



Предикторы возникновения макулярного отека после брахитерапии у пациентов с увеальной меланомой

В.А. Яровая, Е.О. Малакшинова, А.С. Алексеев, Д.П. Володин, А.А. Яровой

Адрес для переписки: Екатерина Олеговна Малакшинова, ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Для цитирования: Яровая В.А., Малакшинова Е.О., Алексеев А.С. и др. Предикторы возникновения макулярного отека после брахитерапии у пациентов с увеальной меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-26-30

Цель – установить на основании статистического анализа достоверные факторы риска (предикторы) развития макулярного отека (МО) у пациентов с увеальной меланомой (УМ) после брахитерапии (БТ).

Материал и методы. Проанализированы данные 292 пациентов (96 (33%) мужчин, 196 (67%) женщин; 292 глаза), пролеченных методом БТ в период 2018–2023 гг. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Средний возраст пациентов составил 56 (25–89) лет. Максимальная высота УМ до проведения БТ варьировалась от 1,32 до 10,83 мм (средняя – 4,6 мм), протяженность – от 4,19 до 17,40 мм (средняя – 10,8 мм).

Результаты. При анализе предикторов развития МО методом Каплана – Мейера установлено следующее. Локализация УМ в верхнем и внутреннем сегментах ($p = 0,0249$), парамаккулярное расположение УМ ($p = 0,0378$), высота опухолевого очага более 3,5 мм ($p = 0,0003$), протяженность опухоли свыше 11,1 мм ($p = 0,0015$), доза облучения на склере более 527 Гр ($p < 0,0001$), активность офтальмоаппликатора более 812 сГр/ч ($p = 0,015$), диаметр офтальмоаппликатора более 15 мм ($p = 0,0004$) ассоциируются с высокой вероятностью развития МО после лучевой терапии у пациентов с УМ.

Заключение. Лучевая макулопатия является предсказуемым осложнением лучевой терапии УМ, негативно влияющим на исход зрительных функций. Выявлены не только достоверные факторы риска развития МО, но и их точные количественные параметры. Это позволит в дальнейшем разработать алгоритм ведения таких пациентов.

Ключевые слова: увеальная меланома, лучевая ретинопатия, макулярный отек, факторы риска развития макулярного отека, предикторы макулярного отека

Введение

Различия в выживаемости после энуклеации и применения органосохраняющего лечения у пациентов с увеальной меланомой (УМ) отсутствуют, что делает второй метод наиболее предпочтительным [1]. Основным органосохраняющим методом лечения УМ является лучевая терапия (ЛТ), включающая брахитерапию (БТ), протонотерапию и стереотаксическую радиохирургию — гамма-нож и кибер-нож [2].

Макулярный отек (МО) лучевого генеза считается наиболее частой причиной снижения зрения у пациентов с УМ. МО характеризуется эндотелиальными изменениями сосудов сетчатки, опосредованными ионизирующим излучением [3]. МО – закономерное осложнение лечения УМ после ЛТ, снижающее ка-

чество жизни пациентов [4]. Тем не менее МО возникает далеко не у всех пациентов, перенесших ЛТ. По данным зарубежных авторов, на развитие МО влияют различные факторы: пол, возраст, наличие соматической патологии, в частности сахарный диабет (СД), размеры и локализация опухоли, доза облучения на склере и вершину опухоли, дополнительное лечение УМ в виде транспупиллярной термотерапии (ТТТ) [5–7].

Необходимо отметить, что работы, посвященные определению предикторов возникновения МО у пациентов с УМ, в России отсутствуют.

Цель – установить на основании статистического анализа достоверные факторы риска (предикторы) развития МО у пациентов с УМ после БТ.



Материал и методы

Проанализированы данные 292 пациентов (96 (33%) мужчин, 196 (67%) женщин; 292 глаза), пролеченных методом БТ в период с 2018 по 2023 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Средний возраст пациентов составил 56 (25–89) лет. Максимальная высота УМ до проведения БТ варьировалась от 1,32 до 10,83 мм (средняя – 4,6 мм), протяженность – от 4,19 до 17,4 мм (средняя – 10,8 мм). Вторичная отслойка сетчатки (ВОС) имела место в 178 (60%) случаях, а ее средняя высота до проведения БТ составляла 1,8 мм (0,1–7,2 мм). Юкстапапиллярная локализация опухоли наблюдалась в 29 (10%) случаях. В 204 (70%) случаях в процесс была вовлечена наружная полусфера глазного яблока. Распределение опухолей по локализации представлено на рис. 1. Основная характеристика используемых офтальмоаппликаторов (ОА) с Ru-106 приведена в табл. 1. Средняя поглощенная доза на склере при БТ составила 1076 Гр (281–1872 Гр), на вершину – 150 Гр (100–200 Гр). Средняя активность ОА – 1134 сГр/ч (535–2214 сГр/ч).

Средняя максимальная корригируемая острота зрения до лечения составляла 0,7 (0,002–1,2).

Основная характеристика пациентов и анализируемых факторов возникновения МО представлена в табл. 2.

Для дальнейшего статистического анализа были отобраны следующие факторы риска развития МО: пол и возраст пациентов (на момент лечения), высота и протяженность УМ, высота ВОС, локализация УМ по сегментам (верхний, наружный, нижний, внутренний), юкстапапиллярное и парамакулярное расположение опухоли, вовлечение в процесс цилиарного тела, доза облучения на склере и вершину, активность и диаметр ОА, проведение дополнительной ТТТ, наличие СД.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ MedCalc и Microsoft Office Excel. Однофакторный анализ включал ROC-анализ и анализ методом Каплана – Мейера, многофакторный – метод пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

После лечения МО развился в 148 (51%) случаях, в 144 (49%) случаях МО не диагностирован. Средний срок развития МО после ЛТ составил 13 месяцев (от одного до 104).

Для определения точки *cut-off* для количественных факторов (возраст пациентов, высота и протяженность УМ, высота ВОС, доза на склере и вершину, активность и диаметр ОА) был проведен ROC-анализ. По результатам ROC-анализа при оценке влияния факторов риска определены статистически значимые критерии: возраст пациентов менее 54 лет ($p < 0,001$; AUC 0,649), высота УМ более 3,5 мм ($p < 0,001$; AUC 0,645), протяженность опухоли более 11,1 мм ($p < 0,001$; AUC 0,651), ВОС более 0,7 мм ($p = 0,009$; AUC 0,609), доза на склере более 527 Гр ($p < 0,001$;

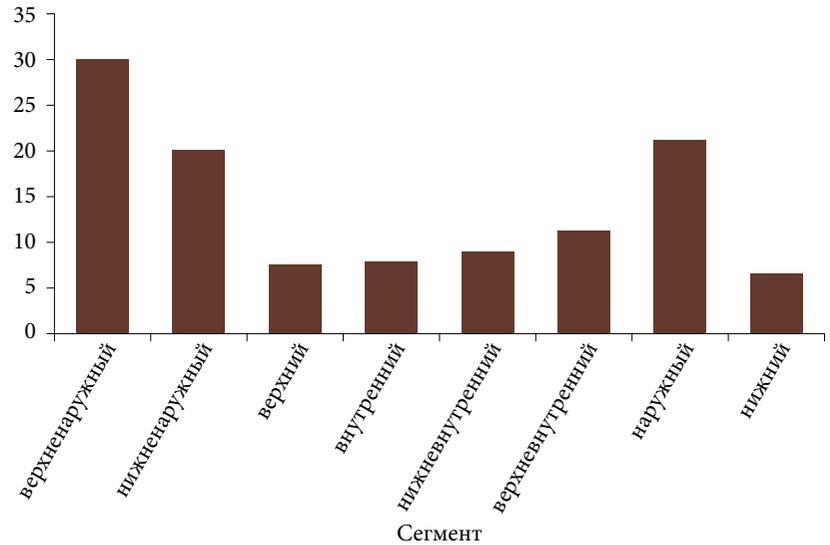


Рис. 1. Локализация увеальной меланомы

Таблица 1. Основная характеристика используемых офтальмоаппликаторов

Тип ОА	Диаметр ОА, мм	Диаметр активной зоны, мм
ССХ	11,5	10,0
ССА	15,5	14,0
ССВ	20,2	18,7
Р3	17,0	15,0
Р4	17,0	15,0
Р5	21,0	19,0
Р7	18,0	16,0

Таблица 2. Основная характеристика пациентов и анализируемых факторов возникновения макулярного отека

Фактор	Количество, абс. (%)
Возраст, лет	56 [25–89]
Пол:	
■ мужской	96 (33)
■ женский	196 (67)
Сахарный диабет	1 (0,3)
Размер УМ, мм:	
■ высота	4,6 [1,32–10,83]
■ протяженность	10,8 [4,19–17,4]
Локализация УМ по сегментам:	
■ верхний	18 (6)
■ внутренний	48 (16)
■ нижний	22 (8)
■ наружный	204 (70)
ВОС	1,78 [0,1–7,2]
Доза на склере, Гр	1076 [281–1872]
Доза на вершину, Гр	150 [100–200]
Дополнительная ТТТ	144 (49)
Средняя активность ОА, сГр/ч	1134 [535–2214]
Диаметр ОА, мм	15 [10–19]



■ Верхний сегмент ■ Наружный сегмент ■ Нижний сегмент ■ Внутренний сегмент

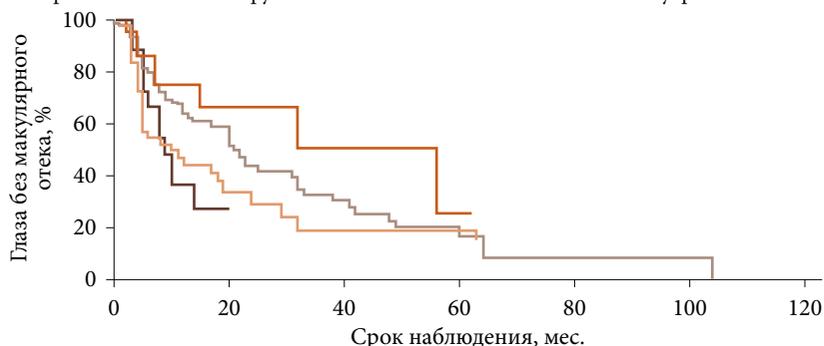


Рис. 2. Связь локализации увеальной меланомы по четырем сегментам с развитием макулярного отека лучевого генеза

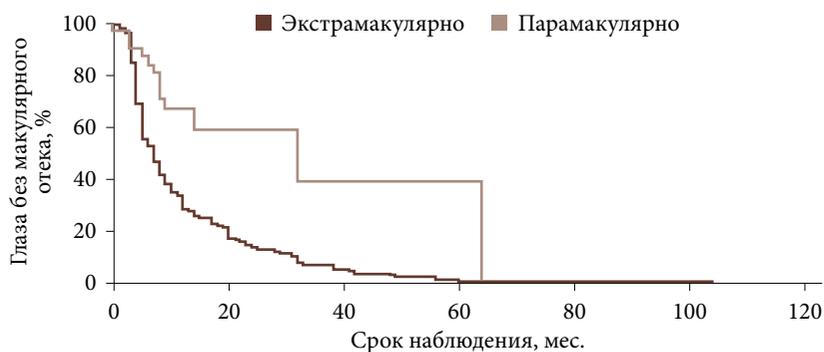


Рис. 3. Связь парамакулярного расположения увеальной меланомы с развитием макулярного отека лучевого генеза

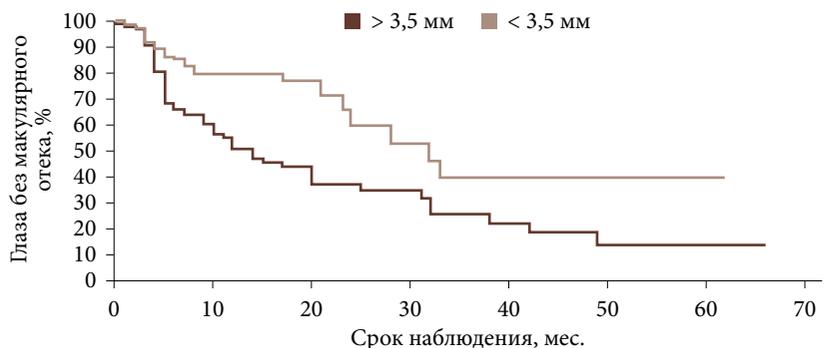


Рис. 4. Связь высоты увеальной меланомы с развитием макулярного отека лучевого генеза

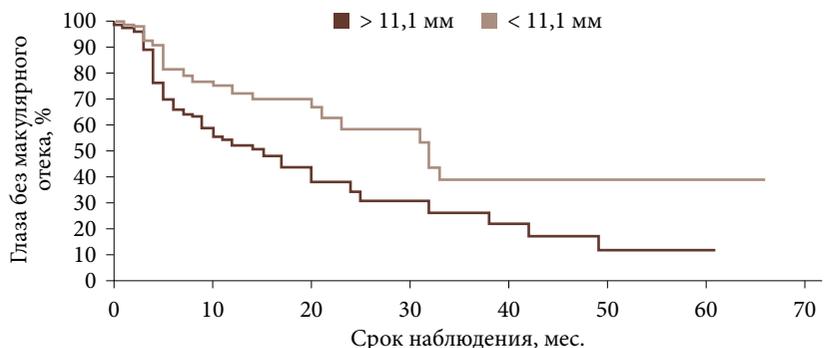


Рис. 5. Связь протяженности увеальной меланомы с развитием макулярного отека лучевого генеза

AUC 0,712), активность ОА более 812 сГр/ч ($p = 0,002$; AUC 0,585), диаметр ОА более 15 мм ($p < 0,001$; AUC 0,655). В то же время доза на вершину опухоли не оказывала достоверного влияния на развитие МО ($p = 0,386$; AUC 0,542).

При анализе предикторов развития МО методом Каплана – Мейера установлено следующее. Локализация УМ в верхнем и внутреннем сегментах ($p = 0,0249$) (рис. 2.), парамакулярное расположение УМ ($p = 0,0378$) (рис. 3), высота опухолевого очага более 3,5 мм ($p = 0,0003$) (рис. 4), протяженность опухоли более 11,1 мм ($p = 0,0015$) (рис. 5), доза на склеру более 527 Гр ($p < 0,0001$) (рис. 6), активность ОА более 812 сГр/ч ($p = 0,015$) (рис. 7), диаметр ОА более 15 мм ($p = 0,0004$) (рис. 8) с высокой степенью достоверности ассоциируются с развитием постлучевого МО. В то же время возраст пациентов ($p = 0,2519$), пол ($p = 0,068$), высота ВОС ($p = 0,2569$), вовлечение в процесс цилиарного тела ($p = 0,1561$), юкстапапиллярная локализация УМ ($p = 0,0877$), наличие СД ($p = 0,4325$) достоверно не влияют на развитие МО.

Согласно данным многофакторного анализа, проведенного методом пропорциональных рисков Кокса, единственным достоверным фактором риска развития лучевого МО является парамакулярная локализация УМ ($p = 0,0002$).

Однофакторный и многофакторный анализ предикторов развития МО представлен в табл. 3. Средний срок наблюдения – 15 месяцев (от одного до 104).

Обсуждение

Лучевая терапия зарекомендовала себя как высокоэффективный метод достижения локального контроля над опухолью. Тем не менее ионизирующее излучение сопряжено с развитием осложнений, которые могут не только снижать остроту зрения, но и приводить к вторичной энуклеации. В связи с этим изучение предикторов развития лучевых осложнений крайне актуально и может помочь в разработке новых методов профилактики и лечения осложнений после ЛТ УМ.

Показано, что риск развития лучевых осложнений и степень снижения остроты зрения после ЛТ связаны с возрастом пациентов, размером (высотой и протяженностью) опухоли, ее локализацией, расстоянием до макулы и диска зрительного нерва, дозой облучения и наличием различных общесоматических заболеваний [5–7].

По данным N. Horgan и соавт., развитие видимого при выполнении оптической когерентной томографии (ОКТ) достоверно связано с максимальной толщиной ($p = 0,0016$) и протяженностью опухоли ($p < 0,0001$), дозой облучения и мощностью дозы в основании очага ($p = 0,0315$ и $p = 0,0204$ соответственно) [7].

C.L. Shields и соавт. предложили нанограмму, согласно которой учитываются факторы, максимально влияющие на прогнозирование изменений остроты зрения после ЛТ УМ. Речь идет об изначальной



остроте зрения 0,6 или менее (100 баллов), диаметре основания опухоли более 11 мм (80 баллов), мощности дозы облучения на вершину опухоли более 164 Гр (78 баллов), высоте опухоли более 4 мм (76 баллов), инсулинозависимом диабете 2-го типа (75 баллов) и аномальном фовеолярном статусе на ОКТ (72 балла). При 56 баллах риск снижения остроты зрения через два и четыре года увеличивается с 6 до 14%, при 496 баллах – с 88 до 99% [8].

L. Tagliaferri и соавт. в исследовании, посвященном оценке номограммы для прогноза лучевой макулопатии у пациентов с УМ после проведения БТ Ru-106, выявили, что статистически достоверными факторами развития МО являются ВОС ($p = 0,01$), наличие СД ($p = 0,02$), высота УМ ($p = 0,03$), расстояние до фовеа ($p < 0,01$), доза облучения на фовеа ($p < 0,01$) и на зрительный нерв (ЗН) ($p < 0,01$), расстояние до ЗН ($p < 0,01$), расстояние до хрусталика ($p < 0,01$) [6]. Номограмма исследователей включала такие показатели, как объем опухоли, расстояние до фовеа, наличие СД. Шкала оценки предусматривала от 0 до 160 очков, где 50 очков соответствуют риску развития МО 0,1, а 130 очков – 0,9. Представленные факторы риска коррелируют с данными нашего исследования в отношении ВОС и высоты опухолевого очага. Расстояние до фовеа и ЗН, доза на ЗН в рамках нашего исследования не оценивались.

I. Seibel и соавт. определили факторы риска развития лучевой ретинопатии после протонотерапии [10]. Из 1127 участников исследования с УМ у 163 развилась МО лучевого генеза. При многофакторном анализе в качестве статистически достоверных факторов развития МО представлены локализация УМ по отношению к фовеа и доза на фовеа ($p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно).

В исследовании L. Tarman и соавт. 143 пациента получили БТ [11]. У 55 (38,5%) из них выявлена макулопатия лучевого генеза. Достоверными факторами риска, влияющими на развитие МО, стали форма УМ ($p = 0,004$), высота УМ ($p = 0,037$), базальный диаметр УМ ($p = 0,049$), протяженность УМ до диска ($p = 0,005$) и до фовеа ($p = 0,002$), отслойка нейроэпителия до лечения ($p < 0,001$). Недостоверным фактором была острота зрения до проведения БТ ($p = 0,056$).

В представленных работах в качестве статистически достоверных факторов риска развития МО часто упоминаются высота и протяженность УМ, доза на основание, ВОС, а также локализация УМ и ее протяженность до критически важных структур. Эти данные схожи с результатами нашего исследования. Но в отличие от нашего исследования в других работах ROC-анализ для определения точки *cut-off* количественных критериев ранее не проводился. Это не позволяет точно прогнозировать возникновение МО в конкретном случае.

Заключение

Лучевая макулопатия – одно из самых частых осложнений ЛТ у пациентов с УМ, существенно влияющих

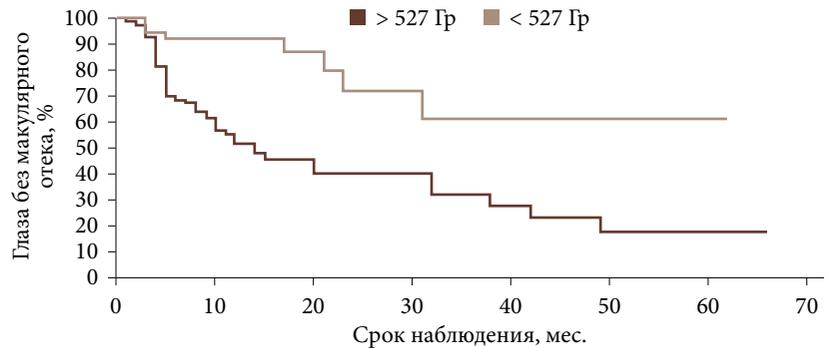


Рис. 6. Связь дозы облучения на склеру с развитием макулярного отека лучевого генеза

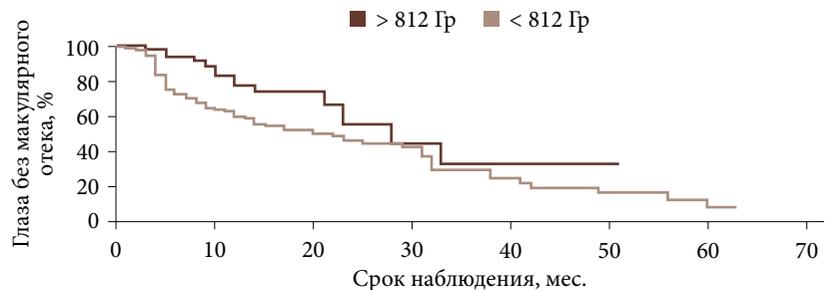


Рис. 7. Связь активности офтальмоаппликатора с развитием макулярного отека лучевого генеза

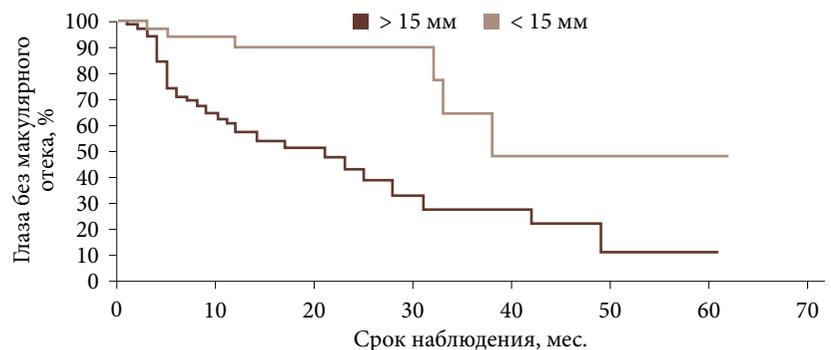


Рис. 8. Связь диаметра офтальмоаппликатора с развитием макулярного отека лучевого генеза

Таблица 3. Факторы риска развития макулярного отека

Показатель	Однофакторный анализ (p-value)	Многофакторный анализ (p-value)
Возраст	0,001	0,4555
Пол	0,068	–
Наличие сахарного диабета	0,4325	–
Локализация УМ по сегментам	0,0249	0,1147
Юкстапапиллярная локализация	0,0877	–
Парамакулярное расположение	0,0001	0,0002
Высота УМ	< 0,0001	0,7763
ВОС	0,264	–
Протяженность УМ	0,0077	0,6101
Вовлечение в процесс цилиарного тела	0,1561	–
Доза на вершину	0,386	–
Доза на склеру	< 0,0001	0,2829
Активность ОА	0,015	0,8887
Диаметр ОА	0,0004	0,0997
Проведение дополнительной ТТТ	0,6798	–



на качество зрения и жизни. Нами выявлены предикторы возникновения МО, дополненные точными количественными критериями. Локализация опухоли относительно макулы – ведущий фактор риска.

Но в целях прогнозирования развития МО, а также разработки новых методов его профилактики и купирования необходима комплексная оценка всех достоверных факторов риска. ☺

Литература

1. Melia B.M., Abramson D.H., Albert D.M., et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001; 108 (2): 348–366.
2. Bianciotto C., Shields C.L., Pirondini C., et al. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2010; 117 (5): 1005–1012.
3. 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.
4. Yang X., Dalvin L.A., Mazloumi M., et al. Impact of uveal melanoma thickness on post-plaque radiotherapy outcomes in the prophylactic anti-vascular endothelial growth factor era in 1131 patients. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 48 (5): 610–623.
5. Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P.; Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149 (4): 608–615.
6. Tagliaferri L., Pagliara M.M., Masciocchi C., et al. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2017; 9 (6): 540–547.
7. Horgan N., Shields C.L., Mashayekhi A., et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2008; 28 (2): 263–273.
8. Shields C.L., Dalvin L.A., Chang M., et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma: comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (2): 136–146.
9. Магарамов Д.А., Яровой А.А., Булгакова Е.С., Костина В.А. 12-летний опыт использования органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с Ru-106+Rh-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии. *Практическая медицина*. 2012; 4 (59).
10. Seibel I., Cordini D., Hager A., et al. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 254 (9): 1787–1792.
11. Tarmann L., Wackernagel W., Ivastinovic D., et al. Tumor parameters predict the risk of side effects after ruthenium-106 plaque brachytherapy of uveal melanomas. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183833.

Predictors for Radiation Maculopathy after Plaque Radiotherapy of Choroidal Melanoma

V.A. Yarovaya, Ye.O. Malakshinova, A.S. Alekseev, D.P. Volodin, A.A. Yarovoy

Interdisciplinary Scientific and Technical Complex 'Eye Microsurgery' named after Academician S.N. Fedorov

Contact person: Yekaterina O. Malakshinova, ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Purpose to determine major predictors of radiation maculopathy after plaque radiotherapy of choroidal melanoma.

Material and methods. A retrospective study of 292 patients (292 eyes) that were treated by plaque radiotherapy was performed. Among them, 96 (33%) patients were men, 196 (67%) were women. The average age of patients was 51 ± 15 years (from 17 to 73 years). Tumor thickness varied from 1.32 to 10.83 mm (average – 4.6 mm), tumor basal diameter – from 4.19 to 17.4 mm (average – 10.8 mm).

Results. Multivariate analysis using Kaplan – Meier estimates showed that superior and nasal tumor localization ($p = 0.0249$), paramacular tumor localization ($p = 0.0378$), tumor thickness more than 3,5 mm ($p = 0.0003$), tumor basal diameter more than 11.1 mm ($p = 0.0015$), sclera dose more than 527 Gy ($p < 0.0001$), dose rate more than 812 sGy/h ($p = 0.015$), plaque diameter more than 15 mm ($p = 0.0004$) are associated with higher risk of radiation maculopathy development.

Conclusion. Radiation maculopathy is a predictable complication following plaque radiotherapy of choroidal melanoma, which has negative effects on vision of such patients. Our study has shown not only major predictors of radiation maculopathy, but also its quantitative indicators.

Keywords: uveal melanoma, radiation retinopathy, macular edema, risk factors of radiation maculopathy development, predictors of radiation maculopathy