленные сроки наблюдения от 3 до 12 месяцев мы наблюдали длительный некроз и регресс ткани опухоли, который продолжался до 6 месяцев (рис. 4 цветная вкладка).

Выводы

1. Системное применение «Авастина» перед выполнением ТТТ меланомы хориоидеи для редукции ЭОС и собственной сосудистой сети опухоли оказалось эффективным во всех 4 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 69,5% от исходного (с 2,3 мм² до 1,6 мм²).

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

13.10.2011

Список литературы:

1. Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В. Экстрабульбарный рост после органосохраняющего лечения увеальной меланомы // Российский офтальмологический 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. Зиянгирова 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 транспупиллярной диод-лазерной термотерапией // Юбилейная научно-практ. конф. с межд. 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 Всерос. научно-практ. конф. с межд. 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., Гюнтнер Е.И. Пloidометрические 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-практ. конф. с межд. 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.

UDC 617.723-002:616-006.81

Kravchenko I.Z.*, Sorokin E.L.**

CREATION OF OPTIMUM CONDITIONS FOR CARRYING OUT TRANSPUPILLARY THERMOTHERAPY OF A CHOROID MELANOMA BY DIMINUTION OF VASCULARIZATION OF A TUMOR AND BY REDUCTION OF SECONDARY RETINAL DETACHMENT USING METHOD OF PRELIMINARY INTRAVENOUS INTRODUCTION OF «AVASTIN» SOLUTION.

Possibility of preoperative reduction of exudative retinal detachment and own vascular network of a choroid melanoma before transpupillary thermotherapy is investigated at use of intravenous infusions of «Avastin» in 4 patients. The given technology has appeared effective in all 4 eyes. The maximum degree of reduction of exudative retinal detachment and the areas of own vascular network of a choroid melanoma has made more than 30% from the initial.

Key words: choroid melanoma, exudative retinal detachment, own tumour vascularization, system introduction of Avastin.