DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.027>
УДК 617.723-006.81-085.849.1-06.615.849.19

Науменко Л.В.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Naumenko L.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Структура осложнений после проведения брахитерапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль отграничительной лазеркоагуляции в их профилактике

The Profiles of Morbidities Related to Brachytherapy Administered to Choroid Melanoma Patients and the Contribution of Delimiting Laser Photocoagulation to Their Prevention

Резюме

Введение. К одному из основных осложнений лечения меланомы сосудистой оболочки глаза, или меланомы хориоидеи (МХ), относится ретинопатия и/или оптикоретинопатия. Выраженность ретинопатии (РП) зависит от исходного уровня величины опухоли, подвергающейся лучевому или комбинированному методу лечения, локализации опухоли, площади воздействия ионизирующего излучения на оболочки глаза с опухолью, сопутствующей патологии в организме пациента.

Цель. Оценить структуру осложнений после брахитерапии (БТ) у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль отграничительной лазеркоагуляции (ОЛК) в их профилактике.

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра и истории болезни 383 пациентов с клинически установленным диагнозом МХ глаза (C69.3 по МКБ-10) за 2000–2018 гг. в ретроспективном исследовании. ОЛК проводилась с 2010 г. Для БТ использовались β -офтальмоаппликаторы (β -ОА) с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$. Для оценки осложнений пациенты разделены на подгруппы по размерам опухоли: подгруппа А (n=117) – пациенты с базальным диаметром опухоли $7,2\pm 1,4$ мм и толщиной $3,2\pm 1,3$ мм; подгруппа Б (n=156) – $10,9\pm 0,6$ и $4,6\pm 1,7$; подгруппа В (n=110) – $13,9\pm 1,5$ и $5,8\pm 1,6$ мм. ОЛК – излучение желтого либо зеленого спектра (длина волны 532–577 нм) с использованием режима непрерывных импульсов, 2–4 рядами в шахматном порядке, диаметр пятна 200–500 мкм, длительность 100–200 мс, мощность 150–250 мВт с интенсивностью коагулятов II–III степени. ОЛК проведена у 76 (19,8%) пациентов после БТ. Для сравнительной оценки групп использован двусторонний критерий Фишера.

Результаты. Зарегистрировано 79 (20,6%) пациентов с осложнениями после БТ. Из них РП, включая макулопатию и оптикопатию, у 40 (50,6%), вторичная глаукома у 12 (15,2%), токсический увеит у 4 (5,1%), локальная отслойка сетчатки у 11 (13,9%), кровоизлияние в стекловидное тело у 12 (15,2%). Количество РП зависело от размера опухоли. Частота вторичных глауком, локальных отслоек сетчатки и кровоизлияний в стекловидное тело повышались с увеличением

размера опухоли. Анализ эффективности ОЛК при подготовке пациентов к БТ показал, что количество РП статистически значимо не уменьшилось. Их выраженность была меньше, отмечалась положительная динамика на фоне местного применения глюкокортикостероидов. При развитии РП у пациентов после проведенной БТ к одному из компонентов лечения относится панретиальная лазерная коагуляция (ПРЛК) сетчатки. В группе после проведенной ОЛК только 1 (1,3%) пациенту проведена ПРЛК сетчатки. Из 307 пациентов без ОЛК 27 (8,8%) пациентам потребовалась ПРЛК ($p=0,009$), что показывает эффективность ОЛК в профилактике РП и ОРП.

Выводы. Частота постлучевых осложнений возрастает с увеличением размеров опухоли. Перед началом специального лечения при применении ОЛК статистически значимо снижается частота развития РП, требующих ПРЛК сетчатки.

Ключевые слова: меланома сосудистой оболочки глаза, осложнения, брахитерапия, отграничительная лазеркоагуляция, ретинопатия, профилактика.

Abstract

Background. One of the main complications of the treatment of choroidal melanoma (CM) is retinopathy (RP) and/or opticoretinopathy. The intensity of retinopathy depends on the initial size of the tumor subjected to radiation or multimodality treatment, the tumor site, the ionizing radiation exposure area of choroid with tumor and concomitant disorders in the patient's body.

Objective. Assessing the profiles of morbidities related to brachytherapy (BT) administered to choroid melanoma patients and the contribution of delimiting laser photocoagulation (DLP) to their prevention.

Materials and methods. The data of Belarusian Cancer Registry and case histories of 383 patients with clinically confirmed choroid melanoma diagnosis (ICD-10 C69.3) in the 2000–2018 period of time, the study being retrospective. DLP has been provided since 2010. Ophthalmic applicators with $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ isotope (β -OA) were used for BT. The morbidities to be assessed, the patients were assigned to subgroups according to the tumor sizes: subgroup A ($n=117$) – 7.2 ± 1.4 mm basal tumor diameter and 3.2 ± 1.3 mm thickness; subgroup B ($n=156$) – 10.9 ± 0.6 mm and 4.6 ± 1.7 mm; subgroup C ($n=110$) – 13.9 ± 1.5 mm and 5.8 ± 1.6 mm, respectively. DLP: irradiation of the yellow or green spectrum (532–577nm wave length) in the continuous pulse mode, in two-four rows, checkerwise, with 200–500 μm spot diameter, 100–200 ms duration, 150–250 mW power and grade II–III coagulate intensity. DLP was administered to 76 (19.8%) patients after BT. The comparative assessment of the groups was performed using the two-sided Fisher's test.

Results. The number of patients with complications following BT was 79 (20.6%). Of those patients, RP including maculopathy and opticopathy was in 40 (50.6%), secondary glaucoma in 12 (15.2%), toxic uveitis in 4 (5.1%), local retinal detachment in 11 (13.9%), hemorrhage in the vitreous body in 12 (15.2%). RP amount depended on the tumor size. The incidence of secondary glaucoma, total retinal detachment and hemorrhage in the vitreous bodies was rising with tumor size increase. The analysis of DLP efficacy in patient preparation for BT demonstrated no statistically significant reduction in RP amount. They were of lower intensity, positive changes were noted with local application of glucocorticosteroids. In case of RP developing in patients after BT administered, one of the treatment components is panretinal laser coagulation (PRLC) of the retina. In the group of patients receiving DLP, only 1 (1.3%) patient underwent PRLC of the retina. Of 307 patients receiving no DLP, 27 (8.8%) were needed of PRLC ($p=0.009$), which is indicative of DLP efficacy in RP and ORP prevention.

Conclusion. The incidence of postradiation morbidity is rising with tumor size increase. The employment of DLP prior to the start of the special treatment provides a statistically significant reduction in the incidence of RP development requiring PRLC of the retina.

Keywords: choroid melanoma, morbidities, brachytherapy, delimiting laser photocoagulation, retinopathy, prevention.

■ ВВЕДЕНИЕ

Меланома сосудистой оболочки глаза, или меланома хориоидеи (МХ), относится к злокачественным опухолям и способна к метастазированию, приводящему пациента к фатальному исходу. Выбор метода лечения МХ основан на размере опухоли. Важную роль играют как толщина опухоли, так и ее базальный диаметр, локализация относительно важных анатомических структур (макула, папилломакулярный пучок, диск зрительного нерва (ДЗН), цилиарное тело), степень пигментации опухоли, особенность васкуляризации, наличие некрозов в ткани опухоли, отслойки сетчатки, дегенеративных изменений в сетчатке, диабетических или гипертонических изменений в оболочках глаза. В лечении используются лазерные методы: фотодинамическая терапия (ФДТ), транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия (БТ), гамма-нож, протонотерапия, эндорезекция, комбинированные методы лечения [1–3]. Одним из лучших методов лечения МХ во всем мире признана брахитерапия [4–7]. Однако использование БТ в ряде случаев приводит к развитию осложнений в оболочках глазного яблока. К одним из основных осложнений лечения МХ относятся ретинопатия, макулопатия и/или оптикоретинопатия. Актуальной является разработка методов, препятствующих их развитию.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру осложнений и роль отграничительной лазерной коагуляции после проведения брахитерапии с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование послужили данные о пациентах с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10). Период наблюдения – с декабря 2000 г. по декабрь 2018 г.

Группу после проведенной БТ составили 383 пациента с распространенностью опухоли cT1–3N0M0. Из группы исключены 5 пациентов в связи с нарушением сроков динамического наблюдения. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Для проведения БТ использовались бета-офтальмоаппликаторы (β -ОА) с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$. Расчетная доза на вершину опухоли при установке β -ОА составляла 120–130 Гр и 100–110 Гр при локализации опухоли в зоне ДЗН. Комбинированное лечение включало ТТТ, ФДТ и БТ. Транспупиллярная термотерапия проводилась с использованием диодного лазера с длиной волны 869 нм и мощностью излучения 200–800 мВт. Диаметр лазерного пятна составил от 1 до 3 мм, время экспозиции – 60 сек. Фотодинамическая терапия проводилась лазером мощностью 600 мВт/см² и лазерным пятном диаметром от 1 до 3 мм в течение 60 сек. на одно поле, энергия пятна – 50 Дж/см². Воздействию подвергалась вся поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей. Расчетная доза на вершину опухоли при комбинированном лечении с применением БТ составляла 110 Гр.

Таблица 1
Характеристика групп пациентов

Показатели		БТ (n=383)
Пол	Мужчин	159
	Женщин	224
Средний возраст		58,6±13,7
T1		38 (9,9%)
T2		302 (78,9%)
T3		43 (11,2%)
Отграничительная лазеркоагуляция		76 (19,8%)
Панретиальная лазеркоагуляция		27 (7,1%)
Первично-множественные опухоли		63 (16,5%)

Table 1
Characterization of patient groups

Factors		BT (n=383)
Gender	Male	159
	Female	224
Median age		58.6±13.7
T1		38 (9.9%)
T2		302 (78.9%)
T3		43 (11.2%)
Delimiting laser photocoagulation		76 (19.8%)
Panretinal laser coagulation		27 (7.1%)
Multiple primary tumors		63 (16.5%)

Для оценки осложнений пациенты были разделены на подгруппы по размерам опухоли: подгруппа А (n=117) с базальным диаметром опухоли 7,2±1,4 мм и толщиной 3,2±1,3 мм; подгруппа Б (n=156) – 10,9±0,6 и 4,6±1,7; подгруппа В (n=110) – 13,9±1,5 и 5,8±1,6 мм соответственно.

Локализация заднего края опухоли относительно важных анатомических структур (диска зрительного нерва и макулы) определялась как: прилежит к ДЗН менее 3 мм; отстоит более 3 мм от ДЗН; прилежит к макуле менее 3 мм; отстоит от макулы более 3 мм; локализуется на периферии.

Отграничительная лазеркоагуляция сетчатки вокруг опухоли выполнялась излучением желтого либо зеленого спектра (длина волны 532–577 нм) с использованием режима непрерывных импульсов. Лазерная коагуляция сетчатки производилась 2–4 рядами в шахматном порядке, не доводя отграничение до сливного характера. Диаметр пятна 200–500 мкм, длительность импульса 100–200 мс при мощности лазерного излучения 150–250 мВт с интенсивностью коагулятов II–III степени на расстоянии одного диаметра диска зрительного нерва от края меланомы сосудистой оболочки глаза. Отбор пациентов для проведения отграничительной лазерной коагуляции проводился одним специалистом на основании локализации опухолевого края относительно зоны макулы, папилломакулярного пучка и диска зрительного нерва. При сравнительной оценке групп использовался двусторонний критерий Хи-квадрат (χ^2).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в группе после проведенной БТ зарегистрированы 79 (20,6%) пациентов с осложнениями. Из них постлучевая ретинопатия (РП), включая макулопатию и оптикопатию, развивалась у 40 (10,4%) пациентов; вторичная глаукома – у 12 (3,1%); токсический увеит – у 4 (1,1%); локальная отслойка сетчатки – у 11 (2,9%); кровоизлияние в стекловидное тело – у 12 (3,1%). У 28 пациентов постлучевая РП развивалась в течение 1 года после лечения, на 2-м году – у 5 пациентов, на 3-м году наблюдения – у 5 пациентов. В табл. 2 представлено распределение осложнений по группам.

Количество ретинопатий, включая макулопатию и оптикопатию, зависело от размера опухоли. Частота развития вторичных глауком, локальных отслоек сетчатки и кровоизлияний в стекловидное тело с увеличением размера опухоли повышалась.

У 50 (63,3%) пациентов с осложнениями опухоли локализовались за экватором глазного яблока (задний полюс), у 29 – в презекваториальной зоне. В табл. 3 представлено распределение осложнений в группах в зависимости от локализации опухоли в сосудистой оболочке глаза.

В подгруппе А из 25 осложнений наибольшее их количество (11 (29,7%)) приходится на область, когда задний край опухоли прилежит

Таблица 2
Распределение осложнений по группам в зависимости от размеров опухоли

Показатель	Группы, общее количество осложнений		
	А (n=117)	Б (n=156)	В (n=110)
Количество пациентов с осложнениями (% от всех пациентов группы)	25 (21,4%)	26 (16,7%)	28 (25,4%)
Базальный размер (мм)	7,2±1,4	10,9±0,6	13,9±1,5
Толщина (мм)	3,2±1,3	4,6±1,7	5,8±1,6
Ретинопатия (включая макулопатию, оптикопатию)	17 (14,5%)	12 (7,7%)	11 (10,0%)
Вторичная глаукома	2 (1,7%)	4 (2,6%)	6 (5,4%)
Токсический увеит	2 (1,7%)	2 (1,2%)	–
Локальная отслойка сетчатки	1 (0,9%)	4 (2,6%)	6 (5,4%)
Кровоизлияние в стекловидное тело	3 (2,6%)	4 (2,6%)	5 (4,6%)
p>0,05			

Table 2
Group distribution of morbidities depending on the tumor size

Factor	Groups, total amount of morbidities		
	A (n=117)	B (n=156)	C (n=110)
Number of patients with morbidities (% of all patients of the group)	25 (21.4%)	26 (16.7%)	28 (25.4%)
Basal size (mm)	7.2±1.4	10.9±0.6	13.9±1.5
Thickness (mm)	3.2±1.3	4.6±1.7	5.8±1.6
Retinopathy (including maculopathy. opticopathy)	17 (14.5%)	12 (7.7%)	11 (10.0%)
Secondary glaucoma	2 (1.7%)	4 (2.6%)	6 (5.4%)
Toxic uveitis	2 (1.7%)	2 (1.2%)	–
Local retinal detachment	1 (0.9%)	4 (2.6%)	6 (5.4%)
Hemorrhage in the vitreous body	3 (2.6%)	4 (2.6%)	5 (4.6%)
p>0.05			

Таблица 3
Распределение осложнений по подгруппам в зависимости от локализации и размера опухоли в сосудистой оболочке глаза

Локализация опухоли, р	Подгруппы					
	А (n=117)		Б (n=156)		В (n=110)	
	Количество пациентов		Количество пациентов		Количество пациентов	
	всего	с осложнениями	всего	с осложнениями	всего	с осложнениями
Задний край опухоли прилежит к ДЗН менее 3 мм	37 (31,6%)	11 (29,7%)	39 (25,0%)	4 (10,3%)	17 (15,5%)	2 (11,8%)
р	p=0,034 p>0,05					
Задний край опухоли отстоит от ДЗН более 3 мм	27 (23,1%)	4 (14,8%)	43 (27,6%)	6 (13,9%)	29 (26,4%)	5 (17,2%)
р	p>0,05					
Задний край опухоли прилежит к макуле менее 3 мм	20 (17,1%)	3 (15,0%)	32 (20,5%)	8 (25,0%)	18 (16,4%)	7 (38,9%)
р	p>0,05					
Задний край опухоли отстоит от макулы более 3 мм	18 (15,4%)	4 (22,2%)	25 (16,0%)	4 (16,0%)	31 (28,4%)	7 (22,6%)
р	p>0,05					
Опухоль локализуется на периферии	15 (12,8%)	3 (20,0%)	17 (10,9%)	4 (23,5%)	15 (13,6%)	7 (46,7%)
р	p>0,05					
Всего	117	25 (21,4%)	156	26 (16,7%)	110	28 (25,5%)
р	p>0,05					

Table 3
Subgroup distribution of morbidities depending on the tumor site and choroid tumor size

Tumor site, factor, p	Subgroups					
	A (n=117)		B (n=156)		C (n=110)	
	Number of patients		Number of patients		Number of patients	
	total	with morbidities	total	with morbidities	total	with morbidities
The posterior tumor margin borders on disk of optic nerve (DON) less than 3 mm	37 (31.6%)	11 (29.7%)	39 (25.0%)	4 (10.3%)	17 (15.5%)	2 (11.8%)
р	P=0.034 p>0.05					
The posterior tumor margin is spaced away from DON more than 3 mm	27 (23.1%)	4 (14.8%)	43 (27.6%)	6 (13.9%)	29 (26.4%)	5 (17.2%)
р	P>0.05					
The posterior tumor margin borders on macula less than 3 mm	20 (17.1%)	3 (15.0%)	32 (20.5%)	8 (25.0%)	18 (16.4%)	7 (38.9%)
р	p>0.05					
The posterior tumor margin is spaced away from macula more than 3 mm	18 (15.4%)	4 (22.2%)	25 (16.0%)	4 (16.0%)	31 (28.4%)	7 (22.6%)
р	p>0.05					
Peripheral location of the tumor	15 (12.8%)	3 (20.0%)	17 (10.9%)	4 (23.5%)	15 (13.6%)	7 (46.7%)
р	p>0.05					
Total	117	25 (21.4%)	156	26 (16.7%)	110	28 (25.5%)
р	p>0.05					

к ДЗН менее 3 мм. В подгруппах Б и В, когда задний край опухоли прилежит к ДЗН менее чем 3 мм, осложнения распределились равномерно. Статистически значимых различий не выявлено при сравнении групп А, Б и В ($p=0,067$). При сравнении групп А и Б и локализации опухоли менее 3 мм от ДЗН статистически значимо имеет место увеличение количества осложнений в зависимости от размера опухоли ($p=0,034$).

Отграничительная лазерная коагуляция (ОЛК) за две недели до начала БТ проведена 76 (19,8%) пациентам, из них в группе А было 26 (22,2%) пациентов, в группе Б – 31 (19,9%), в группе В – 19 (17,7%). ОЛК не проводилась у 307 (81,2%) пациентов. В табл. 4 представлен сравнительный анализ осложнений у пациентов с отграничительной лазерной коагуляцией и без нее.

При развитии ретинопатий, особенно оптикоретинопатий, у пациентов после проведенной БТ к одному из компонентов лечения относится панретиальная лазерная коагуляция (ПРЛК) сетчатки. В группе после проведенной ОЛК только 1 (1,3%) пациенту проведена панретиальная лазерная коагуляция сетчатки. Из 307 пациентов без ОЛК 27 (8,8%) потребовалась ПРЛК сетчатки ($p=0,009$), что показывает эффективность ОЛК в профилактике ретинопатий и оптикоретинопатий.

К осложнениям БТ относится постлучевая ретинопатия, которая является прогрессирующим хроническим заболеванием, вызываемым

Анализ эффективности отграничительной лазерной коагуляции при подготовке пациентов к БТ показал, что количество ретинопатий, включая макулопатию, оптикопатию, статистически значимо не уменьшилось. Однако их выраженность была меньше, а также отмечалась быстрая положительная динамика на фоне местного применения глюкокортико-стероидов.

Таблица 4
Сравнительный анализ осложнений у пациентов с отграничительной лазерной коагуляцией и без нее

Показатель	Подгруппы, общее количество пациентов, количество осложнений, %					
	А (n=117), n=25 (21,4%)		Б (n=156), n=26 (16,7%)		В (n=110), n=28 (25,5%)	
Базальный размер (мм)	7,2±1,4		10,9±0,6		13,9±1,5	
Толщина (мм)	3,2±1,3		4,6±1,7		5,8±1,6	
	ОЛК n=25	без ОЛК n=92	ОЛК n=30	без ОЛК n=126	ОЛК n=19	без ОЛК n=91
Ретинопатия (включая макулопатию, оптикопатию)	3 (12,0%)	14 (15,1%)	2 (6,7%)	10 (8,1%)	4 (21,1%)	7 (7,7%)
p	0,686		0,815		0,078	
Вторичная глаукома	0	2 (2,2%)	0	4 (3,2%)	2 (10,5%)	4 (4,4%)
p	0,458		0,323		0,285	
Токсический увеит	1 (4,0%)	1 (1,1%)	0	2 (9,1%)	0	0
p	0,320		0,488		–	
Локальная отслойка сетчатки	0	1 (1,1%)	1 (3,3%)	3 (1,6%)	0	6 (6,6%)
p	0,601		0,767		0,230	
Кровоизлияние в стекловидное тело	0	3 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (2,4%)	0	5 (5,5%)
p	0,361		0,767		0,296	

Table 4
Comparative analysis of complications in patients with and without delimiting laser photocoagulation

Tumor site, p	Subgroups, total number of patients, amount of morbidities, %					
	A (n=117, n=25 (21.4%))		B (n=156, n=26 (16.7%))		C (n=110, n=28 (25.5%))	
Basal size (mm)	7.2±1.4		10.9±0.6		13.9±1.5	
Thickness (mm)	3.2±1.3		4.6±1.7		5.8±1.6	
	with DLP n=25	without DLP n=92	with DLP n=30	without DLP n=126	with DLP n=19	without DLP n=91
Retinopathy (including maculopathy, opticopathy)	3 (12.0%)	14 (15.1%)	2 (6.7%)	10 (8.1%)	4 (21.1%)	7 (7.7%)
p	0.686		0.815		0.078	
Secondary glaucoma	0	2 (2.2%)	0	4 (3.2%)	2 (10.5%)	4 (4.4%)
p	0.458		0.323		0.285	
Toxic uveitis	1 (4.0%)	1 (1.1%)	0	2 (9.1%)	0	0
p	0.320		0.488			
Local retinal detachment	0	1 (1.1%)	1 (3.3%)	3 (1.6%)	0	6 (6.6%)
p	0.601		0.767		0.230	
Hemorrhage in the vitreous body	0	3 (3.3%)	1 (3.3%)	3 (2.4%)	0	5 (5.5%)
p	0.361		0.767		0.296	

ионизирующим излучением, характеризуется поражением эндотелия сосудов и отеком макулы, диска зрительного нерва и пролиферативной ретинопатией сетчатки [8]. Ретинопатия приводит к изменению кровотока в сетчатке и хориоидее и насыщению их кислородом. Rose K. et al. показали, что среднее значение общего кровотока в глазу с ретинопатией значительно ниже по сравнению со здоровым глазом [9]. Артериальное и венозное насыщение кислородом крови выше в глазу с ретинопатией. Ионизирующее излучение влияет на эти показатели и клинически проявляется, подобно быстро развивающейся диабетической ретинопатии.

Пятилетняя и десятилетняя частота пролиферативной ретинопатии – 24% и 32%; макулопатии – 56% и 65%; оптикопатии – 61% и 77%; катаракты – 66% и 80%; неоваскулярной глаукомы – 15% и 22%; кровоизлияния в стекловидное тело – 35% и 42%; вторичной энуклеации – 16% и 26%. Брахитерапия при юкстапапиллярной МХ обычно приводит к ретинопатии и оптикопатии, но сохранить глазное яблоко в период наблюдения 5 лет удалось у 84% пациентов. Однако БТ остается вариантом выбора при лечении юкстапапиллярной меланомы [7].

По данным Бровкиной А.Ф. и Stoffelns B.M. et al., возникновение осложнений и их характер зависят от размеров МХ, количества проведенных сеансов терапии и предшествующего лечения [10, 11]. Необходимо определение четких показаний к методу лечения МХ и выявления факторов, способствующих предотвращению возможных осложнений.

Бровкина А.Ф. с соавт. отмечают, что осложнения после проведенной БТ в научной литературе представлены недостаточно в связи с различными периодами наблюдения [12]. Изучены 200 пациентов с МХ. Период наблюдения составил $9,84 \pm 6,16$ года. Проводилась БТ с изотопами ^{106}Ru . Период наблюдения за 83% пациентов составил 5 лет. Осложнения возникли у 68,5% пациентов. Частота осложнений зависит от

размера опухоли и ее локализации. Менее частыми были осложнения у пациентов с толщиной опухоли 5 мм или менее.

Saminal J.M. et al. сравнили методику трансклеральной резекции, выполненной без гипотензивной анестезии, с БТ с изотопами ^{125}I при лечении МХ [13]. Наиболее частые осложнения в группе БТ: ретинопатия (45,3%), неоваскулярная глаукома (28,3%), макулярный отек (24,5%), регматогенная отслойка сетчатки (21,1%), глазная гипертензия (21,1%) и субмакулярные кровоизлияния (15,8%) после эндорезекции.

В исследованиях, проведенных Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), приведены сравнительные результаты БТ с изотопами ^{106}Ru и ^{125}I [2, 5]. Оптикопатия зарегистрирована у 6,7%, ретинопатия – у 20% и катаракта – у 33% пациентов. Авторы отмечают, что лучевые осложнения возникали несколько реже в группе пациентов после БТ с аппликаторами ^{106}Ru по сравнению с пациентами, которые получали БТ с изотопами ^{125}I . В COMS-исследовании оценено лечение 650 пациентов, которым проведена БТ с ^{125}I . Зарегистрированы следующие осложнения: макулярные микроаневризмы (75,6%), макулярное просачивание контрастного вещества по ангиографической картине (75,1%) и гиперфлуоресценция диска зрительного нерва (62,8%). Среднее число изменений на глазном дне значительно увеличивалось с периодом наблюдения максимум до 7 признаков за 8 лет. Неоваскуляризация ДЗН через 5 лет составила 5,2%, оптикопатия – 27,4%. Прогностическими факторами для распространенных и тяжелых изменений заднего полюса явились диабет, локализация опухоли вблизи как зрительного нерва, так и зоны макулы (а это аваскулярная зона), большая доза лучевой нагрузки на макулу и ДЗН. Количество и степень выраженности ретинопатии и оптикопатии после БТ с изотопами ^{125}I увеличились через 8 лет наблюдения. Полученные авторами результаты подтверждают, что диабет, локализация опухоли вблизи как ДЗН, так и зоны макулы и большая доза лучевой нагрузки на макулу и ДЗН относятся к факторам, которые в дополнение к лучевой терапии могут способствовать патологическим изменениям в заднем полюсе глаза.

Miguel D. et al. проанализировали лечение 243 пациентов с МХ с использованием БТ ^{125}I [6]. При медиане наблюдения в 73,9 месяца через 3 и 5 лет ретинопатия развилась у 59% и 48% соответственно; у 71% и 55% – катаракта; у 63% и 57% – отслойка сетчатки; у 88% и 79% – оптикопатия; у 87% и 83%, – кровоизлияние в стекловидное тело; у 92% и 89% – неоваскулярная глаукома. Авторы делают вывод о том, что размеры и локализация опухоли и БТ способствуют вторичным изменениям в оболочках глаза. Необходимо повышать клиническую оптимизацию радиобиологических доз, доставляемых к опухоли и окружающим нормальным структурам глаза.

Finger P.T. et al. сообщили о 66 пациентах с МХ, получавших БТ [14]. Лучевая ретинопатия развилась у 50 пациентов, при этом для регрессии 45 из них были подвергнуты лазерной фотокоагуляции клинически выраженной лучевой ретинопатии. Консервативная терапия проведена 16 пациентам, у которых был высокий риск развития ретинопатии. Авторы отмечают, что лучевая ретинопатия проявляется в среднем через 26 месяцев после БТ. Лазерная фотокоагуляция позволила улучшить регрессию лучевой ретинопатии у 29 (64,4%) из 45 пациентов.

До клинических проявлений ретинопатии лазерная коагуляция проведена 16 пациентам. Радиационная макулопатия развилась у 1 пациента и у 2 – ретинопатия без макулопатии, в связи с чем проведена дополнительная лазерная фотокоагуляция, позволившая регрессировать лучевую ретинопатию. Авторы констатируют, что раннее лечение лучевой ретинопатии представляется более эффективным.

Tarmann L. et al. проанализировали лечение 143 пациентов с МХ после БТ (^{106}Ru) [4]. Медиана наблюдения 37,9 месяца. Риск возникновения постлучевой ретинопатии в заднем полюсе глаза через 12, 24 и 48 месяцев после лечения составил 3,1%, 6,7% и 18,3%; у 18,3%, 27,1% и 42,6% – постлучевая макулопатия, у 16,5%, 21,0% и 32,8% – оптикопатия соответственно. Риск развития отслойки сетчатки после лечения составил 14,7%, 14,7% и 17,4% в 12, 24 и 48 месяцев соответственно. Кровоизлияние в стекловидное тело, возникшее после лечения, составило 6,2%, 8,1% и 12,7%, а развитие вторичной неоваскуляризации – 15,4%, 17,4% и 19,0%. У одного пациента наблюдался некроз склеры.

По литературным данным, основными осложнениями, развивающимися в оболочках глазного яблока после лучевой терапии МХ, являются ретинопатия и/или оптикоретинопатия, и, по данным ряда авторов, составляют от 68,5% до 75% за период наблюдения 10 лет [7, 12]. Таким образом, дать сравнительную оценку осложнений, учитывая разные критерии и периоды наблюдения пациентов, затруднительно [7, 9, 12, 15].

Постлучевая ретинопатия впоследствии приводит к снижению остроты зрения, вплоть до полной ее потери, и даже к потере органа. Размер, локализация опухоли, степень пигментации, доза лучевой нагрузки и сопутствующая патология (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) влияют на частоту развития осложнений [13, 14].

По нашим данным, после проведенной БТ зарегистрировано 79 (20,6%) пациентов с осложнениями. Из них постлучевая ретинопатия, включая макулопатию и оптикопатию, развилась у 40 (10,4%) пациентов; вторичная глаукома – у 12 (3,1%); токсический увеит – у 4 (1,1%); локальная отслойка сетчатки – у 11 (2,9%); кровоизлияние в стекловидное тело – у 12 (3,1%). У 28 пациентов постлучевая ретинопатия развилась в течение 1 года после лечения, на 2-м году наблюдения – у 5 пациентов, на 3-м году – у 5 пациентов. В нашем исследовании количество осложнений статистически значимо увеличивалось с увеличением размеров опухоли. Также частота осложнений была выше при локализации заднего края опухоли у ДЗН ($p=0,034$).

Профилактика осложнений после лучевой терапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза играет важную роль. При проведении профилактических мероприятий этим пациентам выраженность постлучевых осложнений на фоне терапии глюкокортикоидными лекарственными средствами статистически меньше по сравнению с пациентами, которые были пролечены без применения ОЛК ($p=0,009$). Учитывая результаты анализа ретроспективных данных, необходимо проведение проспективных исследований, направленных на анализ ОЛК как возможного компонента предварительной ретиальной лазерной коагуляции в профилактике постлучевых осложнений в сетчатке и сосудистой оболочке глаза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота постлучевых осложнений возрастает с увеличением размеров опухоли. Перед началом специального лечения пациентам с меланомой сосудистой оболочки глаза при применении ограничительной лазеркоагуляции значительно снижается частота развития ретинопатии, требующей панретинальной лазерной коагуляции сетчатки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Primary C.L. Shields transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 256 consecutive cases. Outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002;109(2):225–234. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00902-2.
2. Browne A.W. Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. *Brachytherapy*. 2015;14(5):718–25. doi: 10.1016/j.brachy.2015.04.010.
3. Jmor F. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2017;20:175–181. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.018.
4. Tarmann L. Tumor parameters predict the risk of side effects after ruthenium-106 plaque brachytherapy of uveal melanomas. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183833. doi: 10.1371/journal.pone.0183833.
5. I-125 brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic abnormalities: The Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 30 / HC Boldt. *Ophthalmology*. 2009;116(1):106–115.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.013.
6. Miguel D. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(4):347–359. doi: 10.5114/jcb.2018.77955.
7. Sagoo M.S. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):697–702. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111.
8. Filev F.S., Mirshahi A. Intravitreal therapy combining dexamethasone and bevacizumab in treating radiation retinopathy and opticopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(3):319–322. doi: 10.1055/a-0735-9865.
9. Rose K. Retinal perfusion changes in radiation retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):e727–e731. doi: 10.1111/aos.13797.
10. Brovkina A.F., Borisova Z.L. Optimization for transpupillary thermotherapy for choroid melanomas. *Vestnik ophthalmologii*. 2010;126(4):48–52.
11. Stoffelns B.M. Tumor regression in malignant choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy (TTT) versus ruthenium brachytherapy and sandwich therapy – a comparative analysis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010;227(4):262–8. doi: 10.1055/s-0029-1245224.
12. Brovkina A.F., Khionidi Ya.N. Late complications of brachytherapy for choroid melanomas and the potential for their prevention. *Vestnik ophthalmologii*. 2018;134(1):4–11.
13. Caminal J.M. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2016;30(6):833–42. doi: 10.1038/eye.2016.49.
14. Finger P.T., Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):730–8. doi: 10.1136/bjo.2004.052159.
15. Mashayekhi A. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015;122(3): 600–609. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.029.

Подана/Submitted: 28.01.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: larisana@mail.ru