

Оценка эффективности лечения и выживаемости больных увеальной меланомой после лечения медицинским узким протонным пучком

С. В. Саакян, Ю. И. Бородин, Т. В. Шурина*

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России, отдел офтальмоонкологии и радиологии

Estimate of treatment efficiency and survival after proton-beam radiotherapy of uveal melanoma

S. V. Saakyan, Yu. I. Borodin, T. V. Shirina

Реферат

Проведен детальный анализ результатов лечения узким медицинским протонным пучком 56 пациентов с увеальной меланомой (УМ). Срок наблюдения за пациентами после лечения составил от 3 до 135 мес. Глазное яблоко удалось сохранить 89,3 % больных. Метастазы УМ выявлены у 14,3 % обследуемых. Выживаемость оценивалась методом Каплана — Мейера, составила 82 %. Таким образом, протонотерапия при УМ является альтернативой энуклеации и экзентерации.

Ключевые слова: протонная терапия, увеальная меланома, выживаемость, метод Каплана — Мейера.

Abstract

We reviewed 56 cases of uveal melanoma after proton-beam radiotherapy. The period of observation after treatment was from 3 till 135 months. The eyeball saved in 89,3 % cases. Metastases were diagnosed in 14,3 % of patients. Kaplan — Meier survival curves were constructed, cumulative survival was 82 %. Thus, proton-beam radiotherapy of uveal melanoma will be used as an alternative to enucleation and exenteration.

Key words: proton-beam radiotherapy, uveal melanoma, survival, Kaplan — Meier method.

Актуальность

Протонную терапию при глазной меланоме впервые применили в 1975 г. в США на гарвардском циклотроне в г. Бостоне. В ФГБУ «Московский научно-

исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России облучение больных с опухолями органа зрения узким меди-

* Шурина Татьяна Владимировна, врач консультативно-поликлинического отделения.
Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.
Тел.: +7 (495) 917-98-48.
Электронная почта: shirinattjn@yandex.ru

цинским протонным пучком (УМПП) проводится в ИТЭФ с 1976 г. [5]. Метод протонной лучевой терапии благодаря малому рассеиванию протонного пучка и строго дозированной глубине пробега в тканях дает возможность формировать конформные дозные поля, соответствующие форме и размерам опухоли [2].

Облучение глаза УМПП показано при УМ, локализующихся практически в любом отделе сосудистого тракта глаза, в том числе в юкстапапиллярной зоне, распространении в УПК и на корень радужки, при средних и больших размерах опухолей, т.е. в случаях, когда использование других органосохраняющих методов невозможно или связано с высоким риском осложнений [2, 4, 6].

Протонное облучение также применяется при рецидиве УМ в орбите после энуклеации [2, 4]. В настоящее время при лечении пациентов с УМ используется режим облучения, при котором суммарная очаговая доза составляет 60–70 Гр по 80 %-ной изодозе за 5 фракций через день [2].

Облучение УМПП внутриглазных меланом позволяет расширить показания к органосохраняющему лечению больших опухолей, а также повысить комфортность жизни у 80–83 % больных [2, 4].

По данным Центра протонной терапии (NPTC) в г. Бостоне в сотрудничестве с Массачусетским центром зрения и слуха (MGH) [8], а также швейцарского Института Пауля Шеррера (PSI) [7], удается достичь сохранения глазного яблока в течение 5 лет после лечения УМПП у 96–100% пациентов с УМ, а в течение 15 лет — у 83,7–84 % пациентов. Пятилетняя выживаемость больных, по данным этих центров, составляет около 80 %. Отслеживая зависимость опухолеассоциированной смертности от разме-

ров опухоли, comS приводит следующие показатели: в течение 5 лет умирает 26–28 % больных с «большими» опухолями, 9–11 % — со «средними» опухолями и 1 % — с «малыми» после брахитерапии и энуклеации [9].

Цель: оценить результаты лечения и выживаемость больных УМ после лечения УМПП.

Материалы и методы

С 1999 по 2011 г. в ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России пролечено 56 больных УМ методом облучения УМПП. Из них 19 (33,9 %) мужчин и 37 (66,1 %) женщин. Срок наблюдения за пациентами после лечения составил от 3 до 135 мес, медиана составила 56 мес. Возраст пациентов составил от 24 лет до 71 года (в среднем $46,9 \pm 11,2$ года).

Острота зрения (visus) при поступлении составляла от 0,01 до 1,0 (в среднем $0,4 \pm 0,3$). Проминенция опухоли колебалась от 2 до 12,7 мм (в среднем $7,8 \pm 2,7$ мм).

Диаметр опухоли составлял от 8,9 до 21,3 мм (в среднем $13,7 \pm 2,7$ мм). В 30 (53,6 %) случаях опухоли относились к категории больших (по классификации comS 2004 г.), в 25 (44,6%) — к категории средних и у 1 (1,8 %) пациента — к категории малых опухолей. Локализация опухоли в 39 (69,6 %) случаях была цилиохориоидальная (преимущественно в наружных отделах глаза), в 6 (10,7 %) — цилиохориоидальная, с распространением на корень радужки. У 11 (19,7 %) пациентов было хориоидальное расположение опухоли (из них в 2 случаях юкстапапиллярная, в остальных 9 — преэквиаториальная, преимущественно наружные отделы глаза).

Всем больным проведено общепринятое офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, трансиллюминацию, диафаноскопию и ультразвуковую эхографию (В-метод). По показаниям проводили дуплексное сканирование, флуоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и компьютерную томографию.

Перед госпитализацией все пациенты обязательно обследованы в плане исключения патологии со стороны других органов (печень, легкие) для исключения генерализации опухоли.

Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовался статистический метод множительных оценок Каплана — Мейера. Перед проведением исследования больным, давно не посещавшим ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России, были разосланы запросы о состоянии здоровья по месту их жительства.

Для анализа полученной информации все наблюдения были поделены на 2 типа: цензурированные (незавершенные), в которых изучаемый исход не наступил на момент окончания исследования (больные живы), либо выбывшие из исследования по причинам, не связанным с изучаемым исходом (в том числе смерть от других причин) и завершенные, нецензурированные, в которых изучаемый исход наступил (больные умерли от метастазирования УМ) [1, 3].

Результаты и их обсуждение

В 32 (57,1 %) случаях протонное облучение сопровождалось низкодозной химиотерапией с 5-фторурацилом, в 2

(3,6 %) случаях протонотерапия проводилась по поводу продолженного роста опухоли после брахитерапии, 5 (8,9 %) больным брахитерапия проведена после протонотерапии.

Энуклеация выполнена 6 (10,7 %) больным, из них в одном случае после УМПП и брахитерапии. В последнем случае в связи с выявленным экстрабульбарным ростом после энуклеации облучение УМПП было использовано с противорецидивной целью на область орбиты. В остальных 12 (21,4 %) случаях облучение протонным пучком было единственным лечением.

У 50 (89,3 %) пациентов удалось сохранить глазное яблоко. Из них у 12 (21,4 %) пациентов достигнута полная резорбция опухоли, у 31 (55,35 %) больного сохранялось остаточное новообразование с проминенцией от 1,1 до 6,9 мм (в среднем $3,5 \pm 1,8$ мм) без признаков роста. В 19 (34,2 %) случаях проведенные исследования (ОСТ, УЗДГ и ФАГ) свидетельствовали об отсутствии активности остаточного новообразования. При наличии остаточной опухоли 7 (12,6 %) пациентов наблюдались по месту жительства, поэтому активность остаточной ткани в этих случаях оценить не представляется возможным.

Развившиеся после облучения осложнения потребовали хирургических вмешательств у 5 (9 %) пациентов: у 1 пациента проведена склеропластика из-за возникновения склеромалации, с целью снижения внутриглазного давления 2 пациентам сделана криопексия цилиарного тела и 2 больным периферическая лазерная иридэктомия.

Глазное яблоко не удалось сохранить 6 (10,7 %) пациентам. В 3 (5,4 %) случаях энуклеация была проведена в связи

с продолженным ростом образования, из них в 1 случае отмечен экстрабульбарный рост, в 2 случаях сохранялось остаточное образование с признаками активности, у 1 больного причиной удаления глаза явилась вторичная некомпенсированная глаукома.

Гистологический диагноз после энуклеации у 3 (5,4 %) больных соответствовал смешанно-клеточной УМ, эпителиоидноклеточной — у 2 (3,6 %), у 1 (1,8 %) больного результат гистологического исследования неизвестен (энуклеация была проведена по месту жительства).

Острота зрения у пациентов после лечения УМ составила от 0 до 1,0 (в среднем $0,13 \pm 0,27$).

Метастазы УМ у обследуемых больных выявлены в 8 (14,3 %) случаях. Из них у 6 (10,7 %) пациентов выявлены метастазы в печени, у 2 (3,6 %) больных — в печени и легких. Сроки появления метастазов после лечения УМ составили от 18 до 120 мес (в среднем $39,6 \pm 33,9$ мес). На данный момент умерло 6 больных из числа обследуемых: 4 человека от метастазирования УМ и 2 пациента по причинам, не связанным с УМ.

Проведен анализ выживаемости по всем 56 пациентам. Цензурированных исследований из них 52 (92,86 %), нецензурированных — 4 (7,14 %). При проведении множительных оценок Каплана — Мейера получена кумулятивная выживаемость $S(t) = 0,82$. Оценку точности приближения кривой выживаемости дает стандартная ошибка, рассчитываемая по формуле Гринвуда. В данном исследовании $Ss(t) = 0,098$.

На рисунке представлена кривая выживаемости, понижение которой начинается с 28 мес после лечения и продолжается до 102 мес.

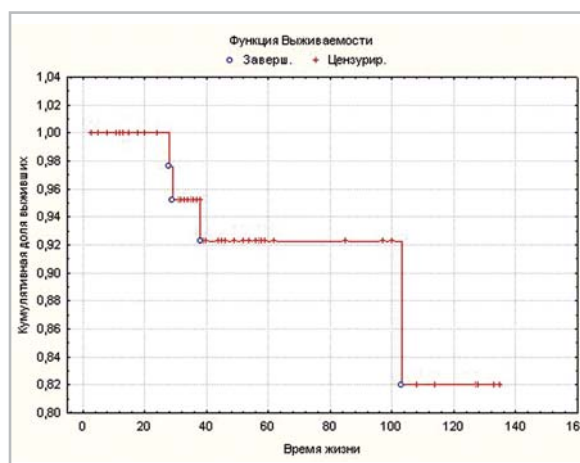


Рис. 1. Кривая выживаемости после протонотерапии по Каплана — Мейеру

Для оценки диапазона, в который будет попадать 95 % всех значений, используется доверительный интервал (ДИ). Для ДИ 95 %-ная нижняя граница составила 0,72, верхняя — 0,9048. Поскольку число умерших составляет меньше половины числа наблюдаемых больных, медиану выживаемости определить невозможно.

Выводы

1. Глаз как орган удалось сохранить 50 (89,3 %) больным. Удаление глазного яблока было проведено 6 (10,7%) пациентам в связи с продолженным ростом и экстрабульбарным распространением образования.
2. Метастазирование УМ выявлено в 8 (14,3 %) случаях в среднем через 39,6 мес после протонотерапии. Основным органом-мишенью явилась печень.
3. На основании проведенного исследования с использованием статистического метода Каплана — Мейера кумулятивная выживаемость пациентов с УМ после облучения УМПП составила 82 %.

4. Полученные результаты протонотерапии не уступают результатам других органосохраняющих методов лечения УМ. Облучение УМ УМПШ является достойной альтернативой ликвидационным операциям — энуклеации и экзентерации орбиты. Сохранение же глазного яблока как органа, безусловно, способствует улучшению качества жизни больных.

Список литературы

1. *Боровиков В.* Статистика. Искусство анализа данных на компьютере. М., 2001. 538 с.
2. *Бородин Ю. И., Вальский В. В., Саакян С. В. и др.* Осложнения после протонотерапии увеальной меланомы и возможности новых технологий для их профилактики // Современные технологии лечения внутриглазных новообразований: Сб. науч. тр. Всерос науч.-практ. конф. М., 2007.
3. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
4. Офтальмоонкология: Руководство для врачей / Под ред. А. Ф. Бровкиной. М.: Медицина, 2002. 421 с.
5. *Brovkina A., Zarubej G.* Proton-beam therapy of ciliochoroidal melanomas // Arch. Ophthalmol. 1986. V. 104. P. 402–404.
6. *Damato B.* The management of uveal melanoma in the next millennium // Ophthalmol. Clin. of N. Am. 1999. V. 12. № 4. P. 493–505.
7. *Egger E., Ph. D., Schalenbourg A. et al.* Maximizing local tumor control and survival after proton-beam radiotherapy of uveal melanoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. V. 51. № 1. P. 138–147.
8. *Gragoudas E. S.* Proton-beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years. The Weisenfeld Lecture // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47. № 11. P. 4666–4673.
9. *Margo Curtis* The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview // Cancer Control. 2004. V. 11. № 5. P. 304–309.