

Макулопатия после транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи

А.Ф. Бровкина, А.Е. Заргарян

ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Контакты: Алевтина Федоровна Бровкина anab@list.ru

У 23 больных изучены изменения макулярной зоны, возникающие после транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи экстрафовеолярной локализации. Выделены факторы риска развития этого осложнения: близкое расположение края опухоли до фовеолы (1–4,5 мм), темпоральная локализация меланомы, наличие сопутствующих заболеваний глазного дна (возрастная макулодистрофия, миопия высокой степени).

Ключевые слова: пострадиационная макулопатия, транспупиллярная терапия, меланома хориоидеи, постлучевые осложнения, радиационная васкулопатия, сосудистые осложнения, факторы риска развития макулопатии

Maculopathy after transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas

A.F. Brovkina, A.E. Zargaryan

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Macular area changes arising after transpupillary thermotherapy for extrafoveal choroidal melanomas were studied in 23 patients. Risk factors for this complication were identified; these were the tumor margin being close (1–4.5 mm) to the foveola; temporal localization of melanoma; eyeground comorbidity (age-related macular degeneration, high-grade myopathy).

Key words: post-radiation maculopathy, transpupillary therapy, choroidal melanoma, post-radiation complications, radiation vasculopathy, vascular complications, risk factors for maculopathy

В 80-х годах прошедшего столетия J. Oosterius экспериментально доказал возможность использования инфракрасного диодного лазера с длиной волны 810 нм для транспупиллярной термотерапии (ТТТ) меланом хориоидеи (МХ). С 1995 г. ТТТ практикуют в качестве одного из методов органосохранного лечения этих опухолей. При нагреве МХ удается получить ее локальную коагуляцию на глубину до 3,5 мм [1, 2]. На протяжении почти 18 лет методика ТТТ не меняется: остаются неизменными параметры лазерного луча (1000–3000 мк), мощность (750–950 мВт), продолжительность нагрева ткани (60 с). С учетом элевации МХ, степени ее пигментации и наличия или отсутствия субретинальной жидкости возможны индивидуальные вариации первых двух физико-технических параметров. В любых условиях важно соблюдать правило: степень нагрева опухолевой ткани должна достигать 45–65 °С в течение 60 с. Осложнения, вызываемые ТТТ, ограничиваются в основном зоной воздействия и проявляются окклюзией ретинальных сосудов, неоваскуляризацией сетчатки, в конечном исходе может возникать тракция и разрыв сетчатки с последующей ее отслойкой. Более часто наблюдают обструкцию венозных (41 %) и артериальных (12 %) сосудов сетчатки [3, 4]. В исходе у 6 % больных возможно появление неоваскуляризации сетчатки, а спустя 1–2 года как

крайне тяжелое осложнение может развиваться хориовит-реальная неоваскуляризация [5]. Ранее одним из нас было показано, что сосудистые осложнения после ТТТ МХ возникают у 23,6 % больных [6].

Патогенез сосудистых осложнений после ТТТ активно обсуждается на страницах специальной литературы. Основной причиной их возникновения считают появление посткоагуляционных васкулопатий, наподобие тех ретинальных васкулопатий, которые возникают после облучения МХ. В основе патогенеза таких осложнений принято считать лучевое повреждение эндотелия сосудов сетчатки и закупорку капилляров [7]. Разрушение эндотелия приводит к запуску сосудов и появлению клеточной гипоксии. Первые морфологические изменения в поверхностных слоях сетчатки обнаруживают через 5 мин после ТТТ. Далее в течение 1 ч в зоне облучения развивается ядерный пикноз клеток, который постепенно распространяется в более глубокие слои ткани [1, 2].

Все описанные осложнения напрямую связаны с воздействием высокой температуры на ткани сетчатки. А между тем в литературе описаны случаи появления макулярного отека, сопровождающегося относительной скотомой в поле зрения после ТТТ, выполненной экстрамакулярно [8]. Четких сведений об их частоте и возможности прогнозирования в лите-

ратуре нет. В связи с изложенным нам представилось полезным проанализировать частоту макулярных осложнений после ТТТ МХ, расположенных в центральной зоне глазного дна, и выявить наиболее раннюю для макулярной зоны локализацию опухоли.

Материал и методы

Обследовано 23 больных (23 глаза), страдающих МХ и пролеченных ТТТ. Их возраст к моменту проведения ТТТ составлял 23–75 лет (средний возраст $56,30 \pm 1,93$ года). У 2 из них ТТТ проводили на фоне имеющегося компенсированного сахарного диабета 2-го типа, в 1 случае — на фоне оперированной первичной открытоугольной глаукомы, у 1 больного на фоне высокой прогрессирующей миопии и у 5 пациентов — на фоне возрастной макулодистрофии (ВМД). Размеры опухоли до ТТТ составили по толщине 1,05–3,71 мм (среднее значение $1,944 \pm 0,21$ мм), диаметр — 3,31–12,39 мм. Преобладали опухоли с максимальным диаметром до 10,1 мм. Меланома во всех случаях локализовалась в центральной зоне глазного дна. Из них у 11 больных край опухоли не доходил до фовеолы на 1–3 мм, в 7 глазах он отстоял на 4,5–5 и более мм. Не учитывали близость края меланомы к макулярной зоне у 5 больных, страдающих ВМД.

Осмотр макулярной области и фотографирование глазного дна начинали проводить через 3 нед после ТТТ, оптическую когерентную томографию (ОКТ) — спустя 3 мес после лечения и далее в процессе динамического наблюдения. Срок наблюдения после лечения — 12–60 мес (средний срок $30,04 \pm 3,36$ мес).

ТТТ осуществляли с помощью лазерного диодного фотокоагулятора модели «DC-33009» фирмы NIDEK с длиной волны 808 нм в инфракрасном диапазоне при непрерывном режиме излучения под местной инстилляционной анестезией 0,5% раствором инокаина в условиях медикаментозного мидриаза. Для биомикроофтальмоскопии и термотерапии использовали трехзеркальную линзу Гольдмана. Диаметр лазерного пятна составлял 1–3 мм. Экспозиция коагуляции во всех случаях была постоянной — 60 с. Указанное время экспозиции ТТТ по данным экспериментальных исследований обусловлено однородностью и равномерностью лазерного излучения, что позволяет добиться равномерного нагрева опухолевой ткани в зоне воздействия лазерного луча до 44–55 °С [9]. Мощность излучения подбирали индивидуально с учетом степени пигментации опухоли и ее толщины. Как правило, она колебалась в пределах 750–850 мВт. ТТТ применяли как единственный метод разрушения МХ.

Результаты и их обсуждение

Больные были подразделены на группы с учетом квадранта расположения меланомы (см. таблицу). В 23 глазах опухоль располагалась экстрафовеоларно. Как мы указали выше, в 5 из них меланома сочеталась с ВМД, в связи с чем эти глаза были исключены из анализа.

Из 18 наблюдений в 9 край меланомы локализовался в 1–2,5 мм от фовеолы. И, несмотря на близость опухоли к фовеоле, через 3–6 мес после ТТТ в 1 случае

Распределение больных по группам с учетом квадранта расположения меланомы

Квадранты локализации опухоли	Число глаз	Средний возраст (лет)	Отсутствие изменений в макулярной зоне после ТТТ	Постлучевая макулопатия	Сопутствующие заболевания и число наблюдений
Верхне-наружный квадрант	6	53,76	4	2	Оперирован глаукома — 1
Нижне-наружный квадрант	5	57,5	2	3	Миопия выс. ст. — 1
Нижне-внутренний квадрант	1	57	—	—	ВМД — 1
ЮПП* (нижне-наружный квадрант)	1	70	—	—	ВМД — 1
ЮПП* (верхне-наружный квадрант)	6	58,4	1	4	ВМД — 1 Диаб. рет. — 1 Миопия выс. ст. — 1
ЮПП* (верхне-внутренний квадрант)	3	49,7	2	—	ВМД — 1 Диаб. рет. — 1
ЮПП* (нижне-внутренний квадрант)	1	68	—	—	ВМД — 1
Всего	23	56,30	9	9	10

* Юкстапапиллярная локализация.

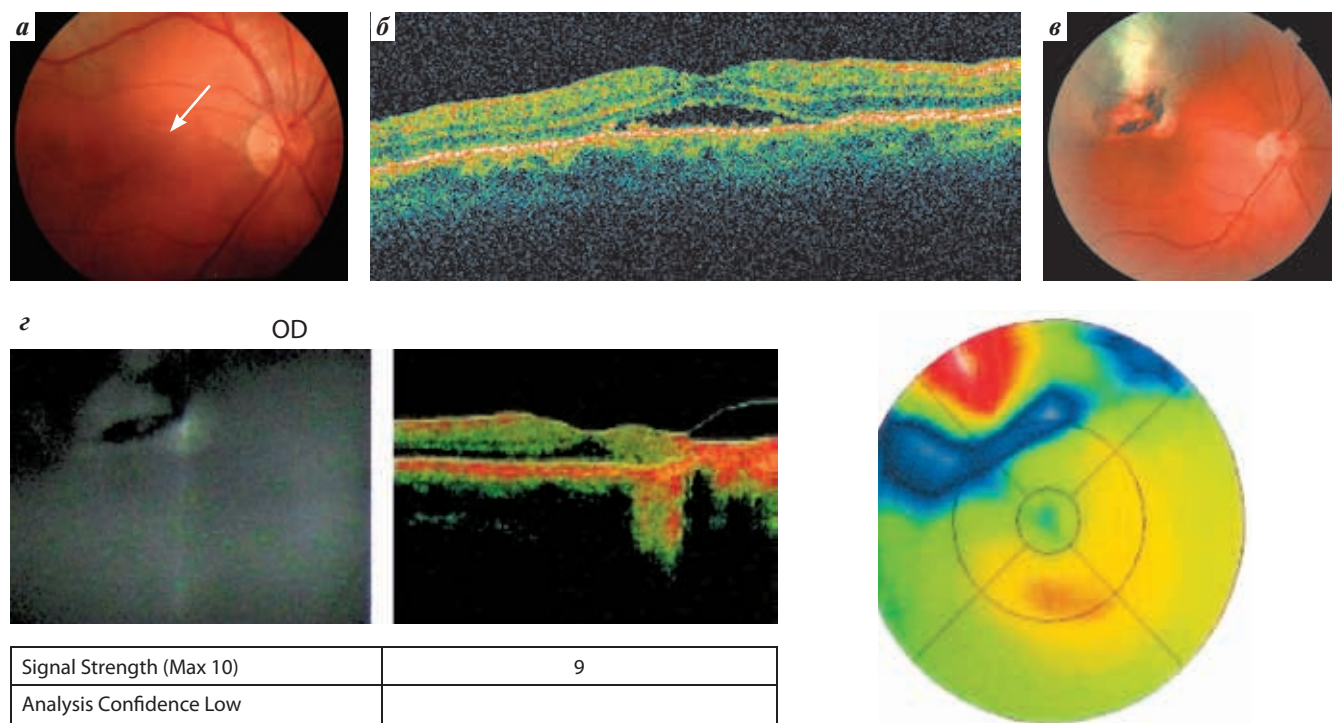


Рис. 1. Меланома расположена в 1–2,5 мм от фовеолы: а — фото глазного дна больного до ТТТ. Отслойка нейроэпителия (указано стрелкой) в макулярной зоне при остроте зрения 0,7; б — ОКТ того же глаза. Серозная отслойка нейроэпителия, утолщение сетчатки до лечения; в — фото глазного дна того же глаза через 24 мес после ТТТ, острота зрения — 1,0; з — ОКТ того же глаза через 24 мес после лечения: фовеолярный контур сохранен, сверху в парафовеолярных отделах гиперрефлексивность (рубцовая ткань), слои сетчатки в этой области не дифференцируются, ее толщина уменьшилась

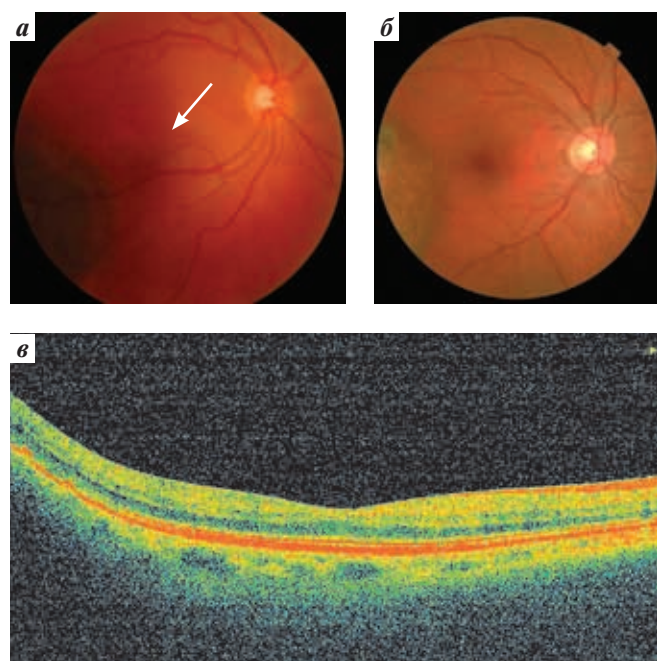


Рис. 2. Меланома расположена в 3 мм от фовеолы: а — фото глазного дна больного до проведения ТТТ. Стрелкой обозначены границы опухоли; б — фото глазного дна того же глаза через 14 мес после ТТТ; в — ОКТ того же глаза через 14 мес после ТТТ, фовеолярный контур сохранен, слои сетчатки дифференцируются

изменения в сетчатке по сравнению с исходными были настолько незначительны, что удалось не только сохранить исходную остроту зрения (0,7), но и наблюдать его повышение до 1,0 (рис. 1). У 1 больного этой группы после ТТТ острота зрения, равная 0,1, сохраняется на протяжении 16 мес. Прогрессирование патологических изменений в макулярной зоне сетчатки с ухудшением остроты зрения зафиксировано в 7 глазах. Именно в этих случаях опухоль распространялась практически до фовеолы, и при ТТТ произошло тепловое повреждение сетчатки в этой зоне. У 2 больных край опухоли отстоял от фовеолы на 3 мм. После ТТТ зрение в 1 случае удалось сохранить исходно высокое (0,8), и проведенное многократное ОКТ позволило объяснить эту положительную динамику (рис. 2). У другого больного после проведенного ТТТ острота зрения снизилась с 1,0 до 0,3, но спустя 6 мес восстановилась до 0,6. При ОКТ-исследовании в этот период отмечено уменьшение развившейся после ТТТ отслойки нейроэпителия, уменьшение отека сетчатки.

Особую ранимость центральной зоны сетчатки после ТТТ можно объяснить ее анатомическими особенностями: питание сетчатки в макулярной зоне осуществляется только хориокапиллярными сосудами, для которых типична повышенная чувствительность к любому стрессу, в том числе лучевому и тепловому [10, 11]. Исследо-

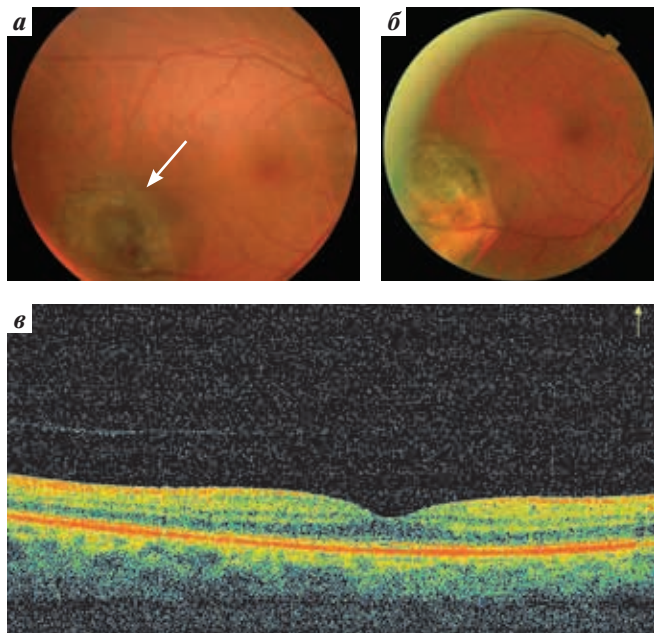


Рис. 3. Меланома расположена в 4,5–6 мм от фовеолы: а — фото глазного дна через час после ТТТ, видны границы отека сетчатки (стрелки); б — фото глазного дна того же глаза через 48 мес после ТТТ. Острота зрения 1,0; в — ОКТ того же глаза через 48 мес после ТТТ. Фовеолярный контур сохранен, толщина сетчатки в норме

вания E. Midena et al. подтверждают это положение [12]. Авторы показали, что у 3/4 больных, подвергнутых ТТТ, обнаруживают запустевание сосудов хориоидеи среднего калибра, во всех случаях развивается окклюзия хориокапилляров, и у 11 % больных появляются ретинохориоидальные анастомозы. В наблюдаемых нами случаях из 11 больных, имевших близкое к фовеоле расположение МХ (до 3 мм), ухудшение зрения, обусловленное воздействием теплового лазера на сетчатку макулярной зоны, отмечено в 8 случаях. Это свидетельствует о том, что расстояние от границы МХ до фовеолы в пределах 3 мм является наиболее ранимым и приводит к необратимому снижению зрения. В плане сохранности фовеолярной зоны после ТТТ меланомы более оптимальными являются границы опухоли, расположенные в 4,5–6 мм

и более от фовеолы: из 7 глаз этой группы удалось сохранить высокую остроту зрения в 6 глазах (рис. 3). В одном наблюдении у больного с высокой прогрессирующей близорукостью меланома располагалась в 6,5 мм от фовеолы, и после ТТТ зрение ухудшилось на 0,2 по сравнению с исходным (0,7). Это можно объяснить появлением нежной эпиретинальной мембраны, образовавшейся после лечения. Поскольку высокая миопия в этом случае была бинокулярной, а изменения в макулярной области появились через 14 мес только на стороне проведения ТТТ, есть основание полагать, что именно лазерная термотерапия, хотя и проведенная прицельно, все же опосредованно сыграла отрицательную роль в развитии патологического процесса в миопическом глазу (рис. 4). Что касается других патологических состояний (первичная открытоугольная глаукома, сахарный диабет 2-го типа), то в наших наблюдениях отрицательного влияния их на состояние макулярной зоны не отмечено.

Известно, что при меланоме, локализованной темпоральнее макулы, имеется более высокий риск ее поражения. И действительно, среди 8 глаз с макулопатией, возникшей после ТТТ, все случаи имели темпоральное расположение опухоли.

Сочетанное поражение глаза ВМД и МХ имело место в 5 случаях. В 4 из них на них стороне локализации меланомы изменения в макулярной зоне оказались выражены в большей степени, соответственно ниже была и острота зрения, а после ТТТ зрение на стороне опухоли оказалось сниженным в 3 случаях при наблюдении в сроки до 18 мес. И только у 1 больного при локализации опухоли во внутреннем квадранте острота зрения после ТТТ не изменилась. В 1 наблюдении при локализации меланомы также во внутреннем квадранте глазного дна достаточно высокая острота зрения (0,8) осталась после термотерапии неизменной. Таким образом, сочетание ВМД и меланомы следует признать для дистрофически измененной макулярной зоны неблагоприятным моментом, а использование в качестве лечебного фактора ТТТ усугубляет патологические изменения в центральной зоне сетчатки.

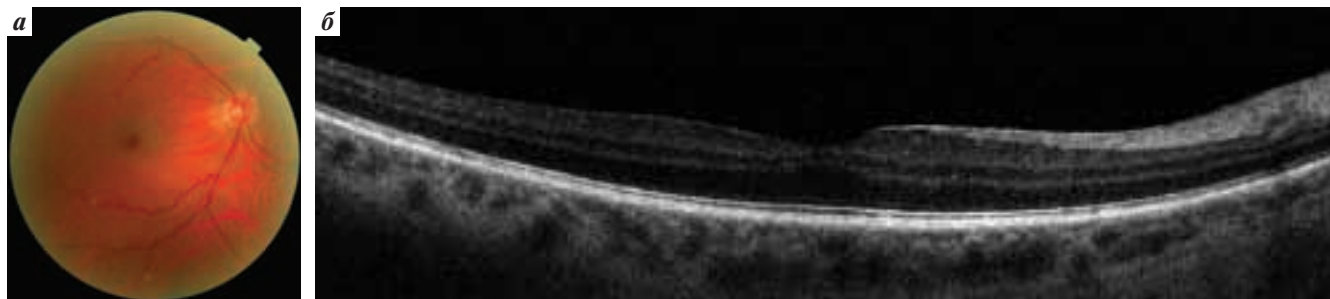


Рис. 4. Меланома расположена в 6,5 мм от фовеолы: а — фото глазного дна больной через 15 мес после ТТТ, видна нежная эпиретинальная мембрана и извитость капилляров в макулярной зоне; б — ОКТ того же глаза через 15 мес после ТТТ. Фовеолярный контур сохранен, толщина сетчатки в пределах нормы, видна нежная эпиретинальная мембрана

По данным литературы, сохранность зрения или его улучшение отмечают практически у половины больных после ТТТ ХМ [4]. В наших наблюдениях из 23 глаз с МХ ухудшение зрительных функций после ТТТ отмечено в 12 глазах, неизменным зрение осталось в 8 случаях, а улучшение его после разрушения МХ наблюдали у 3 больных.

Заключение

Разрушение экстрафовеоларно расположенной МХ позволяет сохранить зрение практически у по-

ловины больных. Более опасным в плане сохранности зрительных функций является расположение границ опухоли от фовеолы от 3 мм и менее. Оптимальным расстоянием, при котором возможно разрушение опухоли и сохранение зрения, следует признать расстояние от 4,5 мм и более. Сочетание ВМД и меланомы, МХ и прогрессирующей высокой миопии при лечении опухоли с помощью ТТТ следует признать неблагоприятными моментами, усугубляющими патологические изменения в центральной зоне сетчатки, что и приводит к снижению зрения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Линник Л.Ф., Яровой А.А. и др. Сравнительная оценка методов брахитерапии и диодлазерной транспупиллярной термотерапии при лечении меланом хориоидеи малых размеров. *Офтальмохирургия* 2004;2:64–70.
2. Journée-de Korver J.G., Oosterhuis J.A., Vrensen G.F. Light and electron microscopic findings on experimental melanomas after hyperthermia at 50 °C. *Melanoma Res* 1995; 5:393–402.
3. Aaberg T.M., Bergstrom C.S., Hickner Z.J., Lynn M.J. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(6):741–4.
4. Shields C.L., Shields J.A., Perez N. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002;109:225.
5. Kiratli H., Bilgiç S. Choriovitreous neovascularization following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Eye* 2003;17:437–9.
6. Бровкина А.Ф., Панова И.Е. Осложнения транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи, возможности их профилактики. *Вестник офтальмологии* 2010;2:18–21.
7. Archer D.B., Amaoka W.M.K., Gardner T.A. Radiation retinopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye* 1991;5:239–51.
8. Shields C.L., Shields J.A., Cater J. et al. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology* 1998;105:581–90.
9. Connolly B.P., Regillo C.D., Eagle R.C. et al. The histopathological effects of transpupillary thermotherapy in human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:415–20.
10. Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(4):608–15.
11. Ginderdeuren R. van Limbergen E. van Spileers W. 18 Years' experience with high dose rate strontium-90 brachytherapy of small to medium sized posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(10):1306–10.
12. Midena E., de Belvis V., Zaltron S. et al. Choroidal vascular patterns after transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:444 (abstract 2394).