

УДК 617.76-006.46	UDC 617.76-006.46
ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ ГАММА-НОЖОМ КАК МОНОТЕРАПИЯ И В КОМБИНАЦИИ С ЭНДОРЕЗЕКЦИЕЙ И БЛОКЭКЦИЗИЕЙ	ORGAN PRESERVING TREATMENT OF UVEAL MELANOMA BY GAMMA-KNIFE AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH ENDORESECTION AND BLOCKEXCISIA
Синявский Олег Алексеевич – к.м.н.	Sinyavskiy Oleg Alexeevich – MD
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия	SBIHC «Leningrad regional clinic hospital», St. Petersburg, Russia
Астапенко Анна Михайловна	Astapenko Anna Mikhailovna
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия	SBIHC «Leningrad regional clinic hospital», St. Petersburg, Russia
Тоялинова Татьяна Мусабаевна	Toyalinova Tatiana Musabaevna
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия	SBIHC «Leningrad regional clinic hospital», St. Petersburg, Russia
Солонина Светлана Николаевна	Solonina Svetlana Nikolaevna
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия	SBIHC «Leningrad regional clinic hospital», St. Petersburg, Russia
Родина Любовь Николаевна	Rodina Lubov' Nikolaevna
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия	SBIHC «Leningrad regional clinic hospital», St. Petersburg, Russia
Трояновский Роман Леонидович – д.м.н., профессор	Troyanovskiy Roman Leonidovich – MD, professor
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия	FSEA HE «Army Medical college after S. M. Kirov», St. Petersburg, Russia
Иванов Павел Игоревич – к.м.н.	Ivanov Pavel Igorevich – MD
Радиохирургический центр Международного института биологических систем имени С. М. Березина, Санкт-Петербург, Россия	Radio- surgical centre of International institute of biological systems after S. M. Beresin, St. Petersburg, Russia
Головин Александр Сергеевич	Golovin Alexandr Sergeevich
Радиохирургический центр Международного института биологических систем имени С. М. Березина, Санкт-Петербург, Россия	Radio- surgical centre of International institute of biological systems after S. M. Beresin, St. Petersburg, Russia
Тибилев Андрей Валерьевич	Tibilov Andrei Valerievich
Радиохирургический центр Международного института биологических систем имени С. М. Березина, Санкт-Петербург, Россия	Radio- surgical centre of International institute of biological systems after S. M. Beresin, St. Petersburg, Russia
Зубаткина Ирина Сергеевна – к.т.н.	Zubatkina Irina Sergeevna – Ph.D
Радиохирургический центр Международного института биологических систем имени С. М. Березина, Санкт-Петербург, Россия	Radio- surgical centre of International institute of biological systems after S. M. Beresin, St. Petersburg, Russia
Медников Сергей Николаевич	Mednikov Sergei Nikolaevich
ГКУЗ «Ленинградское областное патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург, Россия	SKIHC «Leningrad regional pathologo-anatomic bureau», St. Petersburg, Russia
В статье представлен анализ результатов органо-	The article presents the results of organ-preserving

сохраняющего лечения увеальной меланомы (УМ) с использованием гамма-ножа (ГН). Из 37 пациентов с УМ в возрасте от 28 до 79 лет, подвергнутых стереотаксическому лучевому воздействию ГН, резекцию опухоли выполняли у 24 (эндорезекцию – у 21, трансклеральную – у 3-х), средний размер опухоли составлял 8,9×13,9 мм. Монотерапия ГМ проведена 13 пациентам, высота опухоли – от 2,4 до 4,6 мм. Период наблюдения во всех группах составлял 26 месяцев (11–45 месяцев). У всех 37 пациентов глаза были сохранены без признаков продолженного роста УМ с надежным локальным контролем и остротой зрения более 0,1 у 26 пациентов (70 %). Один пациент умер от метастазов в печень. Применение ГН как в монотерапии, так и в сочетании с резекцией опухоли является эффективным органосохраняющим способом лечения УМ.	treatment of uveal melanoma (UM) with gamma-knife (GK) using. 37 patients with UM (age from 28 to 79) underwent stereotaxic ray operation. The tumor resection was performed in 24 patients (21 endo-resection and 3 trans-scleral resection). A tumor mean size was 8,9×13,9 mm. GK monotherapy was carried out in 13 patients, tumor high was from 2.4 till 4.6 mm. The observation period was 26 months (11–45 months) in all groups. The eyes of all 37 patients were served without UM growth signs. Visual acuity was more than 0.1 in 26 patients (70 %). 1 patient died from hepatic metastasis. GK using as monotherapy so combined with tumor resection is an effective organ-preserving method of UM treatment.
Ключевые слова: УВЕАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА, ГАММА-НОЖ, РЕЗЕКЦИЯ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ	Key words: UVEAL MELANOMA, GAMMA-KNIFE, RESECTION OF UVEAL MELANOMA

Актуальность появления новых способов лечения онкологических пациентов, прежде всего стереотаксических методов (кибер-нож, гамма-нож, протонный пучок, линейный ускоритель), а также усовершенствования брахиаппликаторов и хирургических технологий обусловлена сохранением не только жизни пациента, но и пораженного опухолью органа и его функций. Офтальмологические пациенты не являются исключением. Так, при использовании современных способов лечения увеальной меланомы (УМ) в 90 % случаев удается сохранить глаз без увеличения риска метастазирования [1] по сравнению с энуклеацией [2, 3]. Гамма-нож (ГН), в основном как монотерапия, применяется для лечения УМ с 1996 г. [4, 5] с надежным локальным контролем и низкими показателями продолженного роста [6]. Однако при монотерапии ГН вторичная энуклеация в течение 5 лет при больших меланомах достигает 31,9 % [6]. Основная причина энуклеаций – вторичная болящая глаукома, которую можно рассматривать как проявление «токсического опухолевого синдрома» («toxic tumor syndrome»), развивающегося при некрозе облученной опухоли [7]. Имеются немногочисленные работы, посвященные комбинированному лечению УМ с использованием ГН [8, 9, 10, 11, 13].

Цель – анализ результатов и показаний к различным способам лечения УМ с использованием ГН как монотерапия и в комбинации с эндо- и трансклеральной резекцией опухоли.

Материал и методы

Из 37 пациентов с УМ в возрасте от 28 до 79 лет, подвергнутых стереотаксическому лучевому воздействию ГН, резекцию опухоли выполняли у 24 пациентов (эндорезекция у 21 пациента, трансклеральная резекция у 3-х пациентов). У 13 пациентов гамма-нож применяли как монотерапию. В группе пациентов с резекцией (14 мужчин и 10 женщин) средний размер

опухоли составлял $8,9 \times 13,9$ мм (3 стадия по классификации TNM, 7-е издание, 2009). Гемофтальм диагностировали в двух случаях. Резекцию опухоли выполняли преимущественно в первые 7–14 дней после облучения. В группе с монотерапией (11 женщин и 2 мужчин) высота опухоли была от 2,4 до 4,6 мм. Период наблюдения во всех группах составлял 11–45 месяцев (в среднем 26 месяцев). Облучение выполняли радиохирурги на Leksell Gamma Knife 4C и Perfexion. Доза облучения по краю опухоли была от 35 до 40 Гр, в изоцентрах – от 70 до 80 Гр. Иммобилизацию глаза осуществляли офтальмологи. Сразу после облучения при помощи МР-контроля оценивали эффективность иммобилизации глаза. Во всех случаях до или одновременно с эндорезекцией производили факоэмульсификацию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Основу эндорезекции меланомы составляла бесшовная витрэктомия 23 и 25 G, которая выполнялась по определенным правилам и отличалась радикальностью с инициированием задней отслойки стекловидного тела (задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) отсутствовала в 20 случаях из 21) и максимально возможным удалением витреума, в том числе базального. Для облегчения проведения витрэктомии и уменьшения риска возникновения осложнений при наличии экссудативной отслойки сетчатки на определенном этапе использовали временную тампонаду небольшим количеством «тяжелой жидкости». Только после тотальной витрэктомии переходили к следующему этапу – резекции опухоли. Эндорезекцию опухоли выполняли после ретинэктомии в ее проекции. Наиболее эффективным оказался бимануальный метод с эндодиатермией и витреотомом 23 G и дополнительным постоянным источником света. Ткани опухоли в большинстве случаев удаляли до склеры. После этого добивались расправления сетчатки при замене ирригационного раствора на воздух с последующей лазерной ретинопексией по краям ретинэктомии и по периферии сетчатки. В 20 случаях из 21 операцию заканчивали силиконовой тампонадой стекловидной камеры, в одном – газо-

воздушной. Для борьбы с кровотечением в ходе операции применяли эндодиатермию, транзиторное повышение внутриглазного давления, лазерную карбонизацию основания опухоли, внутривенное введение транексамовой кислоты. Блокэксцизию выполняли у трех мужчин с поражением периферических отделов сосудистой оболочки и цилиарного тела. Особенностью блокэксцизии являлась профилактика диастаза склеральной раны в связи с ее плохим заживлением, в частности, тщательное ушивание склерального лоскута с использованием нерассасывающегося шовного материала (полипропилен 8/0), покрытие паралимбальной зоны склеральным имплантом с тщательным ушиванием конъюнктивы. В послеоперационном периоде у двух пациентов из трех выполняли факоэмульсификацию катаракты с профилактической периферической транспупиллярной лазеркоагуляцией сетчатки.

Результаты

У всех 24 пациентов после резекции меланомы были сохранены глаза без признаков продолженного ее роста с надежным локальным контролем и остротой зрения: более 0,1 у 14 пациентов, у 10 – от 0,01 до 0,09 из-за регматогенной отслойки сетчатки (2 пациента) и радиационной нейро-ретинопатии и атрофии зрительного нерва (8 пациентов). Отслойка сетчатки возникла у 2-х пациентов, для которых выполнение радикальной витрэктомии было затруднено сильным интраоперационным кровотечением. Максимальная острота зрения (до 0,7–0,8) наблюдалась в группе пациентов с трансклеральной блокэксцизией. Глаукома выявлена у 4-х пациентов с отсроченными до двух месяцев после облучения резекциями. Развитие глаукомы, вероятно, было связано с развитием «toxic tumor syndrome» и потребовало выполнения гипотензивных операций. Результаты лечения представлены в таблице 1 и на рисунках 1–2.

Таблица 1 – Результаты лечения увеальных меланом

Результаты лечения	Гамма-нож + эндорезекция	Гамма-нож + блокэксцизия	Монотерапия гамма-ножом	Общая группа
	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 37
Сохранение глаза	100 %	100 %	100 %	100 %
Продолженный рост	0	0 %	0 %	0 %
Острота зрения более 0,1	11 (52,4 %)	3 (100 %)	12 (92,3 %)	26 (70 %)
Радиационная нейроретинопатия	7 (33,3 %)	0 %	3 (23 %)	10 (27 %)
Отслойка сетчатки	2 (9,5 %)	0 %	0 %	2 (5,4 %)
Вторичная глаукома	4 (19 %)	0 %	0 %	10,8 %
Выживаемость – 45 месяцев	21 (100 %)	2 (66,6 %)	(13) 100 %	(36) 97,3 %



Рисунок 1 – Картина глазного дна пациентки Г. Т.:
a – до лечения увеальной меланомы, *б* – после гамма-ножа и эндорезекции опухоли

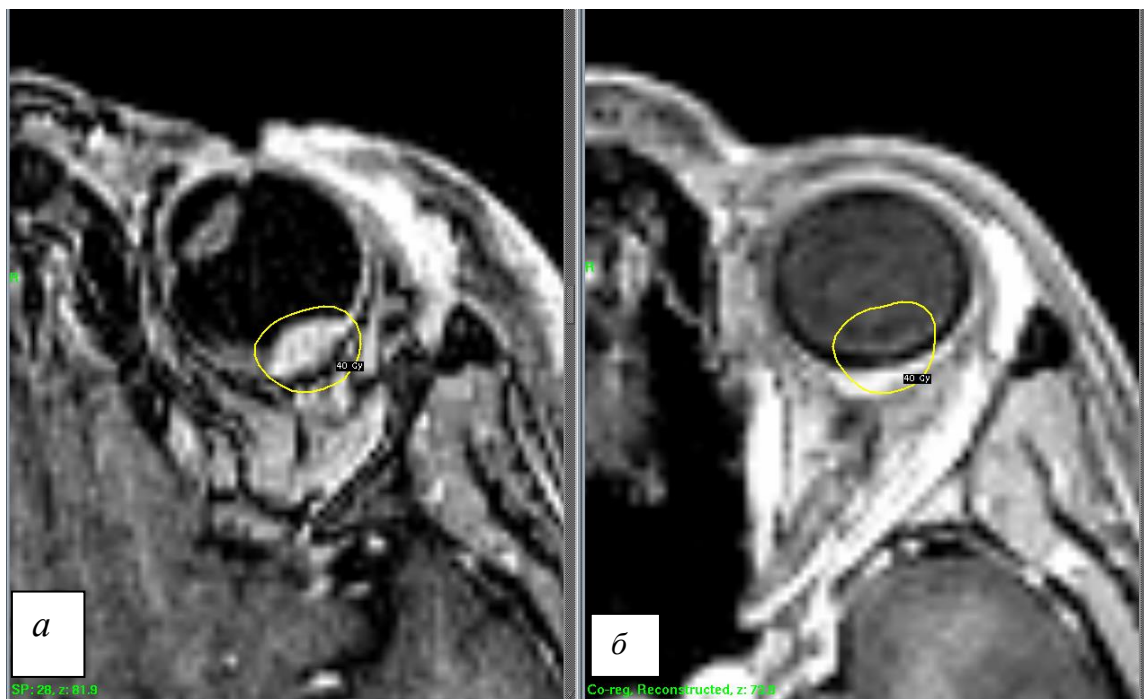


Рисунок 2 – Данные МРТ пациентки Г. Т.: *а* – до и *б* – после комбинированного лечения с силиконовой тампонадой стекловидной камеры после гамма-ножа и эндорезекции опухоли

Один пациент умер от метастазов в печень через 21 месяц после облучения. У 7 прооперированных пациентов и у 3 пациентов с монотерапией через 12–18 месяцев после облучения с центрально расположенными меланомами появились признаки радиационной нейроретинопатии, что потребовало для купирования возникших симптомов введения кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза.

Заключение

Комбинированное лечение больших увеальных меланом, включающее стереотаксическое лучевое воздействие гамма-ножом с последующей резекцией опухоли, является эффективным способом сохранения глаза и полезных зрительных функций. Показанием для эндорезекции и трансклеральной блокэксцизии являются гемофтальм и наличие экссудативной отслойки сетчатки в макулярной области в горизонтальном положении пациента. Такая отслойка сетчатки присутствует в подавляющем большин-

стве случаев при высоте опухоли более 6 мм. Для профилактики развития «toxic tumor syndrome» резекцию опухоли целесообразно выполнять в ранние сроки после облучения (не позднее 1–2 недель). Вышеописанные технические особенности резекций позволяют уменьшить риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде и добиться оптимальных функциональных результатов. Гамма-нож, как монотерапия, показан при небольших центрально расположенных увеальных меланоммах без экссудативной отслойки сетчатки в макулярной области, что позволяет сохранить зрительные функции (в отличие от брахитерапии при юкстапапиллярных и юкстамакулярных опухолях). Отсутствие продолженного роста во всех группах может быть обусловлено идеальной иммобилизацией глаза, контроль за которой осуществлялся в каждом случае. Применение кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза предупреждает и купирует отсроченные радиационные поражения сетчатки и зрительного нерва и позволяет сохранить зрительные функции. Необходимы тесная кооперация между радиохирургами, офтальмологами и витреоретинальными хирургами и непрерывный контроль состояния пациента каждые 3–6 мес.

Обсуждение

Предлагаю нестандартный вариант обсуждения обозначенной проблемы в виде дискуссии с ответами на предполагаемые вопросы.

Вопрос: Почему энуклеация не влияла на метастазирование опухоли?

Ответ: По-моему мнению, основанному на анализе опубликованных данных, в том числе на основе впервые высказанной гипотезы L. Zimmerman с соавт. [3] о том, что метастазы появлялись у пациентов через 2 и более года после энуклеации по поводу УМ. Исследования за последующие 20 лет подтвердили это положение. При росте злокачественной опухоли всегда имеет место диссеминация опухолевых клеток в организме, и от

многих факторов, в том числе генетических, зависит, будет она прорасти или нет в различных удаленных от первичного очага местах. Это подтверждают результаты хирургического лечения УМ, в частности В. Damato [12] и других хирургов, которые в течение многих лет удаляют центрально расположенные увеальные меланомы без девитализации с целью сохранения максимально возможной функции зрения. Многолетняя статистика показывает, что даже в этих случаях показатель метастазирования не увеличивается. Однако мы являемся сторонниками предварительной девитализации опухоли.

Вопрос: Известный офтальмоонколог А. Ф. Бровкина является сторонником энуклеации на ранней стадии заболевания. Конечно, во всем мире стремятся к сохранению качества жизни пациентов. Вы также являетесь сторонником сохранения зрения. Как это согласуется с главным принципом онкологии – абластикой? В каких условиях проводили операции процитированные Вами английские и американские офтальмологи?

Ответ: Хотел бы сказать несколько слов в защиту наших зарубежных коллег. Во всем мире развиваются новые эффективные методы лечения больных, прежде всего стереотаксические (гамма-нож, кибер-нож, протонный пучок, линейный ускоритель) – появилось огромное количество таких центров, что привело к значительному прорыву в лечении онкологических пациентов.

Существуют некоторые «нюансы» в офтальмоонкологической службе России. В России известны 2–3 активно действующих ГН, несколько кибер-ножей. У нас есть только внедренные около 50 лет назад рутениевые брахиаппликаторы для лечения меланом не более 5–6 мм высотой. В мире существуют палладиевые и иодные аппликаторы для лечения больных УМ.

Кроме того, в практике американских специалистов есть опыт применения авастина для лечения лучевых осложнений со стороны сетчатки и

зрительного нерва после брахитерапии, сохраняя в течение многих лет не только глаз, но и зрение. Органосохраняющий метод лечения УМ является доминирующим во всем мире.

Надеюсь, что наш опыт современной органосохраняющей операции при УМ с применением ГН будет не только востребован, но и распространен в офтальмологических клиниках нашей страны.

Список литературы

1. Seregard S., Pelayes D. E., Singh A. D. Radiation therapy: uveal tumors // *Dev. Ophthalmol.* – 2013. – 52:36–57.
2. Dinca E. B., Yianni J., Radatz M.W., Preotiuc-Pietro D., Rundle P., Rennie I., Kemeny A. A. Survival and complications following γ knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2012. – Vol. 154, No. 4. – P. 605–610.
3. Zimmerman L., McLean I. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas // *Am. J. Ophthalmol.* – 1979. – № 87. – P. 741–760.
4. Marchini G., Gerosa M., Piovan E., Pasoli A., Babighian S., Rigotti M., Rossato M., Bonomi L. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for uveal melanoma: clinical results after 2 years // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1996. – Vol. 66, Suppl 1. – P. 208–213.
5. Rennie I., Forster D., Kemeny A., Walton L., Kunkler I. The use of single fraction Leksell stereotactic radiosurgery in the treatment of uveal melanoma // *Acta. Ophthalmol. Scand.* – 1996. – Vol. 74, No. 6. – P. 558–562.
6. Wackernagel W., Holl E., Tarmann L., Mayer C., Avian A., Schneider M., Kapp K. S., Langmann G. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 218–223.
7. Langmann G., Wackernagel W., Stücklschweiger G., Feichtinger K., Papaefthymiou G., Faulborn J. Dose-volume histogram regression analysis of uveal melanomas after single fraction gamma knife radiosurgery // *Ophthalmologe.* – 2004. – Nov.; 101(11):1111–9.
8. Синявский О. А., Трояновский Р. Л., Иванов П. И., Головин А. С., Солонина С. Н., Ильющенков В. Г., Плугарь И. В. Резекция меланом сосудистой оболочки глаза после радиохирургического воздействия гамма-ножом // *Онкохирургия.* – 2013. – Т. 5, № 1. С. 119–120.
9. Синявский О. А., Трояновский Р. Л., Иванов П. И., Головин А. С., Тибилов А. В., Солонина С. Н., Плугарь И. В., Ильющенков В. Г., Астапенко А. М. Опыт комбинированного хирургического и стереотаксического органосохраняющего лечения увеальной меланомы и монотерапии с использованием гамма-ножа // *Офтальмология. Восточная Европа (международный научно-практический журнал) – спецвыпуск.* – Минск. – 2014. – С. 81–84.

10. Schilling H., Bornfeld N., Talies S., Anastassiou G., Schüler A., Horstmann G. A., Jurklies B. Endoresection of large uveal melanomas after pretreatment by single-dose stereotactic convergence irradiation with the leksell gamma knife-first experience on 46 cases // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2006. – Jun. – 223(6):513–20.
11. Troyanovsky R., Ivanov P., Siniavskiy O., Tibilov A., Solonina S., Ilyushchenkov V., Astapenko A., Zubatkina I., Golovin A. Gamma-knife in the eye's preservation treatment of uveal melanoma with or without tumor resection // *Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 6–9 June, 2015, Vienna, Austria - Abstract E-Book, EP-ONC-0614.* – P. 12.
12. Damato B., Coupland S. E. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care // *Arch Ophthalmol.* 2009 Apr; 127(4):423–9. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.40.
13. Sinyavskiy O. A., Troyanovsky R. L., Ivanov P. I., Golovin A. S., Tibilov A. V., Solonina S. N., Astapenko A. M., Zubatkina I. S. Microinvasive tumor endoresection in combination with ocular stereotactic radiosurgery // *J. Neurosurg (Suppl. 1)* 125:58–63, 2016.