



ПОСТЛУЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СКЛЕРЫ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ

УДК 617.7
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.01.07

© А. Ф. Бровкина, Я. Н. Хиониди, С. Ю. Нечеснюк

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования»,
Офтальмологическая клиническая больница г. Москва

✧ В статье приведен анализ данных литературы по постлучевому некрозу склеры. Представлены собственные клинические (8 глаз) и патоморфологические (5 глаз) наблюдения с постлучевым некрозом склеры. Высказаны суждения о причинах появления постлучевой деструкции склеры и мерах их профилактики.

✧ **Ключевые слова:** некроз склеры; склеромаляция; эписклера; меланома хориоидеи; брахитерапия; офтальмоаппликатор.

Разрушение склеры после локального облучения внутриглазных меланом встречается нечасто, видимо, с этим и связано отсутствие пристального внимания к этому осложнению. Нельзя исключить и тот факт, что нарушение целостности склеры после брахитерапии (БТ) возникает чаще в поздние после облучения сроки. Ранее склеру рассматривали как достаточно мощную защитную оболочку, которая после облучения опухоли заднего отдела глаза имеет тенденцию к увеличению своей толщины в 1,5–2 раза [2]. По мере накопления опыта БТ внутриглазных меланом, рассматривая склеру как мощный барьер, необоснованно начали расширять показания к ее использованию при опухолях больших размеров [3]. Однако увеличение размеров опухоли требует увеличения дозы облучения ее, что приводит, в первую очередь, к возрастанию лучевой нагрузки на склеру в месте контакта ее с офтальмоаппликатором (ОА). Более чем через 20 лет после начала использования радиоактивных ОА для разрушения увеальных меланом Z. Petrovich с соавторами представила описание деструктивных изменений склеры [13]. Авторы обнаружили морфологические признаки атрофии или некроза склеры в зоне ее с ОА в 33 % случаев, а позднее P. Radian с соавторами в среднем через 70 месяцев после лечения выявили деструктивные изменения в склере у 73 % облученных глаз [15]. Следует оговориться, что во всех этих случаях в качестве источника излучения использовали радиоактивный йод (^{125}I), характеризующийся достаточно мощным γ -излучением. Обнадеживали более мягкие ОА с β -источниками излучения. К примеру, R. Parvs-van-Ginderdeuren с соавторами, основываясь на результатах морфологических исследований энуклеированных глаз после облучения внутриглазной меланомы

стронциевыми ОА (^{90}Sr), заключили, что в подлежащей склере только в зоне облучения имеют место редуцированные фиброциты, а структуральная альтерация коллагеновой стромы склеры отсутствует [12]. Но наряду с этим, в последние два десятилетия появились сообщения о повреждении склеры при облучении ее стронциевыми ОА (^{90}Sr), которые использовали с целью профилактики рецидива птеригиума после его удаления [9, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить частоту некроза склеры, как осложнения БТ, причины его появления и предложить меры профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано состояние склеры после облучения внутриглазных меланом у 203 больных (203 глаза) в динамике в сроки от 3 до 32 лет. Изменения склеры в зоне контакта ее с ОА выявлены у 8 больных. Из них 5 женщин, 3 — мужчин. Возраст больных 33–74 года (средний возраст 54,4 года). Преэквадриальное расположение меланомы имело место в 6 глаза, в 2 — постэквадриальное. Во всех случаях облучение меланомы было проведено ОА с β -излучателями (^{106}Ru). У 3 больных для разрушения опухоли потребовалось повторное облучение с интервалом в 1,5–2 года (в среднем через 18,7 мес.), у одного больного для облучения опухоли большого диаметра использовали перемещение ОА, что привело к более мощному лучевому воздействию на склеру в зоне «наложения» зон облучения. У одного больного БТ предшествовало облучение меланомы узким медицинским протонным пучком. В 5 случаях с целью более точной фиксации ОА к склере над опухо-

Таблица 1

Топометрическая характеристика меланом и сроки появления деструкции склеры

Локализация	Кол-во глаз	Внутр. половина	Наружн. половина	Д-р сред (мм) меланомы	Толщина опухоли (мм)	Доза облучения склеры (Гр)	Сроки появления деструкции склеры (мес)	Энуклеация
Преэквадор.	5	2	3	17,43	7,034	1175	14,4	4
Задний отдел глаза	2	2	—	12,87	3,94	681	12	1
Всего	7	4	3					5

лю было проведено предварительное прошивание и временное пересечение прямой мышцы глаза в секторе локализации опухоли. По предложению одного из авторов (Бровкина А. Ф.) двум больным с целью сохранения глаза проведена операция склеропластика. Наблюдение за больными в динамике (интервал между осмотрами 3 месяца в первый год наблюдения и далее 1 раз в 6 месяцев) проводили в офтальмоонкологическом кабинете с обязательным УЗИ контролем. Измерение толщины склеры проводили как с помощью эхобиометрии на приборе Tomey 4Д-6000 (по единой методике, выполнялась одним врачом УЗИ кабинета), и во время патогистологического исследования путем морфометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 203 больных, получивших БТ по поводу хориоидальной меланомы, нарушение целостности склеры, частичное или сквозное, выявлено у 8 больных. Сквозной дефект склеры после БТ выявлен в зоне сухожилия нижней прямой мышцы в одном случае, у одного больного четко дифференцировался сквозной продольно расположенный канал в склере по передней границе дефекта, что было расценено нами как ранение склеры, возникшее в момент фиксации ОА. Таким образом, БТ, как причина нарушения целостности склеры, частичное или сквозное, диагностировано в 7 глазах, что составило 3,45 %. Данные литературы по этому показателю значительно разнятся: частота лучевого некроза склеры колеблется в пределах 7–12–28 % и даже 33 % [5, 6, 7, 13, 14, 16, 17]. Следует отметить, что наиболее высокий процент лучевого поражения склеры отмечали при облучении опухоли ОА с радиоактивным йодом (^{125}I), который, как известно, характеризуется достаточно жестким излучением. К примеру, R. Stack с соавт. [18] описали атрофию или некроз склеры после облучения ее ОА с ^{125}I у 84 больных, большая часть которых имела преэквадриально расположенную меланому хориоидеи. Различны показатели частоты лучевого некроза склеры и после использования рутениевых ОА. При облучении хориоидальных меланом заднего отдела глаза N. Kaiserman с соавторами выявили некроз склеры у 2,4 % больных [8], а C. L. Shields с соавторами — у 7 % [17].

Оценивая частоту деструктивных изменений склеры после ее облучения, следует учитывать исходную локализацию опухоли. Так, при постэкваториальном расположении меланомы нарушение целостности склеры было выявлено нами у 2 больных из 136 наблюдений. В то же время при экваториальной и преэквадриальной локализации опухоли постлучевой сквозной или частичный дефект склеры в зоне контакта ее с ОА зафиксирован у 5 больных. Таким образом, истинные лучевые повреждения склеры имели место у 1,46 % больных с постэкваториальным расположением опухоли, а при передней ее локализации частота этого осложнения оказалась почти в 5 раз выше (7,46 %). Через 24–72 месяца после БТ энуклеировано 5 глаз. Из них повторной брахитерапии были подвергнуты 3 глаза, у одного больного БТ была проведена после предшествующей протонотерапии. В одном из этих глаз организованный некроз склеры с петрификатом выявлен через 12 месяцев после однократной БТ постэкваториальной меланомы при дозе облучения склеры 803 Гр. (рис. 1).

В 4 случаях опухоль располагалась преэквадриально и в зоне экватора. Доза облучения склеры в этих глазах колебалась в пределах 658–1767 Гр. При среднем диаметре облучения склеры 20,8 мм средняя доза лучевой нагрузки на склеру составила 1175 Гр. Топометрическая характеристика опухолей, дозы облучения склеры и сроки появления деструктивных изменений в ней представлены в таблице 1. Приведенные в таблице показатели позволяют признать, что одной из причин более частого появления лучевых повреждений склеры при преэквадриальной ее локализации следует признать необходимость использования больших доз облучения склеры при лечении больших меланом (проминенция более 7 мм, диаметр — более 17 мм). Во всех глазах поражение склеры наблюдали в зоне прикрепления наружной или внутренней прямых мышц глаза. Средняя доза облучения склеры оказалась достаточно большой и превышала таковую у больных с постэкваториальной меланомой в 1,72 раза, что можно объяснить значительно большей проминенцией меланомы этой локализации (в 1,8 раза). Хотя средние сроки выявления признаков деструкции склеры и составили 12–14

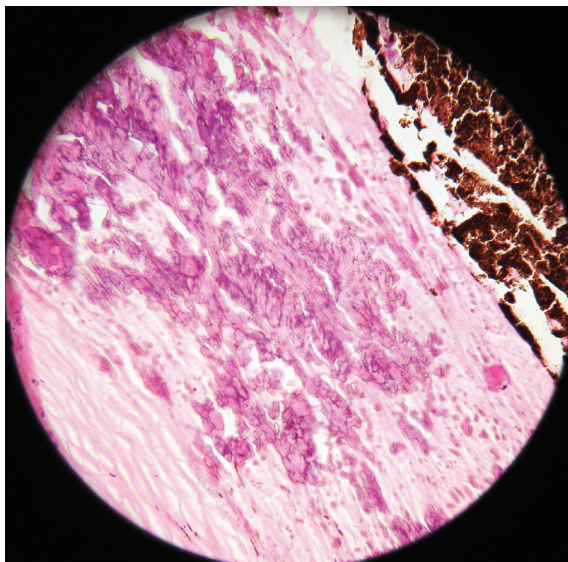


Рис. 1. Организовавшийся некроз склеры с петрификатом через 12 мес. после БТ (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

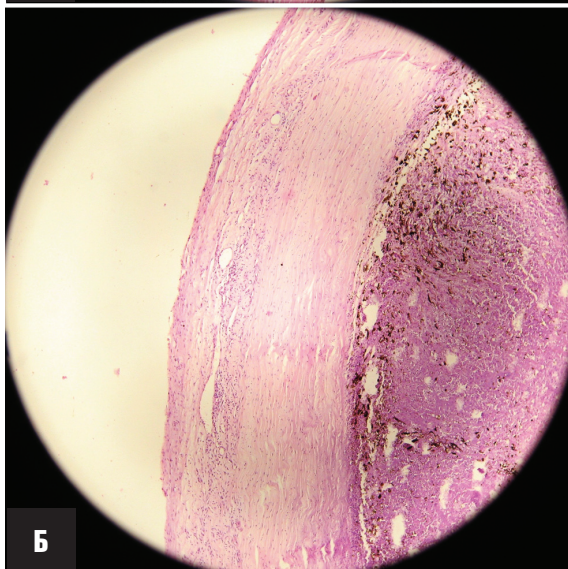
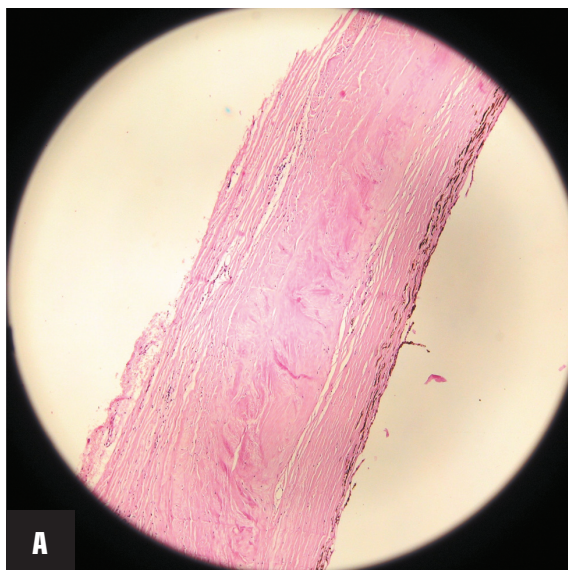


Рис. 2. Дезорганизация пучков коллагеновых волокон склеры с гиалинозом, хориоретинальный рубец после БТ — А и в зоне продолженного роста опухоли — Б (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

мес., складывается четкое впечатление, что после первичной БТ они, действительно, более длительные (12–24 мес), в то время как при повторной БТ признаки деструкции склеры выявлялись максимум через 2–3 мес. Вероятнее всего, именно повторное облучение в участках наиболее тонкой склеры (зона прикрепления сухожилий прямых мышц глаза!) и явилось предпосылкой для укороченного срока развития деструкции склеры.

При морфологическом исследовании энуклеированных глаз в зоне контакта склеры с ОА дифференцировался хориоретинальный рубец с гиалинозом коллагеновых волокон, в котором были хорошо видны участки распыления пигмента — меланина в виде скоплений пигментных гранул, преимущественно расположенных внеклеточно. Диссеминацию гранул меланина наблюдали и по всей толще склеры. В наружных слоях склеры выявлена дезорганизация пучков коллагеновых волокон, их набухание за счет гиалиноза, однако изменения толщины склеры отметить не удалось (рис. 2). Но в этой зоне выявлено утолщение эписклеры за счет пролиферации фибробластов, сосудов капиллярного типа и периваскулярных воспалительных инфильтратов, представленных в основном лимфоцитами с примесью плазматических клеток (рис. 3). Подобная морфологическая картина позволила нам расценить данные изменения в эписклере как реакцию на облучение. В двух глазах отмечена регрессия деструктивных процессов в склере. По мере увеличения сроков наблюдения после БТ наблюдается процесс рубцевания, он оказался более выраженным в эписклере и значительно слабее в склере [2].

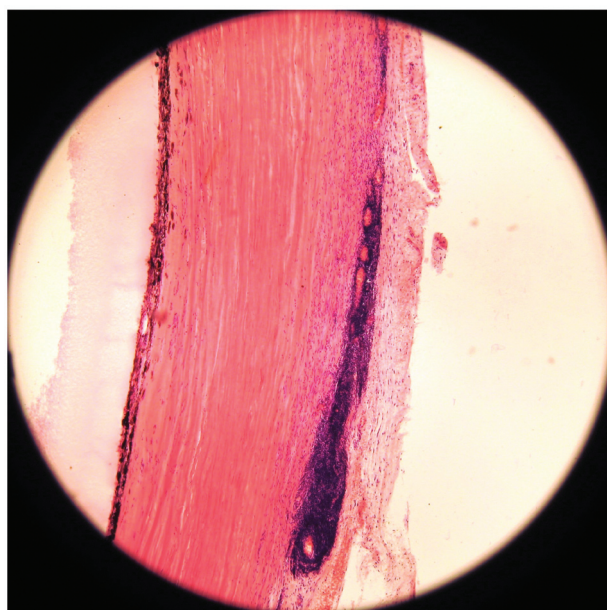


Рис. 3. Утолщение эписклеры за счет пролиферации фибробластов, капилляров и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

В литературе нет единого мнения о механизме развития некротических изменений в склере после БТ. Одной из причин лучевых повреждений склеры считают инфильтрацию внутренних слоев склеры большой опухолью. Гистологическими исследованиями было показано, что некроз склеры развивается при врастании опухоли во внутренние оболочки склеры. Большие опухоли чаще прорастают в склеру, что и обуславливает некроз склеры [7]. Однако подобные рассуждения можно расценивать как спекулятивные, так как еще в 1983 г. было показано, что внутренние слои склеры вовлекаются в опухолевый процесс в 70 % начальных меланом хориоидеи [19], а некроз склеры все же следует относить к редким осложнениям. К спекулятивным рассуждениям можно отнести и высказывания о роли постлучевых нарушений кровотока, возникающих под лизирующим действием энзимов, образующихся после некроза меланомы в развитии деструктивных изменений в склере [10]. К факторам, способствующим некрозу склеры, относят и повышение ВГД (более 15 мм рт. ст.), и толщину опухоли более 7 мм. [6]. Однако С. Rubin из 23 больных с атрофией и некрозом склеры после БТ кобальтовыми ОА неоваскулярную глаукому наблюдал только в двух глазах [16].

В наших наблюдениях неоваскулярная глаукома развилась у 15 больных (из 203), и ни у одного из них не было деструктивных постлучевых изменений в склере. Речь, конечно, идет не о больных, имеющих меланому цилиарного тела и радужки. В подобных случаях БТ приводит к развитию неоваскулярной глаукомы чаще, чем к некрозу склеры. Однако патогенез вторичной глаукомы, возникающей в облученных глазах, поликомпонентен. Пусковым механизмом можно считать постлучевую васкулит, частота и степень выраженности которого зависят от размеров офтальмоаппликатора, дозы облучения и физических характеристик радиоактивного наполнителя [1,7]. Повышение ВГД можно расценивать только как дополнительный механический фактор в развитии некроза склеры [20]. Считаю полезным обратиться к исследованиям А.В.Каплиной [2], которая показала, что при облучении меланом заднего отдела глаза в первые 10 месяцев после БТ патоморфологические изменения в склере ограничиваются выраженным эписклеритом в зоне воздействия офтальмоаппликатора. Толщина облученной склеры, по сравнению с необлученными участками, может увеличиваться в 1,5–2 раза (!). По мере приближения зоны облучения к экватору в склере наступают более выраженные деструктивные изменения, а толщина ее увеличивается незначительно (в среднем на

0,3 мм). Процесс этот, как показали исследования, обратим: с спустя 5 месяцев с момента лечения появляются начальные восстановительные процессы, выражающиеся в пролиферации фибробластов, интенсивность которых в эписклере более выражена, чем в склере. Спустя 1,5–2 года процесс заканчивается формированием рубца. Автор подчеркивает индивидуальную чувствительность склеры к ионизирующему излучению. Следует упомянуть и о том, что толщина склеры не везде одинакова: более тонкая она по направлению от экватора к лимбу. Особенно тонка склера в зоне прикрепления экстраокулярных мышц (0,33 мм). Сопоставление клинико-топографической картины, лучевой нагрузки на склеру и данных патоморфологического исследования позволяет предложить следующий механизм развития постлучевых деструктивных изменений в склере. Основную роль в развитии этих процессов в склере играет топографическая и поверхностная доза облучения самой склеры. Особенно чувствительна преэкваatorialная склера, и за счет не только ее меньшей толщины, но и отсутствия возможности формирования после облучения мощного рубцового каркаса, образующегося за счет вовлечения в воспалительный лучевой процесс не только эписклеры, но и окружающих склеру орбитальной клетчатки и мышц. Именно эта реакция и является причиной увеличения толщины склеры заднего отдела глаза в 1,5–2 раза [2]. Можно полагать, что усиливает деструктивные процессы в переднем отделе облученной склеры и механический фактор (сокращение мышцы при движениях глаза в зоне облучения).

ВЫВОДЫ

1. Частота постлучевых деструктивных изменений склеры после БТ хориоидальных меланом составляет 3,45 %, преэкваatorialная склера страдает чаще (7,46 %).
2. В основе развития некротических изменений в склере лежат высокие поверхностные дозы ее облучения.
3. Профилактикой постлучевых деструктивных процессов в склере следует признать ограничение показаний к БТ меланом больших размеров.
4. Длительность восстановительных процессов в склере позволяет рекомендовать повторное облучение не ранее 24 мес. после первого.
5. Учитывая возможность повреждения склеры в момент фиксации офтальмоаппликатора, операцию следует проводить с использованием микрохирургической техники.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бровкина А. Ф., Хиониди Я. Н., Нечеснюк С. Ю. Механизм развития вторичной глаукомы после брахитерапии увеальных меланом // Глаукома. — 2010. — №1. — С. 54–58.
- Каплина А. В. О восстановительных способностях склеры после лучевой терапии // Диагностика и лечение внутриглазных опухолей. Сборник научн.трудов Междун.симпозиума по офтальмоонкологии. Москва. — 1986. — С. 104–107.
- Яровой А. А., Магарамов Д. А. Меланома хориоидеи стадии T2 высотой более 6,0 мм: органосохраняющее лечение с использованием брахитерапии и транспупиллярной термотерапии или энуклеации? Анализ выживаемости // Вестн. офтальмол. — 2011. — №1. — С. 43–45.
- Fukushima S., Inoue T., Inoue T., Ozeki S. Postoperative irradiation of pterygium with 90Sr eye applicator // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1999. — Vol. 43, N 3. — P. 597–600.
- Gragoudas E. S., Egan K. M., Seddon J. M., Walsh S. M., Munzenrider J. E. Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation // Ophthalmology. — 1992. — Vol. 99. — P. 760–766.
- Gündüz K., Shields C. I., Shields J. et al. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement // Arch.Ophthalmol.1999. — Vol. 117, N 2. — P.170–176.
- Karlsson U. L., Augsburger J. J., Shields J. A et al. Recurrence of posterior uveal melanoma after cobalt 60 episcleral plaque therapy // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96. — P. 382–388.
- Kaiserman N., Kaiserman I., Hendler K. et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for thick posterior uveal melanomas // Br. J. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 93. — P. 1167–1171.
- MacKenzie F. D., Hirst L. W., Kynaston B., Bain C. Recurrence rate and complications after beta irradiation for pterygia //Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, N 12. — P. 1776–1780.
- Messmer E., Bornfeld N., Foerster M. et al. Histopathologic findings in eyes treated with a ruthenium plaque for uveal melanoma // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 230. — P. 391–396.
- Monteiro-Grillo I., Gaspar L., Monteiro-Grillo M. et al. Postoperative irradiation of primary or recurrent pterygium: results and sequelae // Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 48, N 3. — P. 865–869.
- Parvs-van-Ginderdeuren R., van den Oord J. J., Missotten L. Results of histo-pathologic examination of three enucleated eyes with a chorioidal melanoma after strontium-90 irradiation // Bull Soc Belg Ophthalmol. — 1997. — Vol. 265. — P. 47–54.
- Petrovich Z., McDonnell J. M., Palmer D. et al. Histopathologic changes following irradiation for uveal tract melanoma //Am J Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 17, N 4. — P. 298–306.
- Quivey J. M., Augsburger J. J., Snelling L., Brady L. W. 125I plaque therapy for uveal melanoma: analysis of the impact of time and dose factors on local control // Cancer. — 1996. — Vol. 77, N 23. — P. 56–23 (62).
- Radin P. P., Lumbroso-Le Ronic L., Levy-Gabriel C. and another. Scleral necrosis after therapy for uveal melanomas: report of 23 cases // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.2008. — Vol. 246, N 12. — P. 1731–1736.
- Rubin C., Lumbroso-Le R., Levy-Gabriel C., Dendale R. et al. Scleral necrosos after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases // Graefes Arch. Clin.Exp.Ophthalmol. — 2008. — Vol. 246, N 2. — P.1731–1736
- Shields C. I., Naseripour M., Cater J. et al. Plaque radiotherapy for large uveal melanomas (>or=8mm thick) in 354 consecutive patients // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109, N 10. — P. 1838–1849.
- Stack R., Elder M., Abdelaal A. et al. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma // Clin.Experiment. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 33(5): 490–494.
- De Wolff-Rouendaal D., Oosterhuis J. // Documenta Ophthalmologica. — 1983. — Vol. 50. — № 1. — P. 21–26.
- Wen J. C., Oliver S. C. and Mc Cannel T. A. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma // Eye. — 2009. — Vol. 23. — P. 1254–1268.

SCLERA NECROSIS AFTER BRACHYTHERAPY OF CHOROIDAL MELANOMA

Brovkina A. F., Khionidi Y. N., Nechesnyuk S. U.

✧ **Summary.** In this article, we represent literature data analysis of scleral necrosis after radiation therapy. We have own clinical experience (8 eyes) and pathomorphology data (5 eyes) of scleral necrosis after radiation therapy. We express our opinion upon cases of post-radiation scleral destruction and upon its prevention.

✧ **Keywords:** sclera necrosis; brachytherapy; choroidal melanoma; ophthalmoplaque.

Сведения об авторах:

Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАМН, профессор, Российская медицинская академия последипломного образования, 103001, Москва, Мамоновский пер., 7. E-mail: alevtina_st@list.ru.

Хиониди Яна Николаевна — врач. Офтальмологическая клиническая больница, 103001, Москва, Мамоновский пер., 7. E-mail: kkhionidi@yandex.ru

Нечеснюк Светлана Юрьевна — к. м. н., зав. патогистологическим отделением. Офтальмологическая клиническая больница. 103001, Москва, Мамоновский пер., 7. E-mail: sveta_nech@mail.ru

Brovkina Alevtina Fedorovna — academician of Russian Academy of Medical Science, professor. Head of ophthalmooncology and orbital pathology course of Russian Medical Academy of the Post-Diploma Education. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7. E-mail: alevtina_st@list.ru.

Khionidi Yana Nikolaevna — ophthalmologist. Ophthalmology Clinical Hospital, Moscow. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7. E-mail: kkhionidi@yandex.ru

Nechesnyuk Svetlana Yurievna — ophthalmologist, candidate of medical science. Ophthalmology Clinical Hospital, Moscow. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7. E-mail: kkhionidi@yandex.ru