

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ ПОСЛЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ ПО ПОВОДУ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ



И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, Е. П. Жилыева, О. А. Гиземова,
С. Л. Поляков

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

Стереотаксическая радиохirurgия (СРХ) демонстрирует удовлетворительные результаты в отношении локального контроля опухоли и выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи. В то же время практически отсутствуют исследования, направленные на установление зависимости частоты и тяжести осложнений СРХ от начальных характеристик опухоли и дозовых параметров радиохirurgии.

Целью настоящего исследования стал анализ частоты развития постлучевых осложнений, а также взаимосвязи клинических характеристик опухоли и дозиметрических параметров стереотаксической радиохirurgии и вторичной глаукомы.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 43 пациента с меланомой хориоидеи сТ1-3N0M0. Медиана предписанной дозы на край опухоли по 50% изодозе составила 30 Гр (23-35 Гр). Непосредственный эффект лечения оценивался как положительный во всех случаях, кроме усиления кровотока, по данным УЗИ, в режиме доплеровского картирования, увеличения объема опухоли более чем на 20% от ранее определяемого очага поражения, по данным МРТ. Был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, ROC-анализ для статистически значимых переменных.

Результаты. За период наблюдения (медиана составила 16 месяцев) объективный ответ опухоли на лечение был зарегистрирован в 100% случаев. Вторичная катаракта после СРХ развилась в 4 (9,3%) случаях, постлучевая оптический миопатия – в 9 (20,9%) случаях, вторичная отслойка сетчатки – в 7 (16,3%) случаях, вторичная глаукома – в 6 (14%) случаях. После проведения СРХ за период наблюдения глазное яблоко удалось сохранить у 90,7% пациентов. Для параметра объема опухоли площадь под кривой составила 0,92 (95% ДИ 0,84-1,00) с точкой отсечения 838,1 мм³. При объеме опухоли менее данного показателя не выявлено ни одного случая развития вторичной глаукомы. В случае опухолей объемом, равным или превышающим рассчитанное значение, вторичная глаукома развилась в 71% случаев. Для параметра толщины опухоли площадь под кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,63-0,93) с точкой отсечения 7,6 мм. При толщине опухоли менее 7,6 мм частота вторичной глаукомы составила 5% за период наблюдения, при толщине опухоли больше указанного показателя – 72%.

Выводы. При лечении опухолей объемом более или равным 800 мм³ и/или толщиной более или равной 7,6 мм применение радиохirurgии в качестве монометода не рекомендовано, необходимо прибегать к комбинированному методу, включающему, наряду с СРХ, эндорезекцию опухоли.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, радиохirurgия, лучевая терапия, осложнения, вторичная глаукома

Для цитирования: Факторы прогноза развития вторичной глаукомы после стереотаксической радиохirurgии по поводу меланомы хориоидеи / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, Е. П. Жилыева, О. А. Гиземова, С. Л. Поляков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 3. С. 335-342. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-335-342>.

Введение

Меланома хориоидеи (МХ) – наиболее распространенная внутриглазная опухоль у взрослого населения. Заболеваемость в странах Европы составляет 2,8 случая на миллион населения в год [1]. Стандартные подходы к лечению данного заболевания – хирургический метод, лазерная и фотодинамическая терапия, лучевая терапия (в виде аппликационной брахитерапии).

В последние годы одно из новых направлений в органосохраняющем лечении МХ – стереотаксическая радиохirurgия (СРХ), которая демонстрирует удовлетворительные результаты в отношении локального контроля опухоли и выживаемости пациентов [2, 3]. Преимущество СРХ заключается в возможности сохранения не только глазного яблока, но и зрительных функ-

ций (полностью или частично) [4]. Кроме того, применение СРХ возможно в ситуациях, когда брахитерапия противопоказана, в частности, в случаях лечения опухолей с основанием более 15 мм и толщиной более 8 мм либо при локализации новообразований вблизи диска зрительного нерва [5].

Однако проведение СРХ также сопряжено с риском развития осложнений, которые могут привести к снижению остроты зрения и качества жизни пациентов, а также к потере органа. Наиболее частые из них – катаракта, болезнь сухого глаза, гемофтальм, постлучевая макуло-, ретино- и оптикопатия, неоваскулярная глаукома [6].

Значения предписанных краевых доз различаются в публикациях и варьируют от 20 до 80 Гр с тенденцией к дэскалации в более поздних публикациях [4, 7, 8]. Снижение дозовых

нагрузок позволяет сократить число побочных эффектов, однако частота постлучевых осложнений все еще остается высокой (55-80% по данным литературы) [9, 10].

В связи с этим существует необходимость в разработке четких критериев отбора пациентов для проведения СРХ, а также показаний к проведению эндорезекции МХ после радиохирургического лечения [4]. Кроме того, практически отсутствуют исследования, направленные на установление зависимости частоты и тяжести осложнений СРХ от начальных характеристик МХ и дозовых параметров радиохирургии.

Таким образом, *целью* настоящего исследования стали анализ частоты развития постлучевых осложнений, а также взаимосвязи клинических характеристик опухоли и дозиметрических параметров стереотаксической радиохирургии и вторичной глаукомы.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 43 пациента, которым по данным клинического и рентгенологического исследований установлен диагноз меланомы хориоидеи сT1-3N0M0. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в период с 2019 по 2021 гг. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование приведена в таблице 1.

На этапе постановки диагноза проводились офтальмоскопия, осмотр глазного дна с фундус-линзой, ультразвуковое исследование (УЗИ) оболочек глазного яблока, магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга с контрастным усилением, УЗИ органов брюшной полости, рентген органов грудной клетки.

Критерии постановки диагноза меланомы хориоидеи следующие: определяемое офтальмоскопически пигментное образование сосудистой оболочки, в том числе с дистрофическими изменениями пигментного эпителия прилежащей сетчатки, наличие гипоезогенной опухоли линзовидной или грибовидной формы с кровотоком по данным эхоскопии в режиме доплеровского картирования, наличие накапливающей контрастное вещество опухоли оболочек глаза (по данным МРТ) [11].

СРХ проводилась на гамма-терапевтической установке «Гамма-нож» модели Perfexion (Elekta, Sweden). Под местной анестезией выполнялась иммобилизация глазного яблока с помощью уздечных швов на прямые глазодвигательные мышцы. Для защиты роговицы выполнялась блефарорафия.

Оконтурирование мишени осуществлялось по данным всех полученных МР-изображений с отступами в области основания опухоли 1,5-2 мм. При планировании радиохирургии учитывались рекомендуемые толерантные дозы на критические органы (хрусталик ≤ 10 Гр, зрительный нерв ≤ 10 Гр, роговица ≤ 15 Гр, цилиарное тело ≤ 15 Гр). Медиана предписанной дозы на край опухоли по 50% изодозе составила 30 Гр, максимальное зна-

чение – 35 Гр, минимальное – 23 Гр. Редукция дозы (до 23-25 Гр по краю опухоли) применялась в случае близкого расположения опухоли к цилиарному телу. Сразу после процедуры с целью профилактики осложнений всем пациентам производилось парабульбарное введение длительно действующего глюкокортикоида.

Контрольные осмотры пациентов осуществлялись через 1, 3, 6, 9 месяцев и через 1 год после лечения с целью мониторинга осложнений и оценки ответа опухоли на терапию. Размер опухоли определялся по данным эхоскопии (оценка базального диаметра и толщины образования) и МРТ с контрастным усилением (оценка опухолевого объема). Кровоток в опухоли оценивался по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования полуколичественным методом с кодировкой 0 – отсутствует, 1 – низкий уровень кровотока, 2 – умеренный кровоток, 3 – выраженный кровоток [12]. Непосредственный эффект лечения оценивался как положительный (достижение локального контроля) во всех случаях, кроме усиления кровотока по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования, увеличения объема опухоли более чем на 20% от ранее определяемого очага поражения (по данным МРТ).

Оценивались следующие постлучевые осложнения: катаракта, оптикоретинопатия, отслойка сетчатки, вторичная глаукома. Был произведен анализ влияния клинических и дозиметрических параметров на развитие вторичной глаукомы как наиболее грозного осложнения, требующего проведения энуклеации.

Таблица 1. – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. – Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Признак	Значение
Пол	
мужской	15 (34,9%)
женский	28 (65,1%)
Возраст, лет	58,0±11,99
Острота зрения, ед.	0,2±0,2
Внутриглазное давление, мм рт. ст.	17,3±3
Категория Т	
Т1	4 (9,3%)
Т2	20 (46,5%)
Т3	19 (44,2%)
Локализация опухоли	
задний полюс до зоны экватора	11 (25,6%)
средняя периферия и зона экватора	28 (65,1%)
крайняя периферия	4 (9,3%)
Средний размер основания опухоли, мм	12,25±3,26
Средняя толщина опухоли, мм	6,6±2,1
Средний объем опухоли, мм ³	635,21±328,32

Проведен однофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса и многофакторный анализ с принудительным включением переменных. Изучались коэффициенты регрессии и отношение рисков для каждого из факторов с построением ROC-кривых, определением площадей под ними (AUC) и значений точек отсечения, соответствующих наиболее оптимальному соотношению чувствительности и специфичности для статистически значимых переменных. Статистическая значимость различий в кумулятивной инцидентности осложнений оценивалась с помощью log-rank критерия. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics (версия 20).

Результаты и обсуждение

За период наблюдения (медиана составила 16 месяцев) объективный ответ опухоли на лечение был зарегистрирован в 100% случаев, также не зарегистрировано случаев продолженного роста.

Распределение дозовой нагрузки на критические структуры в исследуемой когорте представлено в таблице 2.

Таблица 2. – Дозовая нагрузка на критические структуры в исследуемой когорте
Table 2. – Dose on critical structures in the study cohort

Показатель дозовой нагрузки, Гр	Структура			
	Цилиарное тело	Зрительный нерв	Роговица	Хрусталик
Медиана	8,8	7,9	5,7	8,4
Среднее	8,6	10,5	6,1	9,0
Максимум	29,7	38,7	20,0	28,3

Вторичная катаракта после CPX развилась в 4 (9,3%) случаях, постлучевая оптикоретинопатия – в 9 (20,9%), вторичная отслойка сетчатки или прогрессирование имевшейся на момент постановки диагноза отслойки сетчатки зарегистрировано в 7 (16,3%) случаях, вторичная глаукома – в 6 (14%) случаях. Сроки развития осложнений представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Сроки развития осложнений после проведения CPX
Table 3. – Timing of complications after SRS

Тип осложнения	Срок развития осложнения (месяцы после CPX)
Катаракта	1-5 месяцев
Оптикоретинопатия	3-20 месяцев
Отслойка сетчатки	1-22 месяца
Вторичная глаукома	7-22 месяца

После проведения CPX за период наблюдения глазное яблоко удалось сохранить у 90,7% пациентов. Во всех случаях энуклеация была выполнена по поводу вторичной глаукомы (рис. 1). В 2 случаях повышенное внутриглазное давление удалось компенсировать медикаментозно.

При однофакторном регрессионном анализе статистически значимое влияние на риск развития вторичной глаукомы выявлено для параметров дозы, приходящейся на цилиарное тело, толщины и объема опухоли (табл. 4). При многофакторном анализе статистическая значимость выявлена только для показателей толщины и объема опухоли (табл. 5). Для этих параметров проведен ROC-анализ.

Для параметра объема опухоли площадь под кривой составила 0,92 (95% ДИ 0,84-1,00) с точкой отсечения 838,1 мм³. При объеме опухоли менее данного показателя не выявлено ни одного случая развития вторичной глаукомы. В случае опухолей объемом, равным или превышающим рассчитанное значение, за период наблюдения вторичная глаукома развилась в 71% случаев (рис. 2).

Для параметра толщины опухоли площадь под кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,63-0,93) с точкой отсечения 7,6 мм. При толщине опухоли менее 7,6 мм частота вторичной глаукомы составила 5% за период наблюдения, при толщине опухоли больше указанного показателя – 72% (рис. 3).

Таблица 4. – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния характеристик опухоли и дозиметрических параметров на развитие вторичной глаукомы после CPX MX

Table 4. – Results of univariate Cox regression analysis to assess the effect of tumor characteristics and dosimetric parameters on the development of secondary glaucoma after SRS

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Периферичная локализация опухоли	1,6	0,4-8,1	0,4
Категория T (T2 против T1)	1,01	0,02-14,8	0,9
Категория T (T3 против T1)	2,0	0,03-10,6	0,6
Предписанная доза на край опухоли	0,9	0,7-1,2	0,3
Доза на цилиарное тело	1,2	1,05-1,3	0,04
Доза на зрительный нерв	1,0	0,9-1,1	0,4
Доза на роговицу	1,2	0,9-1,3	0,2
Доза на хрусталик	1,1	0,82-1,2	0,23
Основание опухоли	1,3	0,9-1,8	0,1
Толщина опухоли	1,7	1,1-2,8	0,026
Объем опухоли	1,1	1,01-1,15	0,009

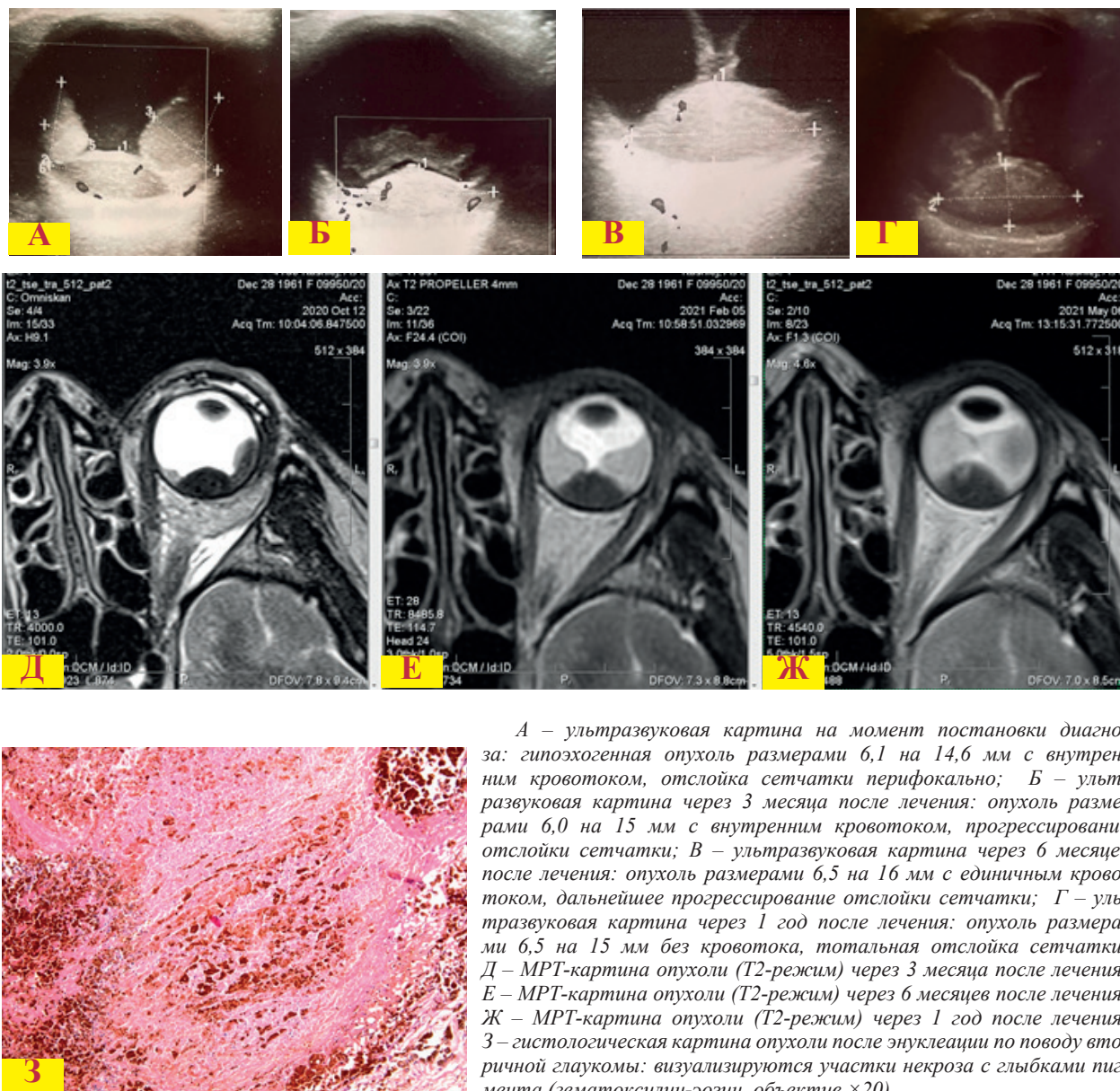


Рисунок 1. – Динамика изменений ультразвуковой (А, Б, В, Г) и МРТ-картины (Д, Е, Ж) меланомы сосудистой оболочки после СРХ.

Figure 1. – Dynamics of post therapeutic changes of choroid melanoma after SRS according to ultrasound (A, B, C, D) and MRI (E, F, G)

При медиане краевой дозы в 30 Гр и медиане наблюдения в 16 месяцев частота осложнений в нашем исследовании составила 9,3% для вторичной катаракты, 20,9% – для постлучевой оптикоретинопатии, 16,3% – для отслойки сетчатки, 14% – для вторичной глаукомы.

Эти показатели не превышают таковые в исследованиях других авторов. Так, в сообщении P. Zahorjanová et al, A. Furdová et al. вторичная глаукома развилась в 29% случаев, энуклеация выполнена в 17% случаев за период наблюдения 5 лет [3, 14]. По данным M.V. Cicinelli et al., частота сохранения глазного яблока за период наблюдения в 5 лет составила 83,3%. Оптикоретинопатия была зарегистрирована в 36% случаев, катаракта – в 38,9% [15]. В публикации S. Jiedlecki et al. сообщается, что при медиане

наблюдения 57 месяцев оптикоретинопатия зарегистрирована в 53% случаев, неоваскулярная глаукома – в 27% случаев [16].

D. Suesskind et al. сообщают о глаукоме в 46,7% случаев, развившейся в течение трех лет после СРХ. При этом частота развития вторичной глаукомы ассоциирована с толщиной опухоли и была сопоставима с таковой после брахитерапии [17].

Схожие результаты относительно брахитерапии также получены в проведенном ранее на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова исследовании осложнений после брахитерапии МХ. Ретинопатия была зарегистрирована в 20,6% случаев, вторичная глаукома – в 10,5%, локальная отслойка

Таблица 5. – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния характеристик опухоли и дозиметрических параметров на развитие вторичной глаукомы после СРХ МХ

Table 5. – Results of multivariate Cox regression analysis to assess the influence of tumor characteristics and dosimetric parameters on the development of secondary glaucoma after SRS

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Доза на цилиарное тело	1,1	0,9-1,1	0,1
Толщина опухоли	1,4	1,15-3,0	0,02
Объем опухоли	1,2	1,1-1,3	0,035

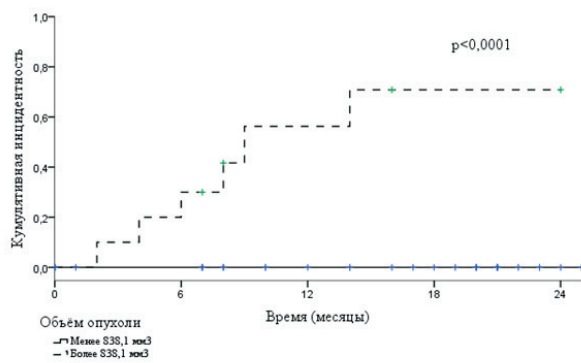


Рисунок 2. – Кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы среди пациентов с объемом опухоли менее и более или равным $838,1 \text{ мм}^3$

Figure 2. – Cumulative incidence of secondary glaucoma among patients with tumor volume less than or greater than or equal to 838.1 mm^3

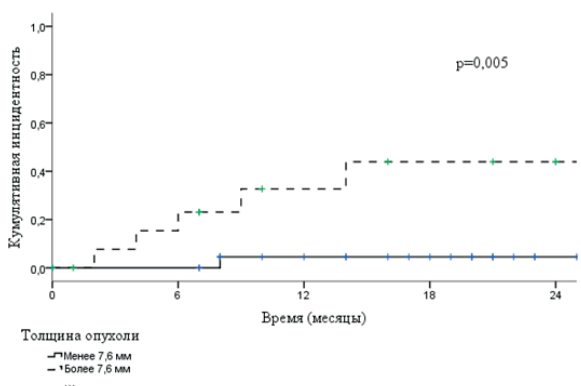


Рисунок 3. – Кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы среди пациентов с толщиной опухоли менее и более $7,6 \text{ мм}$

Figure 3. – Cumulative incidence of secondary glaucoma among patients with tumor thickness less than and greater than 7.6 mm

сетчатки – в 3% [18]. Вероятно, частота осложнений после СРХ действительно не превышает частоту осложнений после брахитерапии МХ, однако данный вопрос требует отдельного изучения.

Наиболее грозное осложнение, нередко приводящее к энуклеации, – вторичная глаукома. В нашем исследовании статистически значимое влияние на риск развития вторичной глаукомы выявлено для параметров дозы, приходящейся на цилиарное тело, толщины и объема опухоли. При этом риск возрастает при показателях дозы, предписанной на цилиарное тело, в 9 Гр, толщине опухоли более $7,6 \text{ мм}$, объеме опухоли более 838 мм^3 . По данным других авторов, большое значение имеет разрыв мембраны Бруха и толщина опухоли [4, 15, 19].

Учитывая коэффициент корреляции, увеличение дозовой нагрузки на цилиарное тело, вероятнее всего, является вторичным по отношению к увеличению опухолевого объема, а развитие неоваскуляризации и глаукомы – результат синдрома токсической опухоли [20]. В таком случае комбинированное лечение, включающее СЛТ и эндорезекцию, может быть ассоциировано с меньшей частотой осложнений.

Синдром токсической опухоли включает ретинопатию, экссудативную отслойку сетчатки, вторичную глаукому [21] и представляет собой агрессивную форму вторичной васкулопатии, возникающей из-за присутствия внутри глаза большого объема некротической ткани после проведенной лучевой терапии [22]. Некротические опухолевые массы вызывают активацию воспалительной реакции и продукции цитокинов. При этом интенсивность продукции $\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) прямо пропорциональна объему некротических масс [23]. Наблюдается также отек тканей оболочек глазного яблока на фоне лучевого повреждения. В то же время здоровые ткани сетчатки и хориоидеи испытывают ишемию, что в свою очередь стимулирует выработку ФРЭС, что становится ключевым моментом в развитии неоваскулярной глаукомы [22]. Учитывая патогенез синдрома токсической опухоли, методами профилактики и лечения признано применение глюкокортикоидов и ингибиторов ФРЭС после СРХ, а также удаление опухоли после лучевой терапии. При этом анализ литературы показывает, что эндорезекция может выполняться уже через 3 месяца после лучевой терапии [23].

Заключение

1. По данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализа развитие вторичной глаукомы после радиохирургии меланомы хориоидеи было статистически значимо ассоциировано с показателями опухолевого объема и толщиной опухоли: при объеме опухоли менее 838 мм^3 не было зарегистрировано случаев развития вторичной глаукомы, при объеме, равном или превышающем указанный показатель за период наблюдения, осложнение развилось в 71% случаев; при толщине опухоли менее $7,6 \text{ мм}$ частота вторичной глаукомы составила 5% за период наблюдения, при толщине опухоли более $7,6 \text{ мм}$ – 72%.

2. При лечении опухолей объемом более или равном 838 мм^3 и/или толщиной более или рав-

ной 7,6 мм применение радиохирургии в качестве монометода не рекомендовано. Может быть обоснованным применение комбинированного

метода, включающего, наряду с СРХ, эндорезекцию опухоли.

Литература

1. Incidence of uveal melanoma in Europe / G. Virgili [et al.] // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, iss. 12. – P. 2309-2315. – doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
2. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience / G. Langmann [et al.] // *J Neurosurg*. – 2000. – Vol. 93, suppl. 3. – P. 184-188. – doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
3. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience / G. Modorati [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 93, iss. 1. – P. 40-44. – doi: 10.1136/bjo.2008.142208.
4. Predictors of radio-induced visual impairment after radiosurgery for uveal melanoma / C. Gigliotti [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 102, iss. 6. – P. 833-839. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310801.
5. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results / K. Emara [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2004. – Vol. 59, iss. 1. – P. 94-100. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.007.
6. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife / A. J. Mueller [et al.] // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107, iss. 7. – P. 1381-1387. – doi: 10.1016/s0161-6420(00)00150-0.
7. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma / G. Simonová [et al.] // *J Neurosurg*. – 2002. – Vol. 97, suppl. 5 – P. 635-639. – doi: 10.3171/jns.2002.97.supplement.
8. Gamma knife stereotactic radiosurgery yields good long-term outcomes for low-volume uveal melanomas without intraocular complications / Z. O. Toktas [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 17, iss. 4. – P. 441-445. – doi: 10.1016/j.jocn.2009.08.004.
9. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for uveal melanoma / A. J. Fakiris [et al.] // *Stereotact Funct Neurosurg*. – 2007. – Vol. 85, № 2-3. – P. 106-112. – doi: 10.1159/000098525.
10. Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas / D. W. Kang [et al.] // *J Neurosurg*. – 2012. – Vol. 117, suppl. – P. 108-114. – doi: 10.3171/2012.8.GKS121002.
11. Uveal melanoma / M. J. Jager [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2020. – Vol. 6, iss. 1. – Art. 24. – doi: 10.1038/s41572-020-0158-0.
12. Eighteen-year results of treatment of uveal melanoma using ruthenium-106 + rhodium-106 brachytherapy / L. V. Naumenko [et al.] // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 284-291. – doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-3-284-291. – edn: PCYFXH.
13. Enucleation after Stereotactic Radiosurgery in Patients with Uveal Melanoma / P. Zahorjanová [et al.] // *Cesk Slov Oftalmol*. – 2020. – Vol. 76, iss. 1. – P. 46-51. – doi: 10.31348/2020/6.
14. Clinical experience of stereotactic radiosurgery at a linear accelerator for intraocular melanoma / A. Furdova [et al.] // *Melanoma Res*. – 2017. – Vol. 27, iss. 5. – P. 463-468. – doi: 10.1097/CMR.0000000000000364.
15. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma / M. V. Cicinelli [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2021. – Vol. 99, iss. 8. – P. e1458-e1466. – doi: 10.1111/aos.14814.
16. Incidence of secondary glaucoma after treatment of uveal melanoma with robotic radiosurgery versus brachytherapy / J. Siedlecki [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 95, iss. 8. – P. e734-e739. – doi: 10.1111/aos.13418.
17. Retrospective evaluation of patients with uveal melanoma treated by stereotactic radiosurgery with and without tumor resection / D. Suesskind [et al.] // *JAMA Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 131, iss. 5. – P. 630-637. – doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.697.
18. Науменко, Л. В. Структура осложнений после проведения брахитерапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль ограничительной лазеркоагуляции в их профилактике / Л. В. Науменко // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 283-293. – doi: 10.34883/PI.2021.11.3.027. – edn: NIVZWC.
19. Early Results of Stereotactic Radiosurgery in Uveal Melanoma and Risk Factors for Radiation Retinopathy / G. Özcan [et al.] // *Turk J Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 50, iss. 3. – P. 156-162. – doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.78370.
20. Vitreoretinal Surgery in the Prevention and Treatment of Toxic Tumour Syndrome in Uveal Melanoma: A Systematic Review / M. R. Romano [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, iss. 18. – P. 10066. – doi: 10.3390/ijms221810066.
21. Damato, B. Developments in the management of uveal melanoma / B. Damato // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 32, iss. 6. – P. 639-647. – doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00917.x.
22. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma / J. A. Sivak-Callcott [et al.] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, iss. 10. – P. 1767-1776. – doi: 10.1016/s0161-6420(01)00775-8.
23. Regulation of VEGF expression in human retinal cells by cytokines: implications for the role of inflammation in age-related macular degeneration / C. N. Nagineni [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2021. – Vol. 227, iss. 1. – P. 116-126. – doi: 10.1002/jcp.22708.

References

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-2315. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
2. Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, Papaëfthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 2000;93(Suppl 3):184-188. doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
3. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):40-44. doi: 10.1136/bjo.2008.142208.
4. Gigliotti CR, Modorati G, Di Nicola M, Fiorino C, Perna LA, Miserocchi E, Franzin A, Picozzi P, Bolognesi A, Mortini P, Del Vecchio A, Calandrino R. Predictors of radio-induced visual impairment after radiosurgery for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(6):833-839. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310801.
5. Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, McGowan H, Jaywant S, Michaels H, Payne D, Pintilie M, Laperriere NJ, Simpson ER. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):94-100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.007.
6. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Horstmann G, Wowra B, Kampik A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1381-1388. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00150-0.
7. Simonová G, Novotný J Jr, Liscák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 2002;97(Suppl 5):635-639. doi: 10.3171/jns.2002.97.supplement.
8. Toktas ZO, Bicer A, Demirci G, Pazarli H, Abacioglu U, Peker S, Kilic T. Gamma knife stereotactic radiosurgery yields good long-term outcomes for low-volume uveal melanomas without intraocular complications. *J Clin Neurosci*. 2010;17(4):441-445. doi: 10.1016/j.jocn.2009.08.004.
9. Fakiris AJ, Lo SS, Henderson MA, Witt TC, Worth RM, Danis RP, Des Rosiers PM, Timmerman RD. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for uveal melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2-3):106-112. doi: 10.1159/000098525.
10. Kang DW, Lee SC, Park YG, Chang JH. Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas. *J Neurosurg*. 2012;117(Suppl):108-114. doi: 10.3171/2012.8.GKS121002.
11. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, Carvajal RD, Belfort RN, Jia R, Shields JA, Damato BE. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0.
12. Naumenko LV, Zhyliayeva KP, Evmenenko AA, Zherka IYu, Krasny SA. Eighteen-year results of treatment of uveal melanoma using Ruthenium-106 + Rhodium-106 brachytherapy. *Izvestija Nacionalnoj akademii nauk Belarusi. Serija medicinskih nauk [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series]*. 2021;18(3):284-291. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-3-284-291. edn: PCYFXH.

13. Zahorjanová P, Sekáč J, Babál P, Štubňa M. Enucleation after Stereotactic Radiosurgery in Patients with Uveal Melanoma. *Cesk Slov Oftalmol.* 2020;76(1):46-51. doi: 10.31348/2020/6.
14. Furdova A, Sramka M, Chorvath M, Kralik G, Furda R, Gregus M. Clinical experience of stereotactic radiosurgery at a linear accelerator for intraocular melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(5):463-468. doi: 10.1097/CMR.0000000000000364.
15. Cicinelli MV, Di Nicola M, Gigliotti CR, Battista M, Miserocchi E, Del Vecchio A, Mortini P, Bandello F, Modorati GM. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(8):e1458-e1466. doi: 10.1111/aos.14814.
16. Siedlecki J, Reiterer V, Leicht S, Foerster P, Kortüm K, Schaller U, Priglinger S, Fuerweger C, Muacevic A, Eibl-Lindner K. Incidence of secondary glaucoma after treatment of uveal melanoma with robotic radiosurgery versus brachytherapy. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):e734-e739. doi: 10.1111/aos.13418.
17. Suesskind D, Scheiderbauer J, Buchgeister M, Partsch M, Budach W, Bartz-Schmidt KU, Ritz R, Grisanti S, Paulsen F. Retrospective evaluation of patients with uveal melanoma treated by stereotactic radiosurgery with and without tumor resection. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):630-637. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.697.
18. Naumenko LV. Struktura oslozhnenij posle provedenija brahiterapii u pacientov s melanomoj sosudistoj obolochki glaza i rol ogranichitelnoj lazerkoaguljacii v ih profilaktike [The Profiles of Morbidities Related to Brachytherapy Administered to Choroid Melanoma Patients and the Contribution of Delimiting Laser Photocoagulation to Their Prevention]. *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa* [Ophthalmology. Eastern Europe]. 2021;11(3):283-293. doi: 10.34883/Pl.2021.11.3.027. edn: NIVZWC. (Russian).
19. Özcan G, Gündüz AK, Mirzayev İ, Oysul K, Uysal H. Early Results of Stereotactic Radiosurgery in Uveal Melanoma and Risk Factors for Radiation Retinopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2020;50(3):156-162. doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.78370.
20. Romano MR, Catania F, Confalonieri F, Zollet P, Allegrini D, Sergenti J, Lanza FB, Ferrara M, Angi M. Vitreoretinal Surgery in the Prevention and Treatment of Toxic Tumour Syndrome in Uveal Melanoma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10066. doi: 10.3390/ijms221810066.
21. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(6):639-647. doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00917.x.
22. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 2001;108(10):1767-1776. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00775-8.
23. Nagineni CN, Kommineni VK, William A, Detrick B, Hooks JJ. Regulation of VEGF expression in human retinal cells by cytokines: implications for the role of inflammation in age-related macular degeneration. *J Cell Physiol.* 2012;227(1):116-126. doi: 10.1002/jcp.22708.

PREDICTIVE FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF SECONDARY GLAUCOMA AFTER STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR CHOROIDAL MELANOMA

I. Y. Zherka, P. D. Dziameshka, L. V. Naumenko, K. P. Zhyliayeva, V. A. Hizemava, S. L. Polyakov

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

Stereotactic radiosurgery (SRS) demonstrates satisfactory results in terms of local tumor control and survival of patients with choroidal melanoma. At the same time, there are practically no studies aimed at establishing the dependence of the frequency and severity of SRS complications on the initial characteristics of the tumor and dose parameters of radiosurgery.

The aim of this study was to analyze the incidence of post-radiation complications, as well as the relationship between the clinical characteristics of the tumor and the dosimetric parameters of stereotactic radiosurgery and secondary glaucoma.

Material and methods. The prospective study included 43 patients with cT1-3N0M0 choroidal melanoma. The median prescribed dose per tumor margin at 50% isodose was 30 Gy, (23-35 Gy). The immediate effect of the treatment was assessed as positive in all the cases, except for increased blood flow according to Doppler ultrasound data, an increase in tumor size by more than 20% of the previously determined lesion according to MRI. Univariate and multivariate regression analyzes were performed using the Cox proportional hazards model, ROC analysis for statistically significant variables.

Results. During the follow-up period (median was 16 months), an objective tumor response to treatment was recorded in 100% of cases. Secondary cataract after SRS developed in 4 (9.3%) cases, post-radiation retinopathy - in 9 (20.9%) cases, secondary retinal detachment - in 7 (16.3%) cases, secondary glaucoma - in 6 (14%) cases. After SRS during the observation period, the eyeball was preserved in 90.7% of patients. For the tumor volume parameter, the area under the curve was 0.92 (95% CI 0.84-1.00) with a cut-off point of 800 mm³. With a tumor volume less than this indicator, no cases of secondary glaucoma were detected. In the case of tumors with a volume equal to or greater than the calculated value, secondary glaucoma developed in 71% of cases. For the tumor thickness parameter, the area under the curve was 0.78 (95% CI 0.63-0.93) with a cut-off point of 7.6 mm. With a tumor thickness of less than 7.6 mm, the incidence of secondary glaucoma was 5% during the observation period, with a tumor thickness greater than this indicator - 72%.

Conclusion. In the treatment of tumors with a volume of more than or equal to 800 mm³ and/or a thickness of more than or equal to 7.6 mm, radiosurgery as a monomethod is not recommended; it is necessary to resort to a combined method, including, along with SRS, tumor endoresection.

Keywords: choroidal melanoma, radiosurgery, radiation therapy, complications, secondary glaucoma

For citation: Zherka IY, Dziameshka PD, Naumenko LV, Zhyliayeva KP, Hizemava VA, Polyakov SL. Predictive factors for the development of secondary glaucoma after stereotactic radiosurgery for choroidal melanoma. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(3):335-342. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-335-342>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Жерко Ирина Юрьевна / Zherka Iryna, e-mail: zherko.irina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5134-3666

Демешко Павел Дмитриевич / Demeshko Pavel, e-mail: pdemeshko@me.com, ORCID: 0000-0002-1324-3656

Науменко Лариса Владимировна / Naumenko Larisa, e-mail: larisana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1875-9176

Жиляева Екатерина Павловна / Zhyliayeva Katsiaryna, e-mail: kukuuu@yandex.by, ORCID: 0000-0003-2964-6895

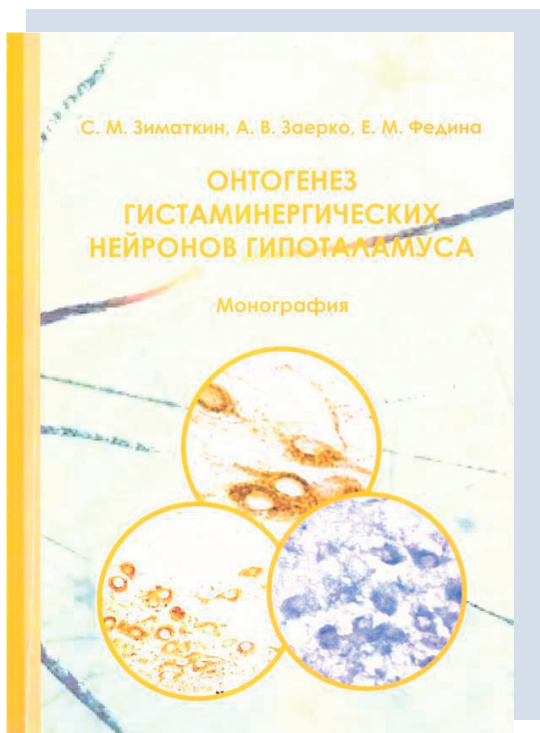
Гиземова Ольга Анатольевна / Olga Gizemova, e-mail: gizemova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9724-9625

Поляков Сергей Львович / Polyakov Sergey, e-mail: OncoBel@omr.by, ORCID: 0000-0003-1591-6313

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.04.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2022



Зиматкин, С. М. Онтогенез гистаминергических нейронов гипоталамуса : монография / С. М. Зиматкин, А. В. Заерко, Е. М. Федина ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", [Кафедра] гистологии, цитологии и эмбриологии. – Гродно : ГрГМУ, 2022. – 147 с. : рис., табл. – ISBN 978-985-595-673-1.

Монография посвящена обобщению и анализу мировой литературы об онтогенезе гистаминергических нейронов мозга животных и человека и собственных результатов исследования постнатального развития данных нейронов гипоталамуса крысы. В книге представлен новый иммуногистохимический способ выявления гистаминергических нейронов в парафиновых срезах мозга, позволяющий четко локализовать эти нейроны для дальнейшего изучения. Показана сравнительная динамика содержания и активности моноаминоксидазы типа Б в гистаминергических нейронах гипоталамуса крысы в постнатальном онтогенезе, демонстрирующая становление их медиаторного метаболизма. Впервые описаны микроскопические структурные, ультраструктурные, гистохимические и молекулярные особенности гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса крысы, отражающие их развитие, дифференцировку и функциональное состояние.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (M20M-089).

Книга предназначена научным сотрудникам, преподавателям, студентам медицинского и биологического профиля, магистрантам, аспирантам, врачам-неврологам, педиатрам, всем тем, кто работает в области исследования развития головного мозга.