

КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАХИТЕРАПИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В.

Цель исследования. Выявить клинические, структурные и гемодинамические факторы прогноза эффективности брахитерапии увеальной меланомы (УМ). **Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 192 больных увеальной меланомой (УМ) – 121 женщина (63%) и 71 мужчина (37%) в возрасте от 17 до 83 лет. Проминенция УМ составила в среднем $5,4 \pm 1,9$ мм (1,4-9,5) мм, а диаметр основания – $12,9 \pm 2,8$ мм (6,0-20,0) мм. Больным проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование. Высокоразрешающее ультразвуковое сканирование проведено на многофункциональной системе Voluson®730Pro (GE Healthcare, Austria; 12-16 МГц). Всем больным проведено органосохраняющее лечение – брахитерапия (БТ). Расчет БТ осуществляли по индивидуальной схеме с учетом размеров, локализации и физических характеристик офтальмоапликаторов (ОА). Анализ результатов эффективности БТ осуществляли не ранее, чем через 18 месяцев после БТ (к моменту стихания лучевой реакции). Сроки динамического наблюдения после брахитерапии варьировали от 12 до 210 месяцев (медиана – 54,3 месяцев). Статистический анализ проводили в пакетах программы Microsoft Windows®7, IBM SPSS Statistics 23.0.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России.
г. Москва, Россия.

Результаты. Полная резорбция УМ достигнута у 86 больных (44,8%), частичная резорбция – у 86 больных (44,8%), стабилизация процесса – у 6 больных (3,1%), у 14 больных (7,3%) – продолженный рост после БТ. Показано, что у больных с полной резорбцией усредненные значения проминенции оказались ниже по сравнению с частичной резорбцией, стабилизацией и продолженным ростом ($p < 0,05$), значения диаметра основания опухоли во всех группах не различались ($p > 0,05$). Выявлено, что в группе больных с полной резорбцией УМ денситометрические характеристики в области верхушки опухоли (АЗ), а также средние значения по трем показателям, рассчитанным в различных участках УМ (Аср), оказались ниже, чем у больных с частичной резорбцией ($p < 0,05$). Отмечено преобладание куполообразной и неправильной формой УМ у больных с полной резорбцией, грибовидных – при неполной резорбции ($p < 0,05$). Выявлены варианты ангиоархитектоники, наиболее часто ассоциирующие с полной резорбцией опухоли: преимущественное распределение цветовых картограмм (ЦК) потоков в области «краев» опухоли и равномерное распределение ЦК в проекции УМ ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные расширяют представления об особенностях резорбции опухоли после брахитерапии, позволяют прогнозировать эффективность лечения, планировать персонализированный подход и определять дальнейшую тактику ведения больного увеальной меланомой.

Ключевые слова: увеальная меланوما, брахитерапия, эхография, васкуляризация, эффективность лечения, прогноз.

Контактный автор: Амирян Ануш Гамлетовна e-mail: amiryan@yandex.ru

Для цитирования: Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В. Клинико-эхографические факторы прогноза эффективности брахитерапии увеальной меланомы. REJR 2018; 8(1):40-51. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-1-40-51.

Статья получена: 04.03.2018

Статья принята: 23.03.2018

CLINICO-ECOGRAPHIC FACTORS OF PREDICTION OF UVEAL MELANOMA BRACHYTHERAPY EFFICIENCY

Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryanyan A.G., Valskiy V.V.

Purpose. To identify the clinical, structural and hemodynamic factors predicting the effectiveness of brachytherapy of uveal melanoma (UM).

Materials and methods. A total of 192 patients with UM - 121 (63.0%) women and 71 (37.0%) men aged 17 to 83 years were examined and treated. Tumor thickness was an average was 5.4 ± 1.9 mm (1.4-9.5) mm, and the basal diameter - 12.9 ± 2.8 mm (6.0-20.0) mm. The patients underwent complex clinical and instrumental examination. High-resolution ultrasound scanning was performed on a multifunctional system Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Austria) (12-16MHz). All patients underwent organ-preserving treatment-brachytherapy (BT). The calculation of the BT was carried out according to an individual scheme taking into account the size, localization and physical characteristics of the OA. The analysis of the results of the efficacy of BT was carried out not earlier than 18 months after BT (at the time of the abatement of the radiation reaction). The timing of follow-up after BT ranged from 12 to 210 months (median 54.3 months). The statistical analysis was carried out in the packages of Microsoft Windows® 7, IBM SPSS Statistics 23.0:

Results. Complete resorption was achieved in 86 (44.8%) patients, partial resorption in 86 (44.8%) patients, stabilization of the process - in 6 (3.1%) and in 14 (7.3%) patients - continued growth after BT. It was shown that in patients with complete resorption the average of prominence were lower in comparison with partial resorption, stabilization and continued growth ($p < 0.05$), the value of the diameter of the tumor base in all groups did not differ ($p > 0.05$). It was found that in the group of patients with complete resorption, the densitometric characteristics in the apex of the tumor (A3), as well as the average for the three parameters calculated in different parts of the UM (Ame), were lower than in patients with partial resorption ($p < 0.05$). The predominance of domed and irregular forms of UM in patients with complete resorption was noted, and mushroom-shaped - with incomplete resorption ($p < 0.05$). The variants of angioarchitectonics most often associated with complete tumor resorption were revealed: preferential distribution of color codes (CC) of flows in the region of the "edges" of the tumor and uniform distribution of the CC in the projection of the UM ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained data expand the notion of tumor resorption after BT, allows to predict the effectiveness of treatment, to plan a personalized approach and to determine the further tactics of managing a patient with UM.

Keywords: uveal melanoma, brachytherapy, treatment effectiveness, echography, vascularization, prognosis.

Corresponding author: Amiryman A.G., e-mail: amiryman@yandex.ru

For citation: Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryman A.G., Valskiy V.V. Clinico - ecographic factors of prediction of uveal melanoma brachytherapy efficiency. REJR 2018; 8(1):40-51. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-1-40-51.

Received: 04.03.2018

Accepted: 23.03.2018

Увеальная меланома (УМ) – первичная злокачественная внутриглазная опухоль с плохим витальным прогнозом. Частота ее по обращаемости составляет в среднем 6-8 человек на 1 млн. взрослого населения в год [1-3]. Лечение УМ является непросто задачей и включает два основных направления – ликвидационный и органосохраняющий. Ликвидационные методы лечения – энуклеация (в далеко зашедших случаях – экзентерация орбиты) по-прежнему являются приоритетом больших и запущенных вариантов увеальной меланомы.

На протяжении многих десятилетий с успехом используется ряд органосохраняющих

методов лечения, которые позволяют локально разрушить опухоль, сохранить больному глаз как орган, а в некоторых случаях – и зрение [4-6]. Лучевая терапия является основным локальным методом лечения увеальной меланомы и представлена брахитерапией, облучением узким медицинским протонным пучком и стереотаксической радиохирургией. Выбор метода лечения больных УМ определяется рядом факторов. Из параметров опухоли ключевыми являются ее размеры и распространенность, локализация, наличие или отсутствие сопутствующих осложнений (например, гемофтальма, экстрабульбарного роста, вторичной глаукомы и др.). Нередко выбор метода лечения определяется индивиду-

Moscow Helmholtz
Research Institute of Eye
Diseases.
Moscow, Russia.

альными особенностями пациента – его возрастом, общесоматическим состоянием, интеллектом, социальным статусом и т.д.

Из всех видов локального разрушения опухоли брахитерапия (БТ) – контактное облучение глаза с применением радиоактивных офтальмоаппликаторов (ОА) на протяжении многих десятилетий заслуженно считается «золотым стандартом» в схеме ведения больных с внутриглазными опухолями. Эффективность брахитерапии увеальной меланомы доказана многочисленными исследователями и на сегодняшний день не вызывает никакого сомнения [7-10]. В то же время, прогнозировать эффективность локального лечения УМ является сложной, а порой невозможной задачей. Поиск факторов и их комбинаций, влияющих на эффективность локального лечения, является актуальной проблемой, решение которых позволит оптимизировать тактику ведения и разработать персонализированный подход к лечению больных данного профиля.

Целью настоящего исследования явилось выявление клинических, структурных и гемодинамических факторов прогноза эффективности брахитерапии увеальной меланомы.

Материалы и методы.

За 2009-2013 годы обследовано и пролечено 192 больных увеальной меланомой, 121 женщина (63%) и 71 мужчина (37%) в возрасте от 17 до 83 лет. Поражение правого глаза у 91 больного (47,4%), левого глаза – у 101 больного (52,6%). Всем больным проведено комплексное офтальмологическое обследование. Проминенция увеальной меланомы до лечения составила в среднем $5,4 \pm 1,9$ мм (1,4-9,5) мм, а диаметр основания – $12,9 \pm 2,8$ мм (6,0-20,0) мм (табл. №1).

Ранжирование больных проводили с учетом уровня проминенции УМ, что позволило выделить следующие группы: I группа ($h \leq 3,0$ мм) – 21 больной, II (h 3,1-6,0 мм) – 101 больной, III (h 6,1-9,0 мм) – 62 больных, IV (h 9,1-9,5 мм) – 8 больных. Таким образом, у 70 больных (36,4%) опухоль была представлена большими размерами ($>6,0$ мм). В подавляющем большинстве случаев опухоль локализовалась в хориоиде – 175 больных (91,1%), цилиохориоидальная локализация определена лишь у 17 больных (8,9%). По форме куполообразная увеальная меланома наблюдалась у 121 больного (63,0%), грибовидные – у 57 больных (29,7%) и неправильной формы – у 14 больных (7,3%).

Высокоразрешающее ультразвуковое исследование проведено на многофункциональной системе Voluson®730Pro (GE Healthcare, Austria) с использованием датчика линейного формата с частотой сканирования 12-16 МГц. Оценивали размеры, локализацию, денситометрические характеристики опухоли в трех ее

участках: (A1) – основание опухоли, (A2) – центральная часть опухоли, (A3) – вершущка опухоли и (Acp) – усредненное значение по всем трем показателям (A1, A2, A3); в режиме цветового доплеровского картирования по плотности распределения цветовых картограмм потоком определяли а-, гипо- и гипervasкулярные опухоли и их ангиоархитектонику, доплеровские характеристики кровотока в собственных сосудах опухоли исследовали в режиме спектрального доплеровского анализа потоков.

Органосохраняющее лечение – брахитерапию проводили с использованием отечественных $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ радиоактивных офтальмоаппликаторов (ОА) (г. Обнинск, Россия) (рис. 1).

Расчет брахитерапии (БТ) осуществляли по индивидуальной схеме с учетом размеров, локализации и физических характеристик ОА, составив в среднем 143 Гр на вершущку опухоли и 1137,6 Гр на поверхность склеры. При больших увеальных меланом (при $h > 6,0$ мм) БТ проводилась как попытка органосохраняющего лечения при условии отказа больного от предложенной энуклеации. Локальное лечение больных проводили только после полного обследования по органам для исключения отдаленных метастазов, при условии отсутствия метастатической болезни.

Сроки динамического наблюдения после брахитерапии варьировали от 12 до 210 месяцев (медиана – 54,3 месяцев).

Оценку эффективности локального лечения увеальной меланомы проводили на основании данных клинической картины и по модифицированным критериям RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors), учитывая степень уменьшения (сокращения) проминенции УМ после БТ [11]. Основываясь на данных критериях, определяли полный (плоский рубец) и частичный ответ опухоли (уменьшение h более чем на 30%), стабилизацию (уменьшение h опухоли от 20% до 30%) и прогрессирование заболевания (увеличение h опухоли более чем на 20%). Анализ результатов эффективности БТ осуществляли не ранее, чем через 18 месяцев после БТ (к моменту стихания лучевой реакции).

Для обработки все полученные данные после формализации были преобразованы в электронные таблицы в форматах Excel и SPSS (Statistical Package for the Social Science). Статистический анализ проводили в пакетах программы Microsoft Windows®7, IBM SPSS Statistics 23.0: для подтверждения нормальности распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова; для сравнения параметров и оценки достоверных различий – Т-критерий (t) и критерий Манна-Уитни (U); для сравнения более двух групп – дисперсионный анализ

(ANOVA); для выявления отличий по определенному признаку – критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (F); для исследования взаимосвязей между признаками с категориальной шкалой – ранговая корреляция Спирмена (r); для определения влияния независимых переменных на зависимую и прогнозирования значения зависимой переменной – логистический регрессионный анализ; для определения вероятности развития события в процессе наблюдения – метод оценок Каплана-Мейера.

Результаты исследования.

Анализ результатов брахитерапии показал, что полной резорбции опухоли удалось достичь у 86 больных (44,8%), частичной резорбции – у 86 больных (44,8%), стабилизации процесса – у 6 (3,1%), у 14 больных (7,3%) зафиксирован продолженный рост опухоли после БТ. Таким образом, полная резорбция опухоли (с формированием на глазном дне плоского хориоретинального рубца) и частичная резорбция (сокращение размеров более чем на 30%) к моменту стихания лучевой реакции встречались практически одинаково часто.

Клиническая картина полной резорбции опухоли заключалась в формировании на глазном дне плоского хориоретинального рубца, при частичной резорбции – офтальмоскопическая картина заключалась в определении остаточной проминирующей ткани, окруженной хориоретинальным рубцом (рис. 2 а, б).

Таким образом, как демонстрирует таблица №1, больные с различным исходом локального лечения не демонстрировали возрастных и половых различий ($p > 0,05$). Сравнительный анализ базовых характеристик опухоли у больных различным локальным эффектом после БТ показал, что имелись различия в базовых усредненных значениях проминенции опухоли ($F=11,948$, $p < 0,0001$) (табл. №1). Применение апостериорного критерия Бонферрони выявило, что данные различия оказались статистически значимы при сравнении групп больных с полной резорбцией опухоли с группами больных с частичной резорбцией ($p < 0,0001$), со стабилизацией процесса ($p=0,013$) и продолженным ростом ($p=0,048$). В остальных случаях различия оказались не значимыми ($p > 0,05$). Усредненные значения диаметра основания УМ в группах с различной локальной эффективностью после БТ также не продемонстрировали сторонних различий ($p > 0,05$). Не удалось выявить также роли анатомической локализации (хориоидальная или цилиохориоидальная), а также меридиана локализации (квадрант локализации) опухоли на эффективность БТ ($p > 0,05$).

Определенный интерес вызывает исследование групп больных с полной и частичной резорбцией опухоли. Известно, что расчет и планирование брахитерапии осуществляется, осно-

вываясь на метрические характеристики опухоли (h, d основания). При этом терапевтический эффект у различных больных может отличаться. Так, в группе больных с частичной резорбцией усредненные значения проминенции опухоли до БТ оказались выше, чем у больных с полной резорбцией опухоли и составили $6,1 \pm 1,7$ мм и $4,6 \pm 1,8$ мм соответственно ($t=5,583$, $p < 0,0001$) (табл. №1). Из рисунка 4 а следует, что в группе больных с полной резорбцией увеальной меланомы преобладали опухоли малых (h до 3,0 мм) и средних (h от 3,1 до 6,0 мм) размеров и составили 19,8% (при полной резорбции УМ) против 3,4% (при частичной резорбции УМ) и 58,1% (при полной резорбции УМ) против 47,1% (при частичной резорбции УМ) соответственно. В то же время, в группе больных с частичной резорбцией преобладали больные с большими размерами опухоли ($\chi^2=22,471$, $p < 0,0001$). Тем не менее, необходимо обратить внимание на тот факт, что 22,09% полных резорбций приходится на долю опухолей больших размеров (h 6,1-9,0 мм). Таким образом, проминенция является одним из важных, но не единственным фактором, влияющим на степень резорбции опухоли после брахитерапии.

Анализ структурных характеристик увеальных меланом, основанный на оценке денситометрических показателей, также показал некоторые различия у больных с различным терапевтическим исходом. Выявлено, что в группе больных с полной резорбцией УМ денситометрические характеристики в области верхушки опухоли (A3), а также средние значения по трем показателям, рассчитанным в различных участках УМ (Acp), оказались ниже, чем у больных с частичной резорбцией (для A3, $U=2187,5$, $p=0,014$; для Acp, $U=2375,5$, $p=0,033$). В остальных случаях межгрупповые сравнения денситометрических характеристик не продемонстрировали различий ($p > 0,05$) (табл. №1).

По эхографической форме нами выделены куполообразные ($n=121$, 63%), грибовидные ($n=57$, 29,7%) и опухоли неправильной формы ($n=14$, 7,3%) (рис. 3).

Анализ регрессии увеальных меланом после брахитерапии показал, что в группе больных с полной резорбцией опухоли преобладали лица с куполообразной (65 против 49 больных) и неправильной (9 против 2 больных) формой УМ, в то время как в группе больных с частичной резорбцией, наоборот, преобладали больные с грибовидной УМ (35 против 12 больных) ($\chi^2=17,661$, $p < 0,0001$) (рис. 4). При этом необходимо также отметить, что имелись различия в базовых усредненных значениях проминенции при данных эхографических вариантах опухоли: при куполообразных – $4,9 \pm 1,6$ мм, грибовидных $6,8 \pm 1,6$ мм и при неправильной форме – $3,9 \pm 1,8$ мм ($F=32,693$, $p < 0,0001$) (табл. №2).



Рис. 1 (Fig. 1)

Рис.1. Фотография.

Набор $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ офтальмоаппликаторов для брахитерапии (Физико-Энергетический институт Государственного научного центра Российской Федерации, г. Обнинск).

Fig. 1. Photo.

The set of $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ ophthalmic applicator for brachytherapy (Institute for Physics and Power Engineering, Obninsk).

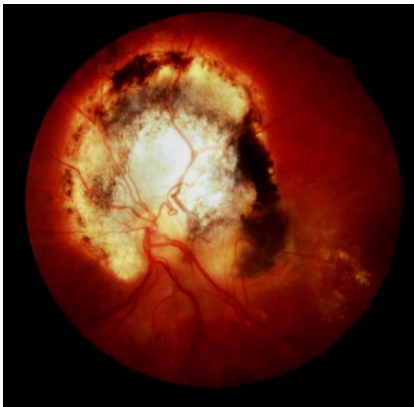


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

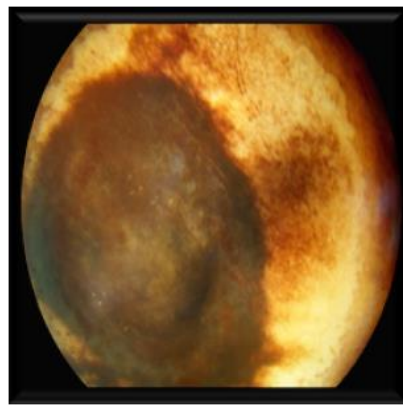


Рис. 2 б (Fig. 2 в)

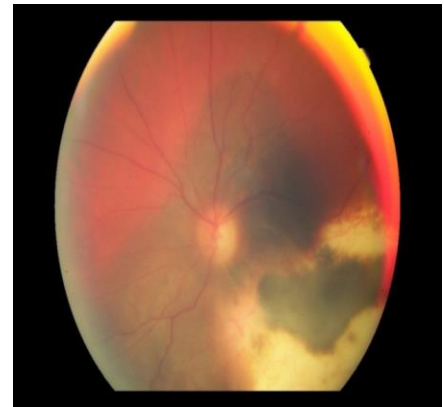


Рис. 2 в (Fig. 2 с)

Рис. 2. Фотографии. Офтальмоскопическая картина меланомы хориоидеи после брахитерапии.

а – Полная резорбция опухоли. Определяется плоский хориоретинальный рубец.

б – Частичная резорбция опухоли. На фоне хориоретинального рубца определяется остаточная опухолевая ткань аспидного цвета.

в – Продолженный рост опухоли. Отмечается рост опухоли вокруг диска зрительного нерва.

Fig. 2. Photo. Ophthalmoscopic features of uveal melanoma after brachytherapy.

a – Complete tumor resorption. There is a thin chorioretinal scar.

b – Partial tumor resorption. On the background of chorioretinal scar there is a residual tumor of slate colour.

c – Continued tumor growth. There is a continued tumor growth around the optic nerve.

Однако обращает на себя внимание и то обстоятельство, что при полной и частичной регрессии отмечаются различия в значениях проминенции только у больных с куполообразной УМ, в то время как при грибовидной и УМ неправильной формы размеры опухоли не различались (табл. №2).

Поскольку адекватная васкуляризация является необходимым условием для роста и жизнедеятельности злокачественной опухоли, мы изучили ее роль на характер регрессии увеальной меланомы после брахитерапии. Частота наблюдаемых эхографических типов васкуляризации представлена в таблице №1, из которой следует, что в большинстве случаев УМ были представлены гиперваскулярным вариантом ($n=104$, 54,2%), чем гиповаскулярным ($n=86$, 44,8%).

При этом необходимо отметить, что усредненные значения проминенции у больных с гипо- и гиперваскулярными вариантами демонстрировали схожие значения и статистически не различались, составив $5,4 \pm 1,82$ мм и $5,4 \pm 1,90$ мм соответственно ($p > 0,05$). Проведенная оценка особенностей регрессии опухоли с учетом плотности распределения собственной сосудистой сети позволила выявить, что у больных с гиперваскулярным типом чаще отмечалась полная резорбция опухоли после брахитерапии, чем у больных с гиповаскулярным типом, составив 54,6% против 43,0% соответственно, однако данные различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$) (рис. 3 в). Эхографически аваскулярными оказались опухоли только у двух больных (1%), которые после БТ подверглись полной резорбции (проминенция 1,4 мм и 2,3 мм) (рис. 4 в).

Помимо степени выраженности васкуляризации увеальных меланом (плотности распределения цветовых картограмм потоков), определенный интерес вызывает характер распределения сосудов (цветовых картограмм потоков) (ЦК) в толще опухоли и их роль на динамику регрессии после брахитерапии. В зависимости от распределения сосудов (ЦК) в проекции опухоли нами выделены 7 вариантов васкуляризации увеальных меланом: 1 – распределение ЦК преимущественно в центральной части опухоли, 2 – ближе к ее верхушке, 3 – периферический отдел («края») опухоли, 4 – равномерное распределение сосудов по всей толщине опухоли, 5 – основание и центральная часть опухоли, 6 – центральная часть и периферический отдел опухоли, 7 – основание опухоли. Анализ результатов брахитерапии с учетом данного фактора показал, что полная резорбция увеальной меланомы чаще наблюдалась у больных с преимущественным распределением сосудов по периферии образования (тип 3) и при равномерном распределении по всей толщине опухоли (тип 4),

в то время как при частичной резорбции УМ преобладали УМ с распределением собственных сосудов ближе к верхушке опухоли (тип 2), в области основания (тип 1), а также в области основания и центральной части опухоли (тип 5) ($\chi^2=14,887$, $p=0,037$) (рис. 5).

Анализ доплеровских характеристик кровотока, как линейных скоростных показателей кровотока (V_{ps} , V_{ed} , $TAMX$), так и индексов периферического сопротивления (RI , PI), не продемонстрировали значимых различий у больных в зависимости от степени эффективности БТ ($p > 0,05$).

Нами установлены корреляционные связи между размерными группами опухоли (проминенцией) с ангиоархитектоникой ($r=0,324$, $p < 0,0001$) и эхографической формой опухоли ($r=0,259$, $p=0,001$). Выявленные корреляционные связи демонстрируют тот факт, что данные критерии тесно связаны между собой и изменение одних приводит к ожидаемому изменению других, и свидетельствует о единой функциональной системе опухоли.

Для прогнозирования вероятности достижения полной резорбции увеальной меланомы после брахитерапии проведен логистический регрессионный анализ с применением метода пошагового исключения предикторов. Результаты данного анализа показали, что три фактора были включены в регрессионную модель полной/частичной регрессии увеальной меланомы после брахитерапии: 1) метрическая группа (проминенция опухоли), 2) ангиоархитектоника и 3) эхографическая форма опухоли. В результате математического моделирования установили, что точность прогноза резорбции УМ (полной/частичной) после БТ при взаимодействии данных предикторов составляет 71,2% ($\chi^2=44,888$, $p < 0,0001$).

Стабилизация процесса имела место у 6 больных, у 5 из них опухоль локализовалась в хориоидее, цилиохориоидальная отмечена у одного больного. Проминенция в данной группе больных оказалась наиболее высокой – $6,9 \pm 1,4$ (от 5,6 до 9,3) (табл. №1). Из-за небольшой их выборки, значимых связей с различными клинико-эхографическими критериями у данной группы выявить не удалось ($p > 0,05$).

Продолженный рост в ходе динамического наблюдения установлен у 14 больных (7,3%) (рис. 2 в). Более чем у половины больных продолженный рост опухоли отмечен в первые 18-24 месяцев после брахитерапии, то есть в период продолжающейся лучевой реакции (рис. 6 а). По локализации преобладали меланомы хориоидеи (12 больных) против меланом цилиохориоидальной локализации (у двух больного) (табл. №1), а из них – большинство (8 больных) имели юкста- или парапапиллярную локализацию ($\chi^2=4,388$, $p=0,036$). Продолженный рост за-

Таблица №1. Базовые характеристики больных увеальной меланомой (УМ), подвергшихся брахитерапии.

Признак/Параметр	Полная резорбция (n=86)	Частичная резорбция (n=86)	Стабилизация процесса (n=6)	Продолженный рост (n=14)
Возраст, лет	Среднее значение ± стандартное отклонение (минимальное – максимальное значение)			
	54,6±10,6 (23-72)	54,2±12,2 (24-83)	56,2±13,9 (33-71)	50,8±15,8 (24-76)
<i>F, p****</i>	0,447, p>0,05			
Пол Жен (%)	57 (66,3%)	51 (59,3%)	3	9 (70,4%)
Муж (%)	29 (33,7%)	35 (40,7%)	3	4 (28,6%)
χ^2 Пирсона, <i>p</i>	1,438, p>0,05			
Проминенция, мм	4,6±1,8 (1,4-8,8)	6,0±1,7 (2,2-9,4)	6,9±1,4 (5,6-9,3)	5,9±2,0 (2,5-9,5)
<i>F, p</i>	11,948, p<0,0001			
Диаметр основания, мм	12,7±2,4 (6,8-20,0)	13,2±2,7 (7,2-18,3)	11,9±3,8 (6,0-15,8)	13,5±3,0 (8,1-18,5)
<i>F, p</i>	p>0,05			
Хориоидальная (n=175) Цилиохориоидальная (n=17)	80 (93,0%)	78 (90,7%)	5	12 (85,7%)
	6 (7,0%)	9 (9,3%)	1	2 (14,3%)
χ^2 Пирсона, <i>p</i>	1,363, p>0,05			
Денситометрические характеристики A_1, A_2, A_3, A_{cp} Me [25%;75%]**	53 [40;75] 64 [48;78] 74 [49;98]* 65,1[48;81]*	69[43;83] 66[50;98] 91,5[57,5;123,5]* 77,8 [53,8;99,1]*	79[23,5;123] 91[30;142,5] 103[55;159,5] 90,3[35,5;141,2]	57[36,5;90,5] 62[42;86] 73[51;119] 63,6[44,7;95,5]
Эхографическая форма Куполообразная (n=121) Грибовидная (n=57) Неправильной формы (n=14)	65 (75,6%) 12 (15,0%) 9 (10,4%)	49 (57,0%) 35 (40,7%) 2 (2,3%)	1 5 0	6 (42,9%) 5 (35,7%) 3 (21,4%)
χ^2 Пирсона, <i>p</i>	30,642, p<0,0001			
Аваскулярные***(n=2)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	0	0
Гиповаскулярные (n=86)	37 (43,0%)	43 (50,0%)	4	2
Гиперваскулярные (n=104)	47 (54,7%)	43 (50,0%)	2	12
χ^2 Пирсона, <i>p</i>	7,361, p=0,061			

Примечание: *жирным шрифтом отмечены группы со значимыми различиями (p<0,05);
 ** Me [25%;75%]**-медиана [25 и 75 перцентили];
 ***аваскулярные УМ не учитывались в сравнительном анализе из-за их малой выборки;
 ****критерий F(однофакторный дисперсионный анализ ANOVA), p-значимость F.

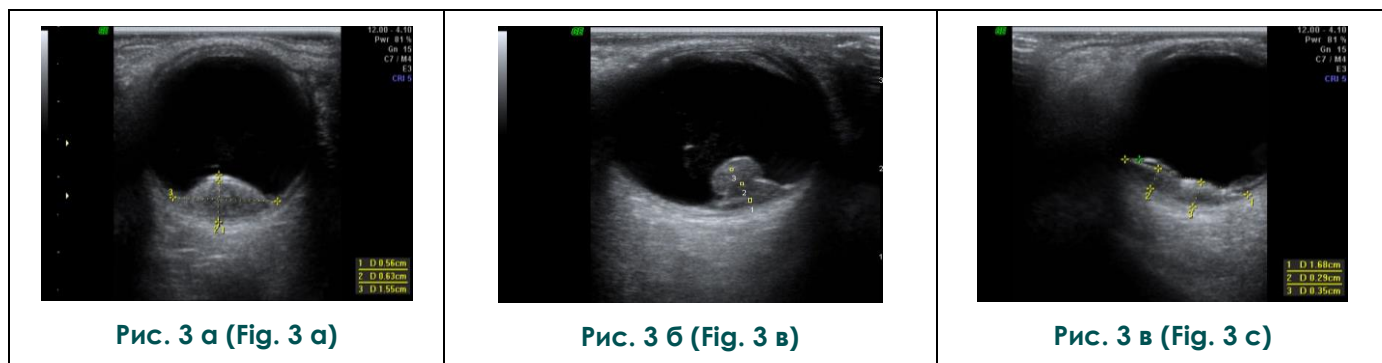


Рис. 3. Сонограммы.

Эхографические формы УМ: (а) куполообразная, (б) грибовидная, (в) неправильной формы.

Fig. 3. Sonograms.

Echographic shapes of uveal melanoma: (a) domed, (b) fungous, (c) irregularly shaped.

Таблица № 2. Базовые характеристики больных увеальной меланомой (УМ), подвергшихся брахитерапии.

Форма опухоли	Проминенция, мм (вся группа больных)	Проминенция, мм (Полная резорбция)	Проминенция, мм (Частичная резорбция)
	Среднее значение ± стандартное отклонение		
Куполообразные (n=121)	4,9±1,6	4,3±1,5	5,5±1,5
Грибовидные (n=57)	6,8±1,6	6,4±1,7	6,9±1,9
		p>0,05	
Неправильной формы (n=14)	3,9±1,8	3,6±1,9	4,3±1,6
		p>0,05	
	(F=32,693, p<0,0001)		

ключался в росте опухоли, как вдоль окружности диска зрительного нерва, так и вдоль одной из других ее границ. Причем, как следует из таблицы №1, их усредненные значения проминенции не превышали таковых у больных с частичной резорбцией или со стабилизацией опухолевого процесса и составили в среднем 5,9±2,0 мм. Продолженный рост наблюдался при всех эхографических вариантах увеальной меланомы, однако несколько чаще у больных с неправильной формой опухоли (у 1/5 больных с неправильной формой) (рис. 6 в). Не удалось выявить различий в частоте продолженного роста от эхографической ангиоархитектоники УМ. Однако выявлено, что продолженный рост чаще ассоциировался с гиперваскулярным вариантом кровоснабжения опухоли (x²=6,069, p=0,048) (рис. 6 б). При этом значения поверхностной дозы, дозы на верхушку опухоли и время экспозиции при БТ у больных с продолженным ростом значительно не различались с аналогичными данными у больных с полной и частичной резорбцией опухоли (p>0,05).

Обсуждение.

Брахитерапия является основным методом локального разрушения увеальной меланомы. Планирование брахитерапии осуществляет-

ся по индивидуальной схеме с учетом размеров опухоли (как проминенции, так и диаметра ее основания). Литературные данные весьма обобщенные и зачастую «эффективность» органосохраняющего лечения определяется «локальным контролем» без детализации степени резорбции опухоли после проведенного лечения. Прогнозировать эффективность локального лечения УМ является трудной задачей, в тоже время и необходимой для планирования дальнейшего ведения больного. Эмпирически и на основании физических характеристик бета-облучения с использованием 106Ru/106Rh офтальмоапликаторов на эффективность локального лечения можно рассчитывать при опухолях, размеры которых не превышают значения уровня проминенции 6,0 мм. Полученные нами результаты отчасти согласуются с данным положением. Действительно, с увеличением проминенции опухоли отмечается уменьшение числа больных с полной резорбцией опухоли. Однако обращает внимание и то, что неполная резорбция наблюдалась и при средних размерах (группа II с h3,1-6,0 мм), а полная резорбция – и при больших (группа III с h 6,1-9,0 мм) размерах опухоли. Данное положение, безусловно, демонстрирует первостепенную значимость

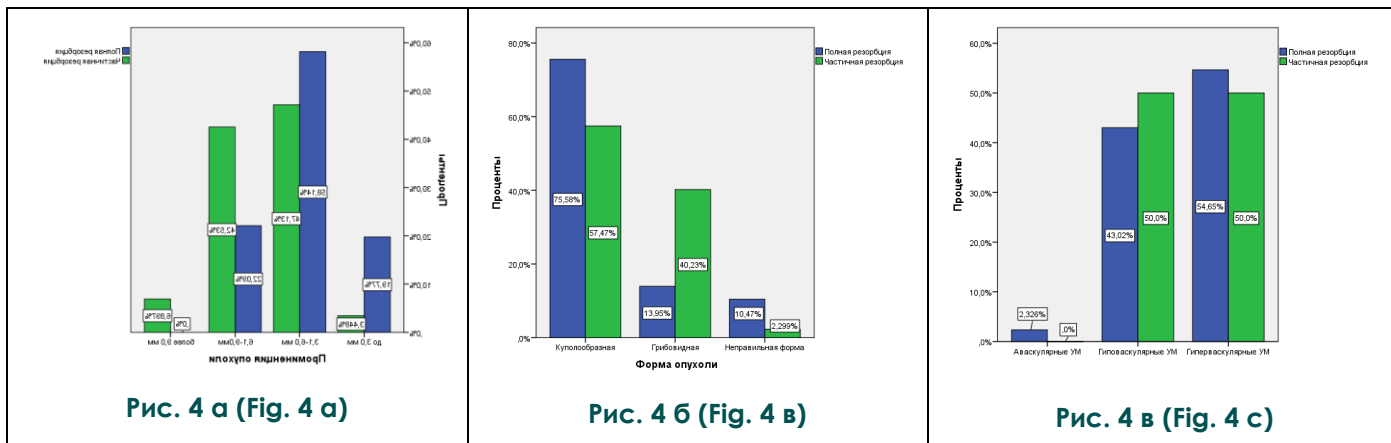


Рис. 4. Диаграммы.

Частота полной и частичной резорбции увеальной меланомы после брахитерапии в зависимости от различных факторов: а – проминенции опухоли; б – эхографической формы; в – типа васкуляризации опухоли (а-, гипо- и гипертваскулярные УМ).

Fig. 4. Diagrams.

The frequency of complete and partial resorption of uveal melanoma after brachitheryapy according to different factors: a – tumor prominence; b – echographic shape; c – vascularization types (a-, hypo- и hypervascular uveal melanoma).

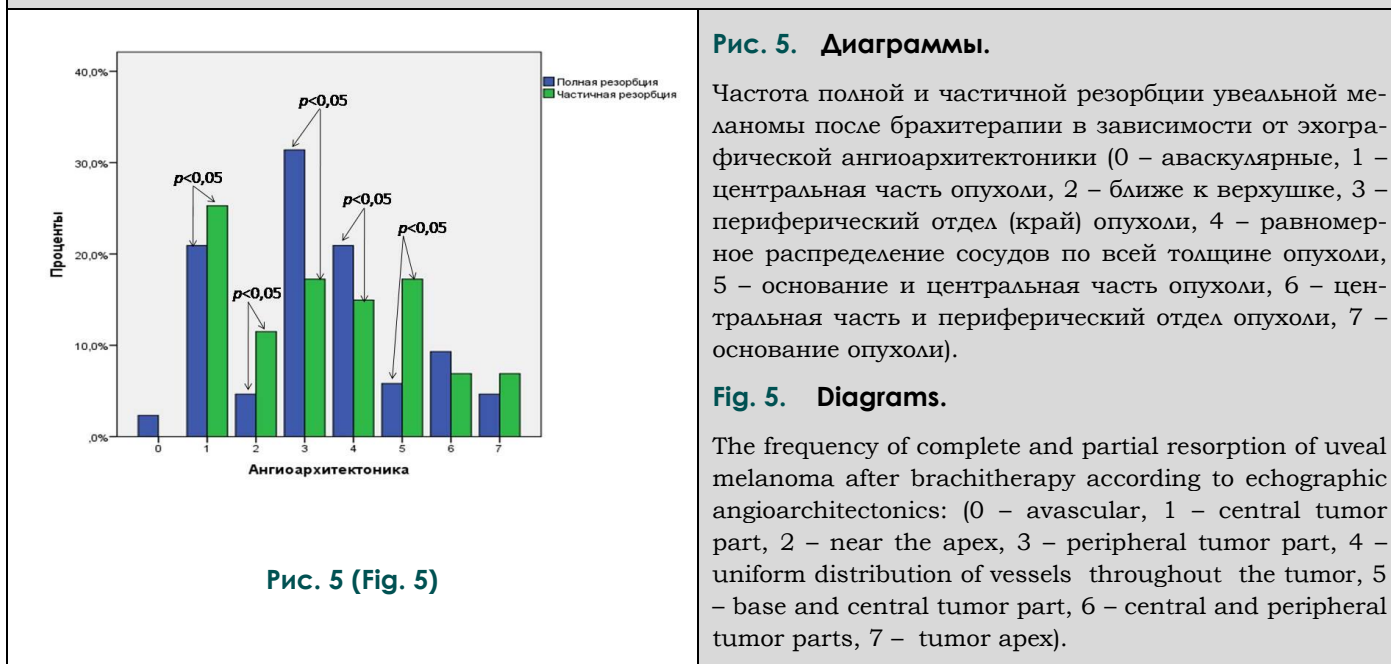


Рис. 5. Диаграммы.

Частота полной и частичной резорбции увеальной меланомы после брахитерапии в зависимости от эхографической ангиоархитектоники (0 – аваскулярные, 1 – центральная часть опухоли, 2 – ближе к верхушке, 3 – периферический отдел (край) опухоли, 4 – равномерное распределение сосудов по всей толщине опухоли, 5 – основание и центральная часть опухоли, 6 – центральная часть и периферический отдел опухоли, 7 – основание опухоли).

Fig. 5. Diagrams.

The frequency of complete and partial resorption of uveal melanoma after brachitheryapy according to echographic angioarchitectonics: (0 – avascular, 1 – central tumor part, 2 – near the apex, 3 – peripheral tumor part, 4 – uniform distribution of vessels throughout the tumor, 5 – base and central tumor part, 6 – central and peripheral tumor parts, 7 – tumor apex).

размеров опухоли в прогнозировании эффективности брахитерапии, но не исключительную ее роль.

Известно, что экоструктура является важной прижизненной характеристикой опухолевого процесса. Она играет важную роль в понимании состояния ткани увеальной меланомы, а также информативна в схеме комплексной дифференциальной диагностики различных по природе внутриглазных опухолей [12-14]. Полученные нами результаты демонстрируют худшую регрессию опухоли у больных с высокими значениями денситометрических характеристик акустической плотности в области верхушки опухоли, что отчасти наблюдается при грибовидных вариантах УМ. В свою очередь,

более частую частичную регрессию при грибовидных УМ (у 61% больных) можно объяснить особенностями формирования данной формы и последствиями, имеющими место при этом. Известно, что грибовидная форма УМ формируется в результате ущемления растущего опухолевого узла в сформированном дефекте стекловидной пластинки (мембраны Бруха) над опухолью, что в итоге приводит к странгуляции питающих сосудов опухоли в области дефекта и резкому нарушению оттока крови из ее верхушки, приводя к циркуляторным нарушениям. Несмотря на наличие большого числа собственных сосудов в области верхушки опухоли, что нередко удается визуализировать офтальмоскопически, данная зона находится в состоянии

гипоксии и ишемии.

Эффективность брахитерапии, как и любого другого вида радиоблучения, зависит от радиобиологического эффекта, который возникает при воздействии ионизирующего излучения на облучаемую ткань. Данный механизм довольно сложный и многоступенчатый. Под действием радиоблучения происходит прямое и косвенное (с помощью активных радикалов) повреждение клеточных мембран и нитей ДНК. Кроме того, известно, что оксигенация тканей играет не последнюю роль в эффективности радиоблучения злокачественных опухолей (т.н. «кислородный эффект»). Имеются данные, что чем выше насыщенность опухоли кислородом, тем выше биологический эффект ионизирующего излучения [15, 16]. В свою очередь, насыщение тканей кислородом зависит от степени васкуляризации опухоли. Именно с этой точки зрения можно объяснить худшую регрессию грибовидных опухолей. Кроме того, в связи с этим, вполне закономерно предположение о тенденции к большей эффективности брахитерапии у больных с гиперваскулярным вариантом кровоснабжения, чем при гиповаскулярном, что и подтверждают результаты нашего исследования.

Помимо этого, согласно результатам настоящей работы, на эффективность брахитерапии оказывает влияние и плотность распределения собственных сосудов опухоли (цветовых картограмм потоков) в различных участках опухоли. Полученные различные результаты эффективности локального лечения (полная/частичная резорбция опухоли) с учетом первичной ангиоархитектоники могут быть обусловлены, помимо прочих факторов, неодинаковым (неравномерным) распределением дозы ионизирующего излучения на основные, относительно «крупные» собственные сосуды опухоли. Вполне обосновано предположение о том, что на сосуды, локализирующиеся в области т.н. «краев» (периферических отделов опухоли) распределяется большая доза ионизирующего излучения (из-за близости их локализации к источнику радиоизлучения), чем на собственные сосуды, локализирующиеся в области верхушки опухоли. Полученные результаты чрезвычайно важны как для понимания некоторых механизмов опухолевой регрессии после ее радиоблучения, так и для прогнозирования эффективности брахитерапии УМ.

Важный фактор, от которого также зависит резорбция опухоли – степень дифференцировки клеточных структур. Известно, что чем агрессивнее опухоль, тем лучше она подвергается локальному разрушению. В связи с этим нельзя исключить и более злокачественный клеточный вариант опухоли у больных с полной резорбцией УМ по сравнению с больными с не-

полной резорбцией.

Помимо выявления значимости отдельных факторов на полную и частичную регрессию опухоли необходимо учитывать и то обстоятельство, что многие характеристики опухоли взаимосвязаны корреляционными связями и влияние одного фактора на «результат» косвенно свидетельствует о роли и других факторов (в какой-то степени) на тот же конечный результат. В частности, выявленные корреляционные связи между размерными группами опухоли (проминенцией) с ангиоархитектоникой и экографической формой УМ. Полученные данные констатируют, что размер опухоли, безусловно, является главным фактором эффективности брахитерапии, однако имеющиеся тесные взаимодействия различных признаков, позволяют утверждать, что и другие критерии, которые как самостоятельно, так и путем взаимодействия между собой, также оказывают влияние на результативность локальной терапии УМ.

Неоднозначным остается мнение касательно больных со стабилизацией опухолевого процесса после брахитерапии, обусловленное небольшой их численностью (n=6), что не позволяет делать достоверных заключений. С одной стороны их худшая регрессия после БТ может быть объяснена большими значениями проминенции – h составляла от 5,6 до 9,3 мм. С другой стороны, составляющие данную группу опухоли могут быть отнесены к категории радиорезистентных, частота которых по данным литературы составляет примерно 5% случаев из числа всех больных увеальной меланомой, подвергшихся локальному радиоблучению.

Продолженный рост увеальной меланомы является неблагоприятным признаком, усложняющим дальнейшую тактику ведения больных. Во-первых, выявление продолженного роста опухоли требует незамедлительных повторных терапевтических вмешательств. Нередко, из-за невозможности проведения повторного этапа локального разрушения опухоли, продолженный рост становится причиной удаления глаза. Во-вторых, имеются объективные данные, что локальный рецидив (продолженный рост опухоли) УМ ассоциируется с плохим витальным прогнозом больного, повышая риск развития отдаленных метастазов, в связи с чем, его рассматривают как один из прогностических факторов в отношении и витального прогноза больного [17]. По нашим данным, частота продолженного роста после брахитерапии составила 7,3%, причем у половины больных в период продолжающейся лучевой реакции. Раннее появление продолженного роста чаще наблюдали у больных с юкстапапиллярной локализацией опухоли, что в свою очередь демонстрирует отсутствие адекватного облучения (перекрытия границ опухоли) радиоактивным

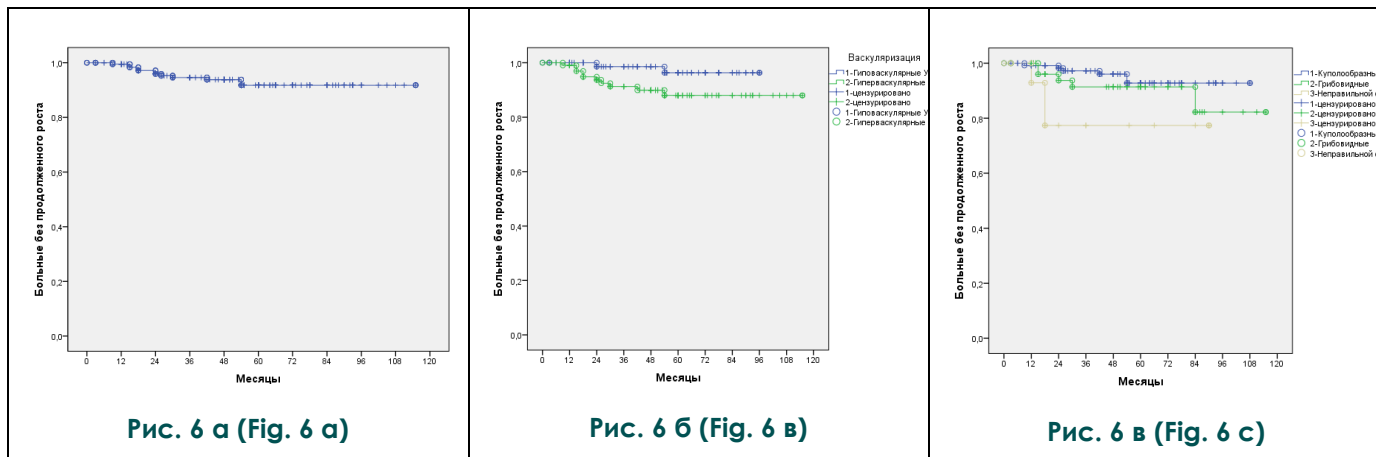


Рис. 6. Диаграммы.

Вероятность продолженного роста увеальной меланомы после брахитерапии (метод оценок Каплана-Мейера): а – общая; б – в зависимости от типа васкуляризации (лог-ранк тест, $\chi^2=5,457, p=0,019$); в – в зависимости от эхографической формы опухоли (лог-ранк тест, $\chi^2=6,415, p=0,04$).

Fig. 6. Diagrams.

The possibilities of continued growth of uveal melanoma after brachitherapy (assessment method of Kaplan-Meier estimate): а – general; б – according to the type of vascularization ($\chi^2=5,457, p=0,019$); с - according to the echo-graphic type of tumor ($\chi^2=6,415, p=0,04$).

ОА у диска зрительного нерва, соответственно, недостаточным тумороцидным действием ионизирующего излучения. С другой стороны остаются необлученными и собственные сосуды опухоли, приводя в последующем к продолженному росту [18]. Более частый продолженный рост у больных с неправильной эхографической формой обусловлен диффузным характером ростом опухоли, что имеет место именно при данной форме УМ. Таким образом, основными причинами продолженного роста являются невозможность адекватного облучения границ опухоли, а также сохранность собственных сосудов, особенно при плотном их распределении в проекции опухоли.

Заключение.

Таким образом, эффективность брахитерапии увеальной меланомы зависит от ряда клинических, структурных и гемодинамических характеристик опухоли. Полная резорбция УМ чаще всего ассоциируется с небольшими размерами опухоли, куполообразной и неправильной эхографическими формами, меньшими значе-

ниями акустической плотности в области вер-хушки опухоли ($Me < 91,5$ усл.ед), у больных с гиперваскулярным типом васкуляризации, а также при периферическом (по «краям» УМ) и равномерном распределении ЦК потоков в проекции опухоли. Показано, что факторами, ассоциирующимися с риском продолженного роста УМ, являются юстапапиллярная локализация очага и гиперваскулярный тип кровоснабжения.

Полученные данные расширяют представление об особенностях резорбции опухоли после брахитерапии, позволяют прогнозировать эффективность лечения, планировать персонализированный подход и определять дальнейшую тактику ведения больного увеальной меланомой.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Graugudas E.S., Aebert D.M. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv. Ophthalmol.* 1988; 88: 372 – 376.
2. Singh A.D., Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology.* 2003; 110 (5): 956 – 961.
3. Singh A.D., Turrell M.E., Topham A. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology.* 2011; 118: 1881–1885.
4. Afshar A.R., Damato B.E. Uveal melanoma: evidence for effi-

5. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии.* 2006; 122 (1): 13–15.
6. Яровой А.А., Магарамов Д.А., Булгакова Е.С. Результаты десяти лет применения комбинированного лечения меланомы хориоидеи стадии T2 брахитерапией и транспупиллярной термотерапией. *Вестник офтальмологии.* 2011; 127 (1): 38–42.

7. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах. *Офтальмологический журнал*. 1993; (1): 1 – 4.

8. Bergman L., Nilsson Bo, Lundell G., Lundell M., Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003. Survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology*. 2005; 112 (5): 834-840.

9. Shields C., Naseripour M., Cater J., Shields J., et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002; 109 (10): 1838-1849.

10. 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.

11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaertsc J., Schwartzd L.H., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *European Journal Of Cancer*. 2009; 45: 228 –247.

12. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В. Прогностическая значимость экстраскелетальной структуры увеальной меланомы. *Голова и шея*. 2017; (3): 6-10.

References:

1. Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Graugudas E.S., Aebert D.M. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv. Ophthalmol.* 1988; 88: 372 – 376.

2. Singh A.D., Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003; 110 (5): 956 – 961.

3. Singh A.D., Turrell M.E., Topham A. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1881–1885.

4. Afshar A.R., Damato B.E. Uveal melanoma: evidence for efficacy or therapy. *International Ophthalmology clinics*. 2015; 55 (1): 23-43.

5. Бровкина А.Ф. Modern aspects of melanoma treatment of choroidea: problems, discussion questions. *Herald of Ophthalmology*. 2006; 122 (1): 13-15 (in Russian).

6. Yarovoi A.A., Magaramov D.A., Bulgakova E.S. The results of ten years of combined treatment of melanoma of the choroid of stage T2 with brachytherapy and transpupillary thermotherapy. *Herald of Ophthalmology*. 2011; 127 (1): 38-42 (in Russian).

7. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. On the effectiveness of brachytherapy in uveal melanomas. *Ophthalmological magazine*. 1993; (1): 1 to 4. Bergman L., Nilsson Bo, Lundell G., Lundell M., Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003. Survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology*. 2005; 112 (5): 834-840 (in Russian).

8. Shields C., Naseripour M., Cater J., Shields J., et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002; 109 (10): 1838-1849.

9. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Randomized

13. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Кружкова Г.В. Ультразвуковой денситометрический анализ структуры увеальной меланомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; (2): 45 – 48.

14. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Пармон Я.В., Кружкова Г.В. Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотного ультразвукового сканирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8 (2): 1-9.

15. Ярмоленко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. Учеб. Пособие. Под ред. С.П. Ярмоленко. М., Высшая школа, 2004. 550 с.

16. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiology for the radiologist. 6th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 546 с.

17. Gallie BL, Simpson ER, Saakyan S, Amiryman A, Valskiy V, Finger PT, et al. The Ophthalmic Oncology Task Force. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): 86-91.

18. Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г. Особенности кровоснабжения юкстапапиллярных увеальных меланом. *Клиническая офтальмология*. 2004; 5 (3): 122–124.

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.

10. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaertsc J., Schwartzd L.H., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *European Journal Of Cancer*. 2009; 45: 228 –247.

11. Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryman A.G., Valsky V.V. Prognostic significance of host structure of uveal melanoma. *Head and neck*. 2017; (3): 6-10 (in Russian).

12. Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryman A.G., Kruzhkova G.V. Ultrasonic densitometric analysis of the structure of uveal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012; (2): 45-48 (in Russian).

13. Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryman A.G., Parmon Ya.V., Kruzhkova G.V. Differential diagnostic criteria for uveal melanoma and metastatic tumors of the choroid according to complex high-frequency ultrasound scanning data. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015; 8 (2): 1-9 (in Russian).

14. Yarmolenko S.P, Vainson A.A. Radiobiology of humans and animals. Textbook. Allowance Radiology for the radiologist. 6th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 546 p. (in Russian).

15. Gallie BL, Simpson ER, Saakyan S, Amiryman A, Valskiy V, Finger PT, et al. The Ophthalmic Oncology Task Force. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): 86-91.

16. Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г. Features of the blood supply of juxtapapillary uveal melanoma. *Clinical ophthalmology*. 2004; 5 (3): 122-124 (in Russian).