

УДК 616-08-06:616-08-059:617.7

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ВНУТРЕННЕГО УГЛА ГЛАЗА

Енгибарян М.А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия (344037, Ростов-на-Дону, 14 –я линия, 63), e-mail: mar457@yandex.ru*

**Определены и сформулированы проблемы лечения опухолей внутреннего угла глаза. Обоснована необходимость и целесообразность комплексного подхода к терапии злокачественных новообразований данной локализации, особенно в случаях рецидивного течения заболевания. Проведен анализ экспериментальных работ по проведению предоперационной лучевой терапии модифицированными дозами. Определены наиболее эффективные составляющие комплексной терапии злокачественных опухолей внутреннего угла глаза, обоснован порядок воздействия противоопухолевых факторов. Представлен разработанный способ комплексного лечения опухолей внутреннего угла глаза. Применение разработанного способа лечения в клинической практике позволило провести органосохраняющее лечение у пациентов с местнораспространенными опухолями данной области.**

Ключевые слова: опухоль, внутренний угол глаза, комплексное лечение, органосохраняющее лечение.

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL RATIONALE FOR THE TREATMENT OF TUMORS OF THE INNER CORNER OF THE EYE

Engibarjan M.A.

*FSBI "Rostov Cancer Research Institute, Russian Ministry of Health", Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, 14-line, 63), e-mail: mar457@yandex.ru*

**Identified and formulated the problem of treatment of tumors of the inner corner of the eye. The necessity and feasibility of an integrated approach to therapy of malignant tumors of this localization, especially in cases of recurrent disease. The analysis of experimental work for the preoperative radiation therapy in modified doses. Identified the most effective components of complex therapy of malignant tumors in the inner corner of the eyes, justified the order of impact anti-tumor factors. The developed method of complex treatment of tumors of the inner corner of the eye. Application of the developed method of treatment in clinical practice has allowed to perform organ-preserving treatment in patients with locally advanced tumors of this region.**

Keywords: the tumor, the inner corner of the eye, comprehensive treatment, organ-preserving treatment.

Лечение рецидивных злокачественных новообразований в области внутреннего угла глаза представляет собой одну из наиболее сложных проблем онкоофтальмологии. Многократно рецидивирующие опухоли представляют угрозу не только для органа зрения, но и для жизни пациента. Вероятность рецидивирования базальноклеточного рака кожи век, составляющего подавляющее число опухолей данной локализации, достигает 30–40 %. Кроме того, появление рецидива опухоли после завершения лечения является значительной психологической травмой для больного.

Повторные хирургические вмешательства приводят к образованию обширных послеоперационных дефектов, ликвидация которых представляет немалые трудности [10]. Зачастую требуется выполнение экзентерации орбиты – безусловно калечащей операции, приводящей к стойкой инвалидизации пациента [8].

В настоящее время большинством исследователей признается нецелесообразность проведения повторных курсов лучевого лечения в случае возникновения рецидива опухоли данной локализации [1,2].

Однако решить проблему местной девитализации опухоли без такого мощного фактора, как лучевая терапия, не всегда возможно. По нашему мнению, повышение эффективности лечения достигается только при комплексном подходе к решению данной задачи.

Проведение послеоперационного облучения области внутреннего угла глаза с целью улучшения результатов лечения лимитировано рядом факторов. Полноте реализации повреждающего действия лучевой терапии препятствуют воспалительные изменения в зоне операции, повышенная радиочувствительность нормальных тканей, возникающая вследствие развития в них процессов регенерации, неизбежно возникающие нарушения крово- и лимфообращения, и, как следствие, снижение радиочувствительности опухолевых клеток. В связи с обширностью хирургического вмешательства зачастую возникает необходимость тотального облучения орбиты с неизбежным попаданием в зону облучения глазного яблока, что не может не отразиться негативным образом на функционировании его структур.

По нашему мнению, дальнейший прогресс в лечении опухолей внутреннего угла глаза следует связывать с мерами, обеспечивающими максимальное подавление опухолевой агрессии именно до начала оперативного лечения, что должно предотвратить диссеминацию и местное рецидивирование. Повреждающее действие предоперационной лучевой терапии заключается в изменении биологического потенциала опухоли из-за гибели радиочувствительных, наиболее злокачественных клеточных популяций, которые обычно локализуются по периферии новообразования и в зонах их микроскопического распространения и, что особенно важно, в результате разрушения клоногенных пролиферирующих клеток снижаются имплантационные способности опухоли [4]. Реализация этих эффектов в полной мере осуществляется при подведении дозы, которая, с одной стороны, обладает максимальным повреждающим действием на опухоль, с другой, – позволяет максимально сохранить репарационные способности нормальных тканей, принимающих участие в заживлении послеоперационных ран. Этому требованию, особенно в отношении сохранения нормальных тканей, в определенной мере отвечает доза, лежащая в пределах 40 Гр, подведённых конвенциональным режимом фракционирования.

Известны и широко используются способы комбинированного лечения злокачественных опухолей кожи век, заключающиеся в проведении короткодистанционной или дистанционной гамма-терапии в конвенциональном режиме фракционирования по 2 Гр до СОД 40 Гр с последующей операцией, проводимой после стихания лучевой реакции.

Существенным недостатком предоперационной лучевой терапии в традиционном варианте является длительный интервал между облучением и хирургическим вмешательством, по мере удлинения которого свыше 2 недель в опухоли появляются митозы, формируется новая генерация опухолевых клеток, и таким образом сводятся на нет все достижения предоперационного облучения [5].

Кроме того, лучевая терапия, проведенная на предоперационном этапе, создает дополнительные технические трудности по ходу операции из-за развивающегося фиброза тканей в области вмешательства.

Одним из подходов к повышению эффективности лучевой терапии является изыскание средств расширения радиотерапевтического интервала: с одной стороны, поиск путей, позволяющих усилить лучевые биологические реакции в опухоли, с другой, разработка мер, направленных на снижение риска развития лучевых реакций и осложнений со стороны окружающих тканей.

Экспериментально было показано, что однократное облучение первичной опухоли в дозе  $13 \pm 1$  Гр вызывает гибель большей части её клеток и по биологическому эффекту эквивалентна 24 Гр, подведённым за 5 фракций, или 40 Гр – за 22 фракции, подведённых ежедневно [3]. Ряд исследователей показали целесообразность проведения предоперационной крупно-фракционной лучевой терапии с коротким интервалом между ее окончанием и операцией при комбинированном лечении больных злокачественными опухолями различных локализаций. При этом большинство авторов проводили лучевую терапию в течение 3–5 дней в разовых дозах 4–6 Гр.

Усиление эффекта ионизирующего излучения даже без увеличения дозы можно получить, применяя радиосенсибилизаторы. В настоящее время нашли свое место и широко используются в клинической практике такие радиомодификаторы, как локальная сверхвысокочастотная гипертермия, гипербарическая оксигенация, электронноакцепторные соединения, различные классы цитостатиков [6].

Вышеперечисленные положения легли в основу разработки нового способа лечения злокачественных новообразований, предусматривающего с целью усиления повреждающего эффекта лучевого воздействия на злокачественную опухоль перед операцией, повышения абластичности хирургического вмешательства, а также снижения риска диссеминации раковых комплексов во время операции, проведение модифицированной лучевой терапии [7].

Прототипом разработанного технического решения следует признать «Способ комбинированного лечения рака прямой кишки» [9]. Суть технического решения, избранного прототипом, заключается в проведении локальной радиомодификации клеток

опухоли путем эндоваскулярной перфузии ее ткани 5%-ным раствором метронидазола через верхнюю ректальную артерию при верхнеампулярном раке прямой кишки, верхнюю ректальную и одну из внутренних подвздошных артерий при средне- и нижнеампулярном раке прямой кишки с окклюзией указанных сосудов рентгеноконтрастными эмболами с последующей лучевой терапией в дозе 10 Гр и проведением радикальной операции.

Однако необходимо отметить невозможность применения данного способа в зонах локализации опухоли, кровоснабжение которых осуществляется артериальными сосудами мелкого калибра, в частности – на коже век и периокулярной области.

Кроме того, данный способ инвазивен, сопряжен с риском повреждения катетеризируемой артерии, применение его ограничено у пациентов, страдающих заболеваниями сосудов.

Метронидазол, избранный авторами в качестве радиомодификатора, достаточно токсичен для организма и может вызывать диспепсические расстройства различной степени выраженности.

Данный способ может быть выполнен только в некоторых крупных специализированных центрах ввиду отсутствия в широкой сети учреждений здравоохранения условий для проведения эндоваскулярной перфузии ткани опухоли различной локализации.

Давно известно, что наибольшего прогресса можно достичь на стыке различных дисциплин и методов. Приняв это положение за отправную точку наших рассуждений, мы пришли к выводу о предполагаемой большей эффективности при использовании всех трех основополагающих методов лечения в онкологии: хирургического, лучевого и химиотерапевтического. Причем, ожидаемый результат действия которых будет складываться не из простой суммы их эффектов, а все три составляющие разработанного нами способа лечения явятся дополняющими и потенцирующими друг друга. Так, лучевая терапия обеспечит большую радикальность хирургического этапа, а введение химиопрепарата, в свою очередь, потенцирует эффект лучевого воздействия. Разработанный нами способ осуществляется следующим образом: за 1 час до сеанса лучевой терапии суббульбарно вводится 1 мл дипроспана, затем осуществляется перитуморальное введение 10 мг метотрексата, растворенного в 10 мл плазмы. Через 1 час после радиомодификации однократно проводится сеанс близкофокусной рентгенотерапии с использованием защитного протеза Свердлова – Бальтера на аппарате ТА- 02, поглощенная очаговая доза на глубине 0,5 см составляет 20 Гр (ВДФ=76 ед.).

Таким образом:

1. Расширение радиотерапевтического интервала достигается, с одной стороны, за счет усиления повреждающего воздействия лучевой терапии, с другой – за счет преимущественной защиты нормальных тканей, в том числе – структур глазного яблока.
2. Процедура перитуморального введения радиосенсибилизатора малоинвазивна и не сопряжена с риском травматизации крупных артерий.
3. Лучевые реакции не препятствуют проведению хирургического этапа: в первые 7–10 дней во время протекания репаративных процессов в ране их развитие лимитируется действием дипроспана, а появление их в более поздние сроки – уже после заживления послеоперационной раны, не оказывает влияние на функциональный и эстетический эффект операции.
4. Предлагаемый способ позволяет максимально сохранить репаративные способности нормальных тканей, принимающих участие в заживлении послеоперационных ран благодаря эффектам дипроспана, вводимого суббульбарно, и свести к минимуму постлучевые осложнения лучевого лечения в виде кератитов, атрофии зрительного нерва, нейроретинопатии, кератопатии, катаракты и постлучевых иридоциклитов.

#### Список литературы

1. Абунамус С.М. Рецидивирующее течение базальноклеточного рака кожи век: клинко-морфологические особенности, лечение : дис... канд. мед. наук. – Челябинск, 2004. – С. 87-95.
2. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. – М.: Изд-во РАМН, 2006. – С. 18.
3. Голдобенко Г.В. Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований (клинко-экспериментальное исследование): дис... д-ра мед. наук. – Обнинск, 1980. – 305 с.
4. Голдобенко Г.В. Новые подходы к комбинированному лечению онкологических больных: роль лучевой терапии, ее достижения, неудачи и перспективы // Материалы IV Российской онкологической конференции. – М., 2000. – С. 68-70.
5. Дудник В.Ю. с соавт., Дудник В. Ю., Важенин А. В. Комбинированное лечение рака ободочной кишки // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. – 2002. – № 2. – С. 9-11.
6. Енгибарян М.А. Локальная модифицированная термохимиотерапия нерезектабельных регионарных метастазов злокачественных опухолей органов головы и шеи : дис... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2004. – 203 с.

7. Енгибарян М.А., Розенко Л.Я., Непомнящая Е.М., Тарнопольская О.В. Модифицированная рентгенотерапия рецидивных опухолей придаточного аппарата глаза // Известия Высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион, естественные науки. Спецвыпуск. – 2011. – С. 36-39.
8. Енгибарян М.А., Ульянова Ю.В. Проблемы хирургического лечения опухолей орбитальной локализации // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7 (часть 1). – С. 56-60.
9. Захарченко А.А., Галкин Е.В., Штоппель А.Э., Зыкова Л.Д., Терскова Т.В. Способ комбинированного лечения рака прямой кишки // Патент РФ № 2269341, 10.02.2006 г.
10. Кит О.И., Енгибарян М.А. Выбор способа ликвидации дефекта при хирургическом лечении опухолей придаточного аппарата глаза // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 61-63.

**Рецензенты:**

Светицкий П.В., д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Козель Ю.Ю., д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.