ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ РЕЖИМОВ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМОЙ

Шмелькова М.С.*, Серова Н.К., Елисеева Н.М., Тропинская О.Ф., Поддубский А.А., Кобяков Г.Л., Ветлова Е.Р., Золотова С.В., Голанов А.В.
ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_S1_77

Резюме. Целью данного исследования было сравнение клинической эффективности, показателей локального контроля, и выраженности радиоиндуцированных проявлений офтальмотоксичности у пациентов с витреоретинальной лимфомой при использовании двух режимов стереотаксической радиотерапии: РОД 2 Гр. СОД 40 Гр. и РОД 1,8 Гр. СОД 45 Гр.

Материалы и методы. В ретроспективное сравнительное исследование включён 31 пациент с витреоретинальной лимфомой (ВРЛ), получавших стереотаксическую радиотерапию (СРТ) в период с 2012 по 2025 год. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от режима СРТ: группа А (n = 16) получала 40 Гр за 20 фракции по 2 Гр, группа В (n = 15) – 45 Гр за 25 фракций по 1,8 Гр. Локальная токсичность (периорбитальный дерматит, радиационный синдром сухого глаза, кератопатия, радиационная ретинопатия и оптическая нейропатия), а также локальный контроль опухоли (уровень локальных рецидивов лимфомной инфильтрации стекловидного тела) оценивались через 1,5 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после проведения СРТ.

Результаты. Проанализирован 31 пациент (53 глаза) в двух группах. В группе А (15 пациентов, 26 глаз) периорбитальный дерматит был наиболее частой нежелательной реакцией при осмотре через 1 месяц после СРТ (22 глаза, 84,6%), за ним по частоте встречаемости следовали проявления синдрома сухого глаза (ССГ) (17 глаз, 65,4%), а также кератопатия (10 глаз, 38,5%). К 6 месяцам после СРТ проявления ССГ сохранялись у 46,2% (12 глаз), кератопатия – у 19,2% (5 глаз), тогда как частота дерматита снизилась до 3,8% (1 глаз). К 12 месяцам после СРТ явления дерматита и ССГ полностью регрессировали (0 глаз, 0%), а в 7,7% случаев (2 глаза) выявлялась радиоиндуцированная ретинопатия. В группе В (16 пациентов, 27 глаз) при осмотре через 1 месяц периорбитальный дерматит отмечался у 57,7% (15 глаз), проявления ССГ – у 57,7% (15 глаз), кератопатия – у 11,5% (3 глаза). К 6 месяцам после СРТ процент проявлений ССГ снизился до 19,2% 95 глаз), кератопатии – до 7,7% 9 2 глаза). Оптическая нейропатия отсутствовала в обеих группы на всех сроках наблюдения.

В течение 12 месяцев после завершения СРТ рецидивы лимфомной инфильтрации стекловидного тела были зарегистрированы в группе А в 10 из 26 глаз (38,5 %) и в группе В в 3 из 26 глаз (11,1%).

Заключение. В проведенном ретроспективном исследовании при использовании режима СРТ с СОД 45 Гр при РОД 1,8 Гр отмечались более высокие показатели локального контроля опухолевой прогрессии и меньшая частота радиоиндуцированных офтальмологических осложнений по сравнению со схемой с РОД 2,0 Гр. СОД 40 Гр. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном преимуществе режима СОД 45 Гр в отношении локального опухолевого контроля и радиоиндуцированных нежелательных явлений и требуют подтверждения в исследованиях с большей выборкой.

Ключевые слова: витреоретинальная лимфома, стереотаксическая радиотерапия, локальный контроль, радиоиндуцированная офтальмотоксичность, гипофракционирование.

EFFICACY AND LOCAL TOXICITY: COMPARATIVE ANALYSIS OF TWO DOSE/FRACTION RADIOTHERAPY REGIMEN IN ATIENTS WITH VITREORETINAL LYMPHOMA

Shmelkova M.S.*, Serova N.K., Eliseeva N.M., Tropinskaya O.F., Poddubsky A.A., Kobyakov G.L., Vetlova E.R., Zolotova S.V., Golanov A.V.
Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow

Abstract. Purpose: The purpose of this study was to compare the clinical outcomes, toxicity profiles, and local control rates between patients receiving a total dose of 40 Gy with dose per fraction of 2 Gy and those receiving a total dose of 45 Gy with dose per fraction of 1,8 Gy, in order to determine the optimal dose/fractionating plan in patients with vitreoretinal lymphoma. Methods: This retrospective comparative study included 31 patients with molecularly confirmed vitreoretinal lymphoma (VRL) treated with external beam radiation therapy (EBRT) between 2012 and 2025. Patients were divided into two groups according to total radiation dose: Group A (n = 16) received 40 Gy in 22 fractions of 1.8 Gy, and Group B (n = 15) received 45 Gy in 25 fractions of 1.8 Gy. Local toxicity (periorbital dermatitis, radiation xerophthalmia, keratitis, radiation retinopathy and optic neuropathy) as well as local tumour control(vitreous haze relapse) were evaluated at 1,5 months, 6 months and 12 months follow ups after the EBRT. Results. A total of 31 patients (53 eyes) were analyzed across two group. In Group A (15 patients, 26 eyes), dermatitis was the most common acute complication at 1 month follow up (84.6%), followed by dry eye (65.4%) and keratitis (38.5%). By 6 months, dry eye persisted in 46.2% and keratitis in 19.2%, while dermatitis declined to 3.8%. At 12 months, dermatitis and dry eye resolved completely (0%), but vitreous haze relapses increased to 38.5% and retinopathy emerged in 7.7%. In Group B (16 patients, 27 eyes), dermatitis occurred in 57.7% at 1 month, dry eye in 57.7%, and keratitis in 11.5%. At 6 months, dry eye decreased to 19.2% and keratitis to 7.7%. At 12 months, only 3.8% had vitreous changes and no cases of dermatitis, dry eye, keratitis, or retinopathy were observed. Neuropathy was absent in both cohorts at all time points. Conclusion. In this study radiation therapy the plan of a total dose of 45 Gy with dose per fraction of 1,8 Gy demonstrated superior tumor control outcomes and a more favorable local toxicity profile compared to the plan of a total dose of 40 Gy with dose per fraction of 2,0 Gy. Patients treated with the 45 Gy regimen achieved higher rates of local control and prolonged progression-free survival, while experiencing fewer radiation-related ocular complications, including radiation retinopathy, optic neuropathy, dry eye syndrome and keratitis.

Keywords: vitreoretinal lymphoma, stereotactic radiotherapy, local control, radiation-induced ocular toxicity, hypofractionation.

Введение

Витреоретинальные лимфомы (ВРЛ) – гетерогенная группа редких злокачественных внутриглазных опухолей, составляющая менее 1% от общего числа всех новообразований глаза. В большинстве наблюдений ВРЛ представлена диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и рассматривается как вариант первичной лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) с

* e-mail: maria.s.shmelkova@gmail.com

изолированным или сочетанным интраокулярным поражением. Заболевание характеризуется агрессивным течением: у части пациентов развивается поражение головного мозга, что определяет неблагоприятный прогноз заболевания [1].

Диагностика ВРЛ в большинстве случаев вызывает сложности, поскольку клиническая картина неспецифична, заболевание часто имитирует хронический увеит, витрит или другие воспалительные процессы глаз . Это приводит к поздней постановке актуального диагноза и, соответственно, отсроченному началу специфической терапии [2; 3]. Основными методами лечения являются локальная химиотерапия (интравитреальное введение метотрексата), системная химиотерапия, а также лучевая терапия [4]. В последние годы всё большее распространение получает стереотаксическая радиотерапия (СРТ), позволяющая с высокой точностью подводить дозу к органу – мишени при минимальном воздействии на окружающие тканей [5].

Несмотря на накопленный опыт применения СРТ при ВРЛ, оптимальные режимы фракционирования остаются предметом дискуссии [6]. Выбор между более высокими разовыми очаговыми дозами (РОД) и меньшим числом фракций, с одной стороны, и более «мягкими» режимами с меньшей РОД и большей суммарной очаговой дозой (СОД), с другой, требует сопоставления клинической эффективности и проявлений локальной токсичности.

Целью данного исследования явилось сравнение клинической эффективности, показателей локального контроля и выраженности радиоиндуцированных проявлений офтальмотоксичности у пациентов с витреоретинальной лимфомой при использовании двух режимов стереотаксической радиотерапии: РОД 2 Гр, СОД 40 Гр и РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр.

Метериалы и методы

Проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое исследование. В анализ включены данные пациентов с морфологически или цитологически подтверждённым диагнозом ПЛЦНС, получавших стереотаксическую радиотерапию в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2012 по 2025 год.

В исследование включён 31 пациент (53 глаза). Медиана возраста и распределение по полу в группах статистически значимо не различались. Все пациенты получали системную ХТ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от применявшегося режима СРТ:

Группа А (n = 16): СОД 40 Гр за 20 фракций, РОД 2 Гр.
Группа В (n = 15): СОД 45 Гр за 25 фракций, РОД 1,8 Гр.

В группе А анализировались данные 15 пациентов и 26 глаз; в группе В – 16 пациентов и 27 глаз. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

СРТ проводилась с использованием линейного ускорителя «True Beam» с 4 арок конформной динамической ротации с использованием технологий VIMAT.

Топометрическая подготовка включала выполнение нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга с контрастным усилением) с последующим оконтуриванием клинического объёма мишени (стекловидное тело, сетчатка). хрусталик, слёзная железа, сетчатка , зрительный нерв и хиазма оставались в пределах толерантности. Планирование осуществлялось с использованием дозиметрических систем, обеспечивающих конформность облучения и минимизацию дозы на критические структуры.

Локальный контроль лимфомного процесса оценивался по частоте рецидивов лимфомной инфильтрации стекловидного тела в течение 12 месяцев после завершения СРТ. Диагностика рецидива основывалась на данных офтальмологического осмотра, ультразвукового исследования глазного яблока и оптической когерентной томографии (ОКТ). За локальный рецидив опухоли принимали увеличение опухолевого очага, повышение его эхо-плотности, а также появление клеточного компонента в свободном от очага пространстве. Ультразвуковая картина независимо оценивалась двумя отдела офтальмологии НМИЦ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко.

Локальная токсичность оценивалась через 1,5 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после СРТ и включала следующие нежелательные явления: периорбитальный дерматит; радиационно-индуцированный синдром сухого глаза (ССГ); кератопатия; радиационная ретинопатия; оптическая нейропатия.

Результаты

Серьёзных нежелательных явлений, потребовавших прерывания курса СРТ, в обеих группах не зафиксировано. Все полученные реакции были ожидаемыми, соответствовали профилю радиационного повреждения и в большинстве случаев носили транзиторный характер.

Нежелательные локальные токсические явления

Группа А (РОД 2 Гр, СОД 40 Гр). При осмотре через 1 месяц после СРТ наиболее частой нежелательной реакцией был периорбитальный дерматит – 22 глаза (84,6%). Далее по частоте следовали синдром сухого глаза (ССГ) – 17 глаз (65,4%) и кератопатия – 10 глаз (38,5%). К 6 месяцам после СРТ проявления ССГ сохранялись у 46,2% (12 глаз); кератопатия – у 19,2% (5 глаз); частота дерматита снизилась до 3,8% (1 глаз). К 12 месяцам после СРТ явления дерматита и ССГ полностью регрессировали (0 глаз, 0%); в 7,7% случаев (2 глаза) выявлялась радиоиндуцированная ретинопатия.

Группа В (РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр). При осмотре через 1 месяц после СРТ наиболее частой нежелательной реакцией был периорбитальный дерматит – 15 глаз (57,7%); ССГ – 15 глаз (57,7%); кератопатия – 3 глаза (11,5%). К 6 месяцам после СРТ процент проявлений ССГ снизился до 19,2% (5 глаз); кератопатии – до 7,7% (2 глаза).

Оптическая нейропатия отсутствовала в обеих группах на всех сроках наблюдения.

Локальный контроль опухоли

В течение 12 месяцев после завершения СРТ рецидивы лимфомной инфильтрации стекловидного тела были зарегистрированы в группе А – в 10 из 26 глаз (38,5%) в группе В – в 3 из 26 глаз (11,1%).

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой сравнительный анализ различных режимов стереотаксической радиотерапии при витреоретинальной лимфоме. Полученные данные свидетельствуют о том, что режим с СОД 45 Гр при РОД 1,8 Гр обеспечивает более высокий локальный контроль и сопровождается меньшей частотойрадиоиндуцированных офтальмологических осложнений по сравнению с режимом СОД 40 Гр при РОД 2 Гр.

С биологической точки зрения, увеличение суммарной дозы при некотором снижении разовой дозы может способствовать более эффективному подавлению пролиферативной активности опухолевых клеток при одновременном снижении радиотоксического действия на нормальные ткани глаза. Наряду с другими лимфопролиферативными заболеваниями, ВРЛ, характеризуется высокой радиочувствительностью, что делает возможным применение умеренных доз с сохранением противоопухолевого эффекта. При этом снижение разовой очаговой дозы, может уменьшать выраженность ранних и поздних радиационных повреждений переднего отрезка глаза и придаточного аппарата [7].

Полученные результаты соотвествуют данным литературы, согласно которым режимы гипофракционирования и умеренного гипофракционирования при ВРЛ обеспечивают локальный контроль в 70–90% случаев, однако профиль токсичности существенно зависит от разовой дозы и суммарной дозы, а также от объёма облучаемых тканей. В нашем исследовании частота рецидивов в группе с РОД 2,0 Гр (38,5%) оказалась выше, чем в группе с РОД 1,8 Гр (11,1%), что может быть обусловлено как различиями в биологической эффективности дозы, так и неоднородностью выборки.

Следует отметить, что радиациоиндуцированная ретинопатия в группе А была выявлена у 7,7% глаз к 12 месяцам, тогда как в группе В на момент анализа данного осложнения не зарегистрировано. Это может отражать более благоприятный профиль поздней токсичности при использовании меньшей разовой очаговой дозы. Вместе с тем, для окончательных выводов о различиях в поздней токсичности необходима большая выборка пациентов и более длительный период наблюдения.

В нашем исследовании, оптическая нейропатия отсутствовала в обеих группах на всех сроках наблюдения, что свидетельствует об относительной безопасности обоих режимов в отношении зрительного нерва при соблюдении современных принципов планирования оставления критических структур в пределах толерантности.

Заключение

В проведённом ретроспективном сравнительном исследовании при использовании режима СРТ с СОД 45 Гр при РОД 1,8 Гр отмечались более высокие показатели локального контроля опухолевой прогрессии и меньшая частота нежелательных явлений по сравнению со схемой с РОД 2,0 Гр, СОД 40 Гр. Полученные результаты могут свидетельствовать о потенциальном преимуществе режима СОД 45 Гр в отношении локального опухолевого контроля и радиоиндуцированных нежелательных явлений.

Для подтверждения выявленных закономерностей необходимы проспективные многоцентровые исследования с большей выборкой и более длительным периодом наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang Y, Zhou DB. Primary central nervous system lymphoma: status and advances in diagnosis, molecular pathogenesis, and treatment. Chin Med J. 2020; 133(12): 1462-1469. doi: 10.1097/CM9.0000000000000844.
2. Cioboată ML, Tofolean I, Abduraman S, et al. Diagnostic and therapeutic challenges in primary vitreoretinal lymphoma: a practical clinical approach. Rom J Ophthalmol. 2026; 70(2): 204-215. doi: 10.22336/rjo.2026.29.
3. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. Blood. 2021; 138(17): 1519-1534. doi: 10.1182/blood.2020008235/
4. Huang RS, Mihalache A, Popovic MM, et al. Diagnostic methods for primary vitreoretinal lymphoma: A systematic review. Surv Ophthalmol. 2024; 69(3): 456–464. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.12.001.
5. Menean M, Giuffrè C, Cicinelli MV, et al. A comprehensive overview of diagnosis, imaging and treatment of vitreoretinal lymphoma. Eur J Ophthalmol. 2024; 34(4): 931-940. doi: 10.1177/11206721231211931.
6. Ostrovsky M, Sela TC, Habot-Wilner Z. Comparison of various treatment modalities in patients with primary vitreoretinal lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Ophthalmol. 2025; 53(1): 84-99. doi: 10.1111/ceo.14443.
7. Leeson S, Jayamohan J, Vu H, Sundaresan P. Examining the utility of lower dose radiotherapy for localised primary ocular adnexal MALT lymphoma. J Med Radiat Sci. 2021; 68(3): 269-273. doi: 10.1002/jmrs.464.
8. Lesueur P, Damaj G, Hoang-Xuan K, et al. Reduced-dose WBRT as consolidation treatment for patients with primary CNS lymphoma: an LOC network study. Blood Adv. 2022; 6(16): 4807-4815. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007011.
9. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A, et al. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50(2): 457-464.