

Обзор
УДК 617.721.6-006.81
doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-105-110

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза пациентам с лучевой ретинопатией при увеальной меланоме

Е.П. Судакова, В.А. Яровая, Е.О. Малакшинова

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Актуальность. Лучевые ретино- и макулопатии являются наиболее частой причиной снижения зрительных функций пациентов с увеальной меланомой, пролеченных брахитерапией. На сегодняшний день не существует стандартов оказания медицинской помощи таким пациентам, а различные терапевтические методы лечения ограничены достаточно скудными результатами. Для решения вопроса о возможности улучшения показателей остроты зрения или стабилизации собственной при развитии постлучевой ретинопатии во всем мире предлагается использование ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста даже несмотря на то, что на сегодняшний день применение таких препаратов является применением «off label». **Цель.** Предоставить обобщенные данные о развитии лучевой макулопатии у пациентов с увеальной меланомой, пролеченной брахитерапией, и о методе ее лечения, заключающемся в интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза. **Материал и методы.** Для выполнения обзора был осуществ-

лен поиск источников литературы по реферативным базам PubMed и Scopus за период до 2022 г. включительно с использованием ключевых слов «uveal melanoma», «radiation maculopathy», «anti-vascular endothelial growth factor», «plaque therapy complications». Всего было отобрано 39 статей, относящихся к теме обзора. **Результаты.** Проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при развитии лучевой макулопатии при увеальной меланоме показывает свою эффективность в виде снижения высоты макулярного отека и улучшения показателей остроты зрения. **Заключение.** Данный метод терапии обуславливает необходимость многократного повторного лечения, поскольку при однократных инъекциях не представляется возможным достичь положительного результата. Однако предсказать, насколько сильно улучшится зрение и какое количество инъекций препаратов понадобится каждому конкретному пациенту, невозможно на сегодняшний день.

Ключевые слова: увеальная меланомы, лучевая макулопатия, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, брахитерапия ■

Для цитирования: Судакова Е.П., Яровая В.А., Малакшинова Е.О. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза пациентам с лучевой ретинопатией при увеальной меланоме. Офтальмохирургия. 2023;2: 105–110. doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-105-110
Автор, ответственный за переписку: Екатерина Павловна Судакова, sudakovaekp@gmail.com

ABSTRACT

Review

Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in patients with radiation retinopathy following plaque radiotherapy for uveal melanoma

E.P. Sudakova, V.A. Yarovaya, E.O. Malakshinova

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Relevance. Radiation retinopathy and maculopathy are the most common causes of visual impairment in patients with uveal melanoma treated with plaque radiotherapy. There are no standards of medical care for such patients, and various therapeutic methods of treatment are limited by rather poor results. The use of vascular endothelial growth factor inhibitors is proposed worldwide to improve visual acuity or stabilize one's with the development of post-radiation retinopathy, even though today the use of such methods is «off label». **Purpose.** To analyze the development of radiation maculopathy in patients with uveal melanoma treated with plaque radiotherapy and its intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment. **Material**

and methods. To perform the review, a search was carried out for literature sources on the Pubmed and Scopus reference databases for the period up to 2022 inclusive using the following keywords: «uveal melanoma», «radiation maculopathy», «anti-vascular endothelial growth factor», «plaque therapy complications». A total of 39 articles related to the review topic were selected. **Results.** It can be concluded that intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of uveal melanoma shows its effectiveness in reducing the height of macular edema and in improving visual acuity. **Conclusion.** This method of therapy certainly necessitates repeated treatment, since with single injections it is not possible to achieve a positive result. However, it is impossible

to predict how much vision will improve and how many injections of drugs each individual patient will need today.

For citation: Sudakova E.P., Yarovaya V.A., Malakshinova E.O. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in patients with radiation retinopathy following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;2: 105–110. doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-105-110

Corresponding author: Ekaterina P. Sudakova, sudakovaekp@gmail.com

Key words: uveal melanoma, radiation maculopathy, anti-vascular endothelial growth factor, plaque therapy ■

АКТУАЛЬНОСТЬ

Уvealная меланома (УМ) – наиболее часто встречающаяся первичная внутриглазная злокачественная опухоль, которая характеризуется агрессивным течением и является одним из потенциально смертельных заболеваний глазного яблока [1, 2].

Уровень заболеваемости УМ во многом зависит от расовой принадлежности. У европейского населения существует прямая зависимость заболеваемости от ширины проживания: в то время как в Испании и Италии она составляет примерно 2 случая на 1 млн населения, в Центральной Европе этот показатель увеличивается до 4–6, а в Дании и Норвегии – до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [3–5]. При этом наибольшие цифры частоты встречаемости УМ отмечают в России и США – 8 и 5,1 на 1 млн взрослого населения в год соответственно [6]. Важным социально-экономическим фактором является отмечаемое в последнее время значительное «омоложение» УМ: по данным мировой статистики, средний возраст пациентов с УМ составляет 61±15 лет. Помимо этого, все чаще появляются работы, где средний возраст пациентов не превышает 55 лет, а также работы, посвященные УМ у подростков и детей [7].

В настоящее время лечение УМ имеет выраженную органосохраняющую направленность, что в первую очередь обусловлено отсутствием различий в выживаемости при проведении энуклеации и при сохранении глаза [8]. Наиболее распространенным и успешным методом лечения пациентов с УМ является брахитерапия (БТ), заключающаяся в подшивании радиоактивного офтальмо-аппликатора к склере над опухолью. Наиболее распространенными для БТ являются изотопы йода-125 и рутений-106 родия-106 изотопы [9]. Эффективность данного метода лечения УМ позволяет не только сохранить пациенту зрение или глаз как косметический орган, но и увеличить продолжительность жизни благодаря снижению риска возможных гематогенных метастазов. Однако, несмотря на свое неоспоримое преимущество в виде органосохраняющего типа лечения, БТ не исключает развития нежелательных постлучевых осложнений. Наиболее часто встречающимися осложнениями, по данным литературы, являются: нейро- и ретинопатии, катаракта, гемофтальм, неоваскулярная глаукома, некроз склеры и субатрофия глазного яблока [10, 11].

Лучевые ретино- и макулопатии являются наиболее частой причиной снижения зрительных функций па-

циентов, в некоторых случаях вплоть до полной потери зрения, что является критически важным в аспекте профессиональной трудоспособности и социальной адаптации. К основным факторам, повышающим риск развития данных осложнений, относят: размер опухоли, ее локализацию и васкуляризацию, расстояние до макулярной области и диска зрительного нерва, дозу и время облучения, тип и размер аппликатора, возможные ошибки в лечении и наличие сопутствующих общесоматических заболеваний [12–14]. Рядом ученых был проведен анализ динамики качества жизни у больных при различных вариантах лечения УМ. Было показано, что при динамическом наблюдении пациентов в течение одного года и более после различных видов лечения, в том числе и после органосохраняющих методов, отмечается достоверное уменьшение суммарного показателя качества жизни. В то время как пациенты после энуклеации сообщают о высоком уровне эмоционального стресса, косметических проблемах и проблемах с оценкой расстояния; пациенты, получавшие лучевую терапию, сообщают о схожем уровне эмоционального стресса и о большем количестве жалоб на нарушение зрения [15–18].

Именно поэтому основной тенденцией современного лечения УМ является не только борьба за жизнь и больной глаз пациента, но и сохранение максимально возможных зрительных функций как основного фактора, определяющего качество жизни [19]. Следует также отметить, что качество жизни, основанное на зрительных функциях пациентов, должно учитываться при принятии индивидуальных терапевтических решений и может помочь в оценке существующих и только разрабатываемых методов лечения [20].

На сегодняшний день не существует стандартов оказания медицинской помощи пациентам со значительной утратой зрительных функций из-за развития ретинопатии в виде макулярного отека после БТ. Основной целью лечения в большинстве случаев является стабилизация остроты зрения или предотвращение потери зрения. Из-за полного отсутствия конкретных рекомендаций в терапии таких состояний, сходства в патогенезе, проявляющемся повышенным синтезом сосудистого эндотелиального фактора роста, лечение лучевой ретинопатии на сегодняшний день тесно связано с лечением диабетической ретинопатии. Использование лазерной фотокоагуляции, ретробульбарные и субтеноновые инъекции стероидов ограничены достаточно скудными результатами и могут приводить к глазной гипертензии, в связи с чем применение данных методов у пациентов с

сопутствующей глаукомой является строго ограниченным [21, 22]. Именно поэтому отсутствие стандартизированного подхода к лечению, невозможность тщательной оценки результатов лечения, а также нехватка четких протоколов ведения пациентов в послеоперационном периоде являются актуальными проблемами современного подхода к лечению данной патологии глазного яблока.

ЦЕЛЬ

Предоставить обобщенные данные о развитии лучевой макулопатии у пациентов с УМ, пролеченной БТ, и о методе ее лечения, заключающемся в интравитреальном введении (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения вопроса о возможности улучшения или стабилизации показателей остроты зрения при развитии постлучевой ретинопатии в терапии УМ были проведены неоднократные исследования. Достоверно известно, что при любом облучении запускается каскад изменений в сосудистой архитектонике сетчатки и зрительного нерва, особенно в макулярной области, в результате чего развиваются постлучевые макуло- и папиллопатии. Доказано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет ключевую роль в развитии отеков, стимулируя повышение проницаемости сосудов и неоангиогенез при патологических состояниях. G.S. Missotten и соавт. в своих работах определяли концентрации VEGF-A в образцах водянистой влаги, полученной после энуклеации 74 глаз с нелеченой УМ и 8 глаз с УМ после БТ. Концентрации VEGF-A в водянистой влаге варьировались от 18 до 826 пг/мл в 74 глазах с первичной УМ, в то время как концентрации в 30 контрольных глазах были значительно ниже (медиана – 50,1 пг/мл), а в глазах с предшествующей БТ УМ были значительно выше (медиана – 364 пг/мл). Гибридизация *in situ*, вестерн-блот и иммуноферментный анализ срезов тканей также выявляли наличие VEGF-A в ткани самой УМ и в ткани сетчатки [23]. Экспериментом было показано, что в глазах с УМ в любом случае концентрация эндотелиального фактора роста выше, чем в здоровых глазах, а облучение глаз ее только увеличивает. Именно поэтому с недавнего времени ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста начали применять для уменьшения связанных с лучевой нейромакуло- и папиллопатией осложнений.

Работы, посвященные ИВВ ингибиторов ангиогенеза после лечения УМ, единичны и, как правило, малочисленны по количеству пациентов. Наибольшая по выборке работа представлена C.L. Shields и соавт. и основана на сравнении группы из 1131 глаза пациентов с УМ после БТ с последующими профилактическими ИВВ бева-

цизумаба и контрольной группы из 117 глаз, также получавшей БТ, но без ИВВ бевацизумаба. Профилактическое ИВВ бевацизумаба в основной группе проводилось сразу же во время удаления радиоактивного аппликатора, а также в течение последующих 2 лет с интервалом в каждые 4 месяца. Анализ показал, что группа, получавшая бевацизумаб, в сравнении с контрольной группой демонстрировала меньшую высоту кистозного макулярного отека по данным оптической когерентной томографии на протяжении 36 месяцев, меньше клинических признаков лучевой макулопатии на протяжении 48 месяцев и папиллопатии на протяжении 18 месяцев. Средняя острота зрения в группе с профилактическим введением бевацизумаба через 4 года составляла 0,2 в сравнении со счетом пальцев у лица в контрольной группе пациентов [24]. Таким образом, с одной стороны, было доказано, что профилактическое ИВВ бевацизумаба связано с улучшением остроты зрения у пациентов с УМ после БТ, с другой – нельзя отрицать, что у части пациентов макулярного отека могло и не быть после лечения, поскольку первая же инъекция бевацизумаба проводилась сразу же после снятия офтальмоаппликатора [25].

P.T. Finger, напротив, проводил интравитреальные инъекции бевацизумаба или ранибизумаба 120 пациентам с уже имеющимся диагнозом лучевого макулярного отека. В результате было отмечено прогрессирующее уменьшение высоты отека, кровоизлияний, микроангиопатий и экссудата. При последнем наблюдении 80% пациентов оставались в пределах 2 линий от результатов своей первоначальной остроты зрения или выше, со средним интервалом лечения в 38 месяцев. По данным авторов, непрерывная интравитреальная анти-VEGF-терапия у пациентов с лучевой макулопатией хорошо переносилась и в результате сохраняла зрение [26]. Под наблюдением A. Gupta и соавт. находилось 5 пациентов с подтвержденным макулярным отеком, которым были проведены по 1–2 интравитреальных инъекций бевацизумаба с интервалом в 4 недели между каждой инъекцией. В их исследовании улучшение показателей остроты зрения и снижение высоты макулярного отека выявились только у двух пациентов, один из которых не получал прямого облучения макулярной области, а другой получал меньшую дозу облучения [27].

Большое количество работ в контексте лечения лучевых ретинопатий при УМ было проведено с использованием интравитреальных инъекций глюкокортикоидов. Рядом авторов было показано, что ИВВ ацетонид триамцинолона действительно способно стабилизировать или даже улучшать остроту зрения у некоторых пациентов с радиационно-индуцированной макулопатией, но данный эффект оказывался достаточно непродолжительным при наблюдении в срок 6 месяцев и более [28, 29]. J.M. Caminal и соавт., в свою очередь, проводили ИВВ Озурдекса 12 пациентам с лучевой макулопатией на фоне БТ УМ. Средняя острота зрения до лечения составляла $0,1 \pm 0,2$, а средняя конечная острота зрения –

0,16±0,2, что свидетельствует о незначительной тенденции к улучшению [30].

ИБВ глюкокортикостероидов также может быть оправданно в случаях, когда применение анти-VEGF-препаратов не дает оптимального ответа, либо же при наличии у пациентов противопоказаний к применению ингибиторов ангиогенеза [31]. R.I. Kaplan проводил адъювантное ИБВ ацетонида триамцинолона 8 пациентам с меланомой хориоидеи после облучения офтальмоаппликаторами с развитием лучевой макулопатией, резистентной к высоким дозам бевацизумаба [32]. На момент постановки диагноза меланомы хориоидеи острота зрения составляла от 1,0 до 0,4 у 7 пациентов и от 0,3 до 0,1 у одного пациента. Среднее время начала лучевой макулопатии составляло 25 месяцев после лечения офтальмоаппликаторами. На момент первого введения триамцинолона острота зрения составляла от 1,0 до 0,4 уже у 3 пациентов и от 0,3 до 0,1 у 5 пациентов. После начала интравитреальных инъекций она оставалась стабильной или увеличивалась у всех 8 пациентов через 3 месяца, у 7 – через 6 месяцев, у 7 – через 9 месяцев и у 6 – через 12 месяцев. Таким образом, был сделан вывод, что ИБВ триамцинолона может быть оправданно для сохранения зрения и уменьшения высоты макулярного отека у пациентов с лучевой макулопатией, не восприимчивых к высоким дозам препаратов против сосудистого эндотелиального фактора роста. K. Roelofs проводил ИБВ бевацизумаба 9 пациентам с развившейся лучевой папиллопатией сразу же в момент постановки диагноза, а еще через 1 неделю – ИБВ триамцинолона. Через месяц пациенты снова получали двойную интравитреальную терапию с последующим переводом на монотерапию с ежемесячными интравитреальными инъекциями до тех пор, пока папиллопатия не исчезала. У 4 из 9 пациентов на момент постановки диагноза «папиллопатия» наблюдалось значительное снижение остроты зрения, которое во всех 4 случаях после лечения значительно улучшилось. У 5 пациентов не наблюдалось снижения зрительных функций, и в этой группе у 80% пациентов острота зрения оставалась стабильной на фоне лечения [33]. L. Tarmann вводила дексаметазон пациентам, имеющих резистентность к анти-VEGF-терапии и ранее уже получавших ее в виде инъекций бевацизумаба. Таким образом были пролечены 4 пациента, имевшие подтвержденный диагноз лучевой макулопатии с кистозным макулярным отеком, которые развились в период от 15 месяцев до 4 лет после облучения УМ. Автор пришла к выводу, что применение дексаметазона привело к временному уменьшению толщины центральной ямки и может быть полезно в качестве дополнительного лечения лучевых осложнений, однако долгосрочная эффективность и результаты повторного лечения препаратом дексаметазона еще предстоит тщательно изучать [34].

Также проводились попытки сравнения эффективности и безопасности интравитреального имплантата дексаметазона в дозе 0,7 мг с ИБВ ранибизумаба для лече-

ния лучевой макулопатии с макулярным отеком. Работа, представленная A. Russo, основанная на анализе 16 пациентов с УМ после БТ (8 пациентов прошли лечение интравитреальным ранибизумабом, а 8 других получили интравитреальный имплантат дексаметазона), демонстрирует отсутствие существенной разницы в лечении макулярного отека: средняя острота зрения значительно улучшилась с исходного уровня до последнего последующего визита в обеих группах. При этом толщина ямки значительно уменьшилась в обеих группах с 459±81 до 243±58 мкм и с 437±71 до 254±44 мкм от исходного уровня до последнего последующего визита в группах с ранибизумабом и дексаметазоном соответственно. Однако пациентам, получавшим дексаметазон, требовалось меньше инъекций для достижения клинического и функционального улучшения. Так, в группе с ИБВ ранибизумаба было сделано в среднем 7,8±3,9 инъекции, а среднее время наблюдения составило 33±15 месяцев. В группе же с дексаметазоном было сделано 2,1±0,8 инъекции, а время наблюдения составило 22±7 месяцев [35].

Известно, что на сегодняшний день существует достаточно большое разнообразие режимов интравитреальной анти-VEGF-терапии, ключевыми из которых являются: фиксированный режим лечения с ежемесячными инъекциями препаратов, режим с проведением инъекций по необходимости и режим «лечить и увеличивать интервал» [36, 37]. В контексте лечения лучевой макулопатии было показано, что ежемесячные инъекции ранибизумаба оказались более эффективными по сравнению с подходом по необходимости [38]. Однако, несмотря на то что на сегодняшний день ни в одной стране мира не существует четких протоколов и рекомендаций по применению ингибиторов ангиогенеза при лучевой макулопатии при опухолевых заболеваниях глазного яблока, стоит отметить, что интравитреальные инъекции таких препаратов показаны как минимум в трехкратном исполнении, поскольку лишь в таком случае повышается эффективность лечения и минимизируется предотвратимая потеря зрения для пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Постлучевые макуло- и ретинопатии являются предсказуемыми осложнениями БТ при УМ, которые могут приводить к значительному снижению остроты зрения вплоть до полной потери зрительных функций. По данным различных исследований доказано, что пациенты, подвергшиеся такому воздействию, имеют схожий уровень качества жизни с пациентами после энуклеации глазного яблока, поскольку психосоциальная адаптация всецело невозможна при низкой или же постепенно снижающейся остроте зрения [15–18]. На сегодняшний день не существуют единых рекомендаций по ле-

чению и предотвращению развития таких осложнений, поэтому вопрос помощи таким пациентам является, несомненно, актуальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что ИВВ ингибиторов ангиогенеза при развитии лучевой макулопатии при УМ показывает свою эффективность в виде снижения высоты макулярно-го отека и улучшения показателей остроты зрения. Данный метод терапии обуславливает необходимость многократного повторного лечения, поскольку при однократных инъекциях не представляется возможным достичь положительного результата. Однако предсказать, насколько сильно улучшится зрение и какое количество инъекций препаратов понадобится каждому конкретному пациенту, является невозможным на сегодняшний день. Хотя ряд ученых предприняли попытки выявить взаимосвязь между данными флуоресцентной ангиографии во время первой инъекции ингибитора VEGF-фактора и положительной реакцией на лечение, которое заключалась в том, что пациенты, имеющие просачивание жидкости в позднюю стадию ангиографии, показывали более эффективный, значительный и длительно сохраняющийся прирост в зрительных показателях [39].

Помимо всего вышесказанного, хочется подчеркнуть, что, несмотря на многочисленные исследования, интравитреальное использование ингибиторов фактора ангиогенеза до сих пор является применением «off-label» по всему миру. Ни один такой препарат не показан для лечения или же профилактики лучевой ретинопатии с развившимся макулярным отеком. Именно поэтому, на наш взгляд, на сегодняшний день требуется создание единых алгоритмов диагностики и лечения постлучевых макуло- и ретинопатий у пациентов с УМ, подвергшихся БТ, для повышения качества жизни этих пациентов в виде улучшения показателей остроты зрения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017;31(2): 241–257.
- Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44: 4651–4659.
- Singh ME, Turell AK, Topham AD. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118: 1881–1885.
- Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, Esmaeli B, Grimm EA, Wargo JA, Woodman SE, Patel SP. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*. 2016;122(15): 2299–2312.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114: 2309–2315.
- Гришина Е.Е., Федотова О.Ф., Житенев В.П. Анализ офтальмоонкологической патологии у взрослого населения Москвы по данным МОКБ. В кн.: Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зре-
- ния. М.; 1998. С. 23–24. [Grishina EE, Fedotova OF, Zhitenev VP. Analysis of ophthalmological pathology in the adult population of Moscow according to the MOCB. In: Tumors and tumor-like diseases of the organ of vision. Moscow; 1998. P. 23–24. (In Russ.)]
- Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11): 1550–1553. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810
- Collaborative ocular melanoma study group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12): 1684–1693.
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017;31(2): 241–257. doi: 10.1038/eye.2016.275
- Wagner A, Chen A, Cook T, Faber D, Winward K, Sause W. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience. *ISRN Ophthalmology*. 2014. doi: 10.1155/2014/950975
- Leonard KL, Gagne NL, Mignano JE, Duker JS, Bannon EA, Rivard MJ. A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, (103)Pd, and (131)Cs and historical perspective. *Brachytherapy*. 2011;10(4): 331–339. doi: 10.1016/j.brachy.2011.01.006
- Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9): 1219–1228.
- Brewington BY, Shao YF, Davidorf FH, Cebulla CM. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: historical perspectives and future treatment directions. *Clin Ophthalmol*. 2018;12: 925.
- Takiar V, Ranh Voong K, Gombos DS, et al. A choice of radionuclide: comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(3): e169–e76.
- Scannell O, O'Neill V, Dunne M, Baily C, Salih A, Cunningham M, Horgan N. Quality of life in uveal melanoma patients in Ireland: A single-centre survey. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(2): 99–106.
- Панова И.Е., Мочалова А.С., Клевакина Ю.С. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с меланомой хориоидеи при различных вариантах лечения. Опухоли головы и шеи. 2012;2: 67–71. [Panova IE, Mochalova AS, Klevakina YuS. Comparative assessment of the quality of life of patients with choroid melanoma in various treatment options. *Head and Neck Tumors*. 2012;2: 67–71. (In Russ.)]
- Anchouche S, Liu J, Zaguia F, Nassrallah G, Deschênes J. Quality of life considerations in uveal melanoma patients: a systematic review. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(5): 413–423. doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.010
- Brandberg Y, Kock E, Oskar K, et al. Psychological reactions and quality of life in patients with posterior uveal melanoma treated with ruthenium plaque therapy or enucleation: A one year follow-up study. *Eye*. 2000;14: 839–846.
- Яровой А.А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2010. [Yarovoy AA. Organ-preserving and functional-saving treatment of choroid melanoma based on brachytherapy with ruthenium-106 and laser transpupillary thermotherapy [Dissertation]. M.; 2016. (In Russ.)]
- Hirneiß C, Neubauer AS, Welge-Lüssen U, et al. Bestimmung der Lebensqualität des Patienten in der Augenheilkunde. *Ophthalmologe*. 2003;100: 1091–1097. (In Germ.).
- Sahoo NK, Ranjan R, Tyagi M, Agrawal H, Reddy S. Radiation retinopathy: detection and management strategies. *Clinical ophthalmology*. 2021;15: 3797–3809.
- Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Shields JA. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3): 233–238.
- Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlman HJ, Lau C, Eilers PH, Keunen JE, Jager MJ. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(10): 1428–1434.
- Shields CL, Dalvin LA, Chang M, et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma: comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(2): 136–146.
- Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, Iturralde J, Al-Dahmash SA, Say EAT, Badal J, Mashayekhi A, Shields JA. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2014;121(1): 269–275.
- Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(1): 60–66.

27. Gupta A, Muecke JS. Treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2008;28(7): 964–968.
28. Shields CL, Demirci H, Dai V, Marr BP, Mashayekhi A, Materin MA, Manquez ME, Shields JA. Intravitreal triamcinolone acetonide for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina*. 2005;25(7): 868–874.
29. Shields CL, Demirci H, Marr BP, Mashayekhi A, Dai VV, Materin MA, Shields JA. Intravitreal triamcinolone acetonide for acute radiation papillopathy. *Retina*. 2006;26(5): 537–544.
30. Caminal JM, Flores-Moreno I, Arias L, Gutiérrez C, Piulats JM, Català J, Rubio MJ, Cobos E, García P, Pera J, Giralt J, Arruga J. Intravitreal dexamethasone implant for radiation maculopathy secondary to plaque brachytherapy in choroidal melanoma. *Retina*. 2015;35(9): 1890–1897.
31. Fallico M, Chronopoulos A, Schutz JS, Reibaldi M. Treatment of radiation maculopathy and radiation-induced macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3): 441–460.
32. Kaplan RI, Chaugule SS, Finger PT. Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy recalcitrant to high-dose intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12): 1694–1698.
33. Roelofs K, Larocque MP, Murtha A, Weis E. The Use of intravitreal anti-VEGF and triamcinolone in the treatment of radiation papillopathy. *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(6): 395–400.
34. Tarmann L, Langmann G, Mayer C, Weger M, Haas A, Wackernagel W. Ozurdex reduces the retinal thickness in radiation maculopathy refractory to bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8): e694–696.
35. Russo A, Reibaldi M, Avitabile T, Uva MG, Franco LM, Gagliano C, Bonfiglio V, Spatola C, Privitera G, Longo A. Dexamethasone intravitreal implant vs ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to brachytherapy for choroidal melanoma. *Retina*. 2018;38(4): 788–794.
36. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(2): 47–56. [Astakhov YuS, Nechiporenko PA. Modes of administration of angiogenesis inhibitors in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Reports*. 2019;12(2): 47–56. (In Russ.)]
37. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6): 107–115. [Fayzrakhmanov RR. Prescribing regimens of anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Reports*. 2019;12(2): 47–56. (In Russ.)]
38. Scheffler AC, Fuller D, Anand R, Fuller T, Moore C, Munoz J, Kim RS; RRR Study Group. Randomized trial of monthly versus as-needed intravitreal ranibizumab for radiation retinopathy-related macular edema: 1-year outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2020;216: 165–173.
39. Stacey AW, Demirci H. Serial intravitreal bevacizumab injections slow the progression of radiation maculopathy following Iodine-125 plaque radiotherapy. *Open Ophthalmol J*. 2016;10: 103–110.

Информация об авторах

Екатерина Павловна Судакова, врач-ординатор, sudakovaekp@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

Вера Андреевна Яровая, к.м.н., врач-офтальмолог, verandreevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Екатерина Олеговна Малакшинова, врач-ординатор, deisyluck@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-9022-5249>

Information about the authors

Ekaterina P. Sudakova, Resident doctor, sudakovaekp@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

Vera A. Yarovaya, PhD in Medicine, Ophthalmologist, verandreevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Ekaterina O. Malakshinova, resident doctor, deisyluck@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-9022-5249>

Вклад авторов в работу:

Е.П. Судакова: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

В.А. Яровая: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Е.О. Малакшинова: написание текста.

Authors' contribution:

E.P. Sudakova: collection, analysis and processing of material, writing.

V.A. Yarovaya: significant contribution to the concept and design of the work, writing, editing, final approval of the version to be published.

E.O. Malakshinova: writing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 04.02.2023

Переработана: 18.04.2023

Принята к печати: 16.05.2023

Originally received: 04.02.2023

Final revision: 18.04.2023

Accepted: 16.05.2023