

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»**

Объект авторского права

УДК 617.723-006.81-089.168.7:615.831(043.3)

ЖИЛЯЕВА

Екатерина Павловна

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВА МЕЛАНОМЫ
СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ПОСЛЕ
ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология**

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель **Демешко Павел Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Косенко Ирина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, начальник образовательного центра государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Панова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе СПб филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оппонирующая организация учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 21 мая 2025 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, аг. Лесной, e-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 389 95 61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан « 10 » апреля 2025 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Офтальмология и онкология в настоящее время достигли значительных успехов в лечении меланомы сосудистой оболочки глаза (МХ) [Саакян С. В. и др., 2011; Бровкина А. Ф. и др., 2016; Науменко Л. В., 2021; Tarmann L. et al., 2015; Coutinho I. et al., 2017; Vicente N. et al., 2021; Huang Y. et al., 2021]. Выживаемость пациентов зависит от стадии заболевания и молекулярно-генетических характеристик опухоли [Якимова М. В. и др., 2019; Shields C. L. et al., 2017]. По мировым данным, после органосохраняющего лечения рецидив опухоли развивается в 12–20% случаев [Науменко Л. В. и др., 2020; Demirci H. et al., 2015; Fang R. et al., 2021]. Методы диагностики и лечения рецидива опухоли остаются в настоящее время недостаточно изученными [Blasi M. A. et al., 2016; Cennamo G. et al., 2020].

Ранняя диагностика рецидива меланомы хориоидеи (МХ) малых размеров затруднена и является актуальной. При своевременной диагностике рецидива решается важная проблема возможности применения щадящих методов органосохраняющего лечения (ОСЛ) у пациентов данной категории [Sanchez-Tabernero S. et al., 2017].

В научной литературе не представлены публикации с критериями оценки исследований об использовании оптической когерентной томографии и ангиографии (ОКТ и ОКТ-а) в диагностике рецидивов МХ малых размеров. [Стоюхина А. С. и др., 2019; Мякошина Е.Б. и др., 2020; Shields C.L. et al., 2011; Torres V.L. et al., 2011; Shah S. U. et al., 2012; Obuchowska I. et al., 2022]. По литературным данным, при диагностике рецидива МХ, вне зависимости от его размера, глазное яблоко признается не перспективным для сохранения и производится энуклеация [Jampol L. M. et al., 2020; Wang H. et al., 2022; Negretti G. S. et al., 2022].

Разработка нового малоинвазивного метода лечения рецидива МХ относится к актуальному направлению в онкологии [Бойко Э. В. и др., 2022].

При оценке результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями значимыми являются те показатели выживаемости, которые не должны быть хуже при использовании новых методов лечения по сравнению с традиционными [Яровой А. А. и др., 2011; Океанов А. Е. и др., 2017; Cennamo G. et al., 2022].

Ранняя диагностика, позволяющая выявить рецидив МХ на начальной стадии, и своевременно начатое лечение с использованием малоинвазивных методов являются важными аспектами для практического здравоохранения, которые ведут к решению первостепенных социально-экономических задач: повышение качества жизни пациентов путем сохранения функционирующего органа зрения, снижение выхода пациентов на инвалидность по утере органа

зрения и зрительных функций, сохранение высоких показателей выживаемости.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить методы лечения рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии и транспупиллярной термотерапии», номер государственной регистрации 20192191 от 23.08.2019 г., 2019–2021 гг. (государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность органосохраняющего лечения пациентов с локальными рецидивами меланомы сосудистой оболочки глаза после ранее проведенного органосохраняющего лечения путем разработки и внедрения фотодинамической терапии.

Задачи исследования

1. Определить патогномоничные признаки рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза малых размеров с использованием оптической когерентной томографии.

2. Разработать метод фотодинамической терапии рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после ранее проведенного органосохраняющего лечения.

3. Оценить результаты лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием модифицированного метода фотодинамической терапии и брахитерапии в зависимости от толщины и базального диаметра опухоли, остроты зрения.

4. В проспективном исследовании оценить эффективность разработанного метода фотодинамической терапии по показателям выживаемости (скорректированная выживаемость, бессобытийная выживаемость) и локального контроля опухоли у пациентов с рецидивами меланомы сосудистой оболочки.

Объект исследования: пациенты, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 01 января 2004 по 31 декабря 2021 г. была проведена фотодинамическая терапия в связи с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза.

Предмет исследования: непосредственные и отдаленные результаты фотодинамической терапии.

Научная новизна

1. Впервые выявлены патогномоничные признаки рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза при использовании оптической когерентной томографии.

2. Впервые разработан метод лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии, который позволяет сохранить орган зрения, зрительные функции регистрируемые до начала лечения рецидива и способствует снижению количества пациентов с инвалидностью по утрате остроты зрения и органа зрения.

3. Впервые проведена оценка результатов лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии и брахитерапии.

4. Впервые в сравнительном анализе по показателям скорректированной выживаемости и бессобытийной выживаемости доказана приоритетность органосохраняющего лечения у пациентов с рецидивами меланомы сосудистой оболочки глаза.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптическая когерентная томография позволяет визуализировать рецидив меланомы сосудистой оболочки глаза при толщине опухоли до 3,5 мм

у 94% пациентов с возвратом заболевания. К патогномичным признакам рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза относятся: куполообразный хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка (конфигурации и количества сосудов), изменение ретинального пигментного эпителия в зависимости от степени пигментации опухоли, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка нейроэпителия сетчатки с наличием субретинальной жидкости.

2. Разработанный метод фотодинамической терапии рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с мощностью лазера 20 мВт и расчетной дозой энергии на поверхность опухоли от 50 Дж/см² (по периферии рецидива) до 100 Дж/см² (на вершине рецидива) позволяет достигнуть положительного результата у 97,2% пациентов (полная резорбция у 56,7% пациентов, стабилизация (без признаков кровотока) у 40,5% пациентов).

3. Органосохраняющее лечение, при толщине опухоли до 4,5 мм и основанием до 15 мм, позволяет сохранить остроту зрения у 67,5% пациентов на прежнем уровне без случаев полной потери остроты зрения при применении фотодинамической терапии, и у 50,0% при брахитерапии (полная потеря остроты зрения зарегистрирована у 7,7% пациентов).

4. Проведение фотодинамической терапии характеризуется удовлетворительными показателями 3-летней бессобытийной выживаемости. Методы лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии, брахитерапии и энуклеации сопоставимы по показателям скорректированной выживаемости и составляют после фотодинамической терапии – 95,7% (95% ДИ [100, 87,3]), после брахитерапии и энуклеации – 94,7% (95% ДИ [100, 83,7]) и 90,4% (95% ДИ [100, 77,5]) соответственно ($p = 0,837$).

Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации

Автором в соавторстве с П.Д. Демешко и Ж.В. Колядич разработана инструкция по применению «Метод лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии», регистрационный № 141-1119, утв. 14.06.2020. Автором в соавторстве с Л. В. Науменко, П.Д. Демешко и И.Ю. Жерко разработана инструкция по применению «Метод диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием оптической когерентной томографии», регистрационный № 065-0623, утв. 29.09.2023, а также рационализаторское предложение «Метод диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием оптической когерентной томографии».

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1–А, 3–А, 5–А, 6–А, 10–А, 11–А].

Апробация результатов диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на съездах и конференциях:

1. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Ранняя диагностика, клиника, течение и лечение опухолей головы и шеи». – 28 сентября 2018 г., Минск, Республика Беларусь.

2. Научная сессия БГМУ. – 24 января 2019 г., Минск, Республика Беларусь.

3. XII Съезд общества офтальмологов России. – 4 декабря 2020 г., Москва, Российская Федерация.

4. Научная сессия БГМУ. – 29 января 2020 г., Минск, Республика Беларусь.

5. Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». – 23 октября 2020 г. – Online.

6. Научная сессия БГМУ. – 27 января 2021 г., Минск, Республика Беларусь.

7. XV Республиканская конференция с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии». – 9 декабря 2022 г., Минск, Республика Беларусь.

8. Первая российско-белорусская научно-практическая конференция «Пациент-ориентированное здравоохранение и специалист-ориентированная медицина XXI века». – 22 сентября 2022 г., Самара, Российская Федерация.

9. Научная сессия БГМУ. – 29 января 2023 г., Минск, Республика Беларусь.

10. VI Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». – 10 февраля 2023 г., Москва, Российская Федерация.

Разработанный метод лечения внедрен в практику в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Разработанный метод диагностики внедрен в практику в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», ГУ «Минской областной детской клинической больницы», УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова», УЗ «10-я городская клиническая больница», УЗ «Гродненская университетская клиника», УЗ «Витебская областная больница». Разработанный метод диагностики рецидива МХ внедрен в учебный процесс УО «Белорусский государственный медицинский университет», УО «Гродненский государственный медицинский

университет», УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ: 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, 3 тезиса в материалах научных конференций, 1 монография, 2 инструкции по применению.

Общий объем статей, включенных в перечень ВАК – 1,77 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения и списка использованных источников, включающего 119 литературных источников (из них – 17 на русском языке), 11 собственных публикаций, 4 приложения.

Работа изложена на 82 страницах текста и содержит 9 таблиц, 35 рисунков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные 88 пациентов, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2004–2021 гг. была проведена фотодинамическая терапия (ФДТ), брахитерапия (БТ), хирургическое лечение (энуклеация) по поводу рецидива МХ.

В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза T1-T2N0M0, с локальным рецидивом после ранее проведенного органосохраняющего лечения. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от метода лечения рецидива МХ. В группу исследования пациентов, которым после ОСЛ проводилась ФДТ, включены 37 человек (10 (27%) мужчин, 27 (73%) женщин). В зависимости от TNM-классификации пациенты распределены: T1N0M0 – 17 (45,9%) пациентов, T2N0M0 – 20 (54,1%) пациентов.

В группу пациентов, которым установлен рецидив МХ и проводилась БТ, вошло 26 человек (8 (30,8%) мужчин, 18 (69,2%) женщин). Учитывая классификацию TNM, в группу вошли 5 (19,2%) пациентов со стадией T1N0M0, 21 (80,8%) пациент со стадией T2N0M0.

Для сравнительной оценки выживаемости пациентов с рецидивом МХ была сформирована группа из 25 пациентов, которым после выявления

рецидива МХ проведено хирургическое лечение – энуклеация. В анализируемой группе 5 (20%) мужчин, 20 (80%) женщин. В зависимости от распространенности с T1N0M0 – 2 (8%) пациента, с T2N0M0 – 23 (92%) пациента. Пациенты в группах были сопоставимы по стадии заболевания. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

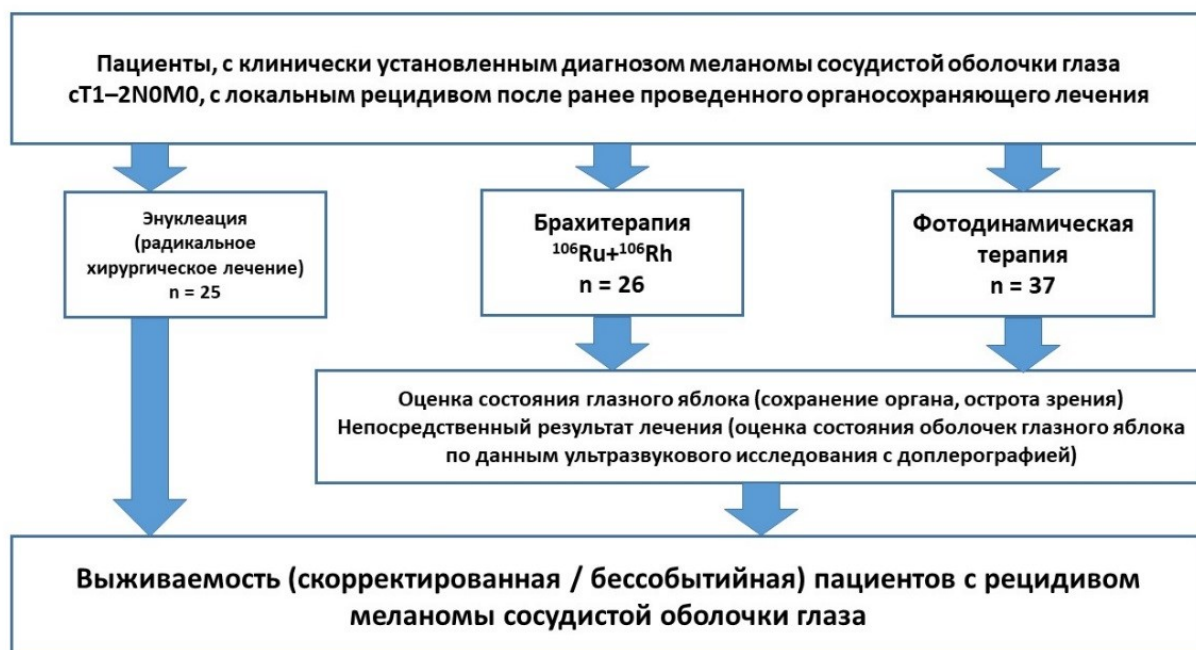


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Предмет исследования

При разработке нового метода фотодинамической терапии рецидива МХ на первом этапе проводилась диагностика с использованием ОКТ и/или оптическая когерентная томография с ангиографией (ОКТ-а). Материалом для анализа послужили данные (протоколы) исследований 18 пациентов, с диагнозом рецидива МХ сT1–T2N0M0, подтвержденным морфологически. Всем пациентам выполнена ОКТ в режимах: High Definition image: HD 21 line, Angiography Analysis.

Критерии оценки результата. Оценивалось состояние хориоидального комплекса; сосудов в зоне опухоли; профиля опухолевого очага; мембраны Бруха; изменения ретинального пигментного эпителия; нейроэпителия.

Разработан модифицированный метод ФДТ рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза

Фотодинамическая терапия проводилась с использованием полупроводникового лазерного аппарата «УПЛ-ФДТ» (Lemt, Республика Беларусь) с длиной волны 665 ± 5 нм. Используется щелевая лампа с переходником для подключения светодиода. Проводилась

фотосенсибилизация (ФС) препаратом хлоринового ряда «Фотолон» РУП «Белмедпрепараты». Фотолон применяли в дозе 2,0 мг/кг массы тела пациента. Через три часа после введения ФС проводился сеанс ФДТ.

Метод ФДТ рецидива МХ разработан на основе существующего метода ФДТ меланом сосудистой оболочки глаза малых размеров. Необходимым условием было изменение энергии, подводимой к рецидиву. Время экспозиции каждого поля продолжалось не менее 6 минут. При слабопигментных и беспигментных рецидивах МХ с толщиной опухоли до 4,5 мм мощность лазера составляла не менее 20 мВт. Расчетная доза энергии на поверхности рецидива составляла от 50 Дж/см² по краю опухоли и до 100 Дж/см² на вершине опухоли. При ФДТ производится смещение полей воздействия с наложением на предыдущее поле $\frac{3}{4}$ площади светового пятна последующего.

Показания к проведению ФДТ

Учитывались следующие показатели:

1. Размер рецидива МХ. ФДТ производится на слабопигментных и беспигментных очагах толщиной до 4,5 мм и базальным диаметром, не превышающем 15,0 мм.
2. Прозрачность оптических сред глаза.
3. По данным УЗИ с доплерографией и по данным ОКТ и/или ОКТ-а выявляется наличие гиперваскулярного опухоли.

Общая характеристика пациентов в группе, получившей ФДТ. В группу исследования вошли 37 пациентов с диагностированным рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза. Из них 27 (70,2%) женщин, 10 (29,8%) мужчин. При распределении по TNM-классификации (первичной опухоли): T1N0M0 зарегистрирована у 17 (65%) пациентов, T2N0M0 у 20 (34,7%) пациентов.

Критерии оценки результата

Положительный результат ФДТ:

- полная резорбция опухоли – локальное состояние, при котором в зоне локализации опухоли сформирован хориоретинальный атрофический рубец (с возможным незначительным скоплением пигмента);
- стабилизация опухолевого процесса – локальное состояние, при котором наблюдается уменьшение опухоли от исходной или отсутствие изменений размера опухоли. При УЗИ с доплерографией и ОКТ-а отсутствуют признаки кровотока в опухоли.

Отрицательный результат:

– продолженный рост опухоли – локальное состояние, при котором отмечается увеличение размеров опухоли (увеличение базального диаметра и/или толщины опухоли);

– рецидив – состояние оболочек глазного яблока, при котором отмечается рост опухоли на фоне ранее сформированного рубца (в зоне бывшего залегания опухоли).

Эффективность ФДТ оценивается после проведения ФДТ, на следующие сутки, через 1 и 3 месяца.

Брахитерапия при лечении рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза

Общая характеристика пациентов в группе, получившей БТ. Включено 26 пациентов (8 мужчин, 18 женщин). Всем пациентам с рецидивом была проведена БТ. Средний возраст пациентов – $57,0 \pm 15,6$ лет. По TNM-классификации: T1N0M0 – 5 (19,2%) пациентов, T2N0M0 – 21 (80,8%) пациент. Рецидив после лазерной терапии развился у 14 (53,8%) пациентов, после БТ у 9 (34,6%) пациентов, у 3 (11,5%) пациентов после комбинированного лечения.

Показания к проведению БТ при установленном рецидиве МХ. Размер рецидива опухоли толщиной не более 4,5 мм и базальным диаметром, не превышающим 15 мм; единственный опухолевый очаг; рецидив не прилегает к ДЗН более чем на 1/3 его диаметра и отсутствуют признаки его инвазии в диск зрительного нерва (ДЗН), в склеру и/или цилиарное тело; после предыдущего курса БТ не менее чем 12 месяцев; расчетная доза на вершину опухоли не менее 120–130 Гр, а при юкстапапиллярной локализации – не более 110 Гр на вершину опухоли. Расчетная доза на склеру не должна превышать 2500 Гр (суммарно, с учетом предыдущих курсов БТ).

Энуклеация глазного яблока при лечении рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза

Общая характеристика пациентов. В группу исследования включены 25 пациентов (5 мужчин, 20 женщин). Рецидив после лазерной терапии развился у 9 (36,0%) пациентов, после БТ у 13 (52,0%) пациентов, у 3 (12,0%) пациентов после комбинированного лечения. Всем пациентам проведена энуклеация. Средний возраст – $59,0 \pm 12,2$ лет. По TNM-классификации: T1N0M0 – 2 (8,0%), T2N0M0 – 23 (92,0%) пациентов.

Показания к проведению энуклеации. Размер рецидива толщиной более 7,5 мм и основанием, превышающим 15 мм; край опухоли прилежал к ДЗН более чем на 1/3 его диаметра или врастал в ДЗН, инвазия опухоли в склеру и цилиарное тело; наличие признаков вторичной глаукомы.

Оптическая когерентная томография в диагностике рецидива МХ

Проведение ОКТ и ОКТ-а проводилось в режиме HD 21 lines (черно-белый режим), Angiography 6×6 mm. В ходе работы ОКТ выполнена 81 пациенту на этапе диагностики рецидива. Оценка результатов проведена 18 исследований ОКТ и ОКТ-а у пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом рецидив МХ. Проведена оценка хориоидального комплекса (ХК) и качественный анализ его структуры.

Определены общие признаки рецидива опухоли при ОКТ и ОКТ-а-диагностике:

1. Хориоидальный комплекс в зоне опухоли у 100% пациентов имел общую картину. Хориоретинальный комплекс при рецидиве МХ имел куполообразную форму с плавным переходом на неизмененную сетчатку или на очаг хориоретинальной атрофии, характеризующий начало зоны роста рецидива МХ.

2. Изменение сосудистого рисунка зарегистрировано у 17 (94,4%) пациентов. Это один из важнейших признаков активности опухоли и характеризуется усилением сосудистого рисунка и его извитостью, атипичным ходом эктазированных сосудов с застоем крови в них, расширением периферических сосудов в опухоли, что обуславливает периферический отек и свидетельствует о росте опухоли.

3. Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) играет важную роль в оценке структуры опухоли и зависит от офтальмологической картины опухоли. При активно пигментированных рецидивах РПЭ представлен отложением гиперрефлексивных очагов (утолщение РПЭ) и экранированием подлежащих слоев. Утолщение РПЭ зарегистрировано у 7 (39%) пациентов. У 10 (55%) пациентов с атипичной и слабопигментной опухолью РПЭ характеризовался уплощением. Утолщение и уплощение РПЭ относятся к дистрофическим изменениям ретинального пигментного эпителия на уровне сканирования.

4. Мембрана Бруха (МБ) – пограничная мембрана между пигментным эпителием и сосудистой оболочкой. Складчатость МБ наблюдалась у 6 (33%) пациентов с толщиной опухоли более 2,5 мм. При опухолях с толщиной менее 2,5 мм по периферии МБ представлена уплощением. Уплощение МБ зарегистрировано у 11 (61%) пациентов.

5. Отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС) с наличием в небольшом количестве субретинальной жидкости является одним из постоянных признаков при рецидиве меланомы сосудистой оболочки глаза и имела место у 17 (94%) пациентов. Изменения НЭС влечет за собой изменения структуры фоторецепторов. Появление «shaggy» («мохнатых») фоторецепторов на фоне

нарастающего скопления субретиальной жидкости и является признаком возврата опухоли. Использование ОКТ и ОКТ-а для характеристики хориоидеального профиля в случаях, когда высота рецидива опухоли выше 3,5 мм была затруднена. При рецидивах с высокой проминенцией проводилось сканирование через периферию опухоли на границе со здоровыми тканями. В таких случаях, помимо оценки состояния хориоидеального профиля, оценивались прилежащие к опухоли оболочки глазного яблока, что позволяло определить не визуализируемую клинически границу опухоли.

Результаты лечения рецидива с использованием ФДТ

После ФДТ рецидив опухоли резорбировался с формированием плоского хориоретинального атрофического рубца у 21 (56,7%) пациента. У 15 (40,5%) пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса без признаков кровотока в рецидиве. У одного (2,8%) пациента отмечен рецидив через 8 месяцев, которому впоследствии проведен курс стереотаксической радиохирургии. У одного (2,7%) пациента на фоне длительной стабилизации процесса, в течение 24 месяцев, выполнена эндорезекция опухоли. У 25 (67,5%) пациентов не отмечалось изменений остроты зрения (ОЗ) после ФДТ. У 6 (16,2%) пациентов отмечалось снижение остроты зрения: на величину 0,2 у 2 (5,4%) пациентов; на 0,1 у 2 (5,4%) пациентов; на 0,3 у 1 (2,7%) пациента; у 1 (2,7%) пациента на 0,9. Ни у одного пациента не было зарегистрировано полной потери остроты зрения после проведения ФДТ. При проведении сравнительной оценки показателей ОЗ до и после ФДТ – полученные результаты имели статистическую значимость ($p = 0,021$).

Осложнения применения ФДТ. У одного (2,8%) пациента зарегистрирована оптикоретинопатия в первый месяц после проведения лазерной терапии. Гемофтальм зарегистрирован у одного (2,8%) пациента через 1 месяц после проведения лазерной терапии. На момент регистрации гемофтальма пациент находился в состоянии декомпенсации сахарного диабета 2-го типа. У одного (2,8%) пациента зарегистрировано ретинальное кровоизлияние.

Результаты лечения с использованием брахитерапии

На момент проведения БТ у 8 (30,8%) пациентов не отмечалось изменений ОЗ. У 13 (50%) пациентов отмечалось снижение остроты зрения: у 2 (7,7%) регистрировалось снижение зрения на 0,2; у 2 (7,7%) на 0,4; у 2 (7,7%) на 0,1. У 2 (7,7%) пациентов зарегистрирована полная потеря зрения; у 2 (7,7%) пациентов снижение остроты зрения на 0,4; у одного (3,8%) пациента на 0,5; у одного (3,8%) пациента на 0,3. У одного (3,8%) пациента после проведения

брахитерапии зарегистрирована остаточная острота зрения 0,01 (счет пальцев у лица), снижение остроты зрения у этого пациента составило менее 0,1. При проведении оценки показателей остроты зрения при БТ до и после лечения получена статистическая значимость ($p = 0,019$), показывающая эффективность брахитерапии при лечении рецидивов МХ.

При оценке локального контроля опухоли после проведения БТ рецидива МХ у 16 (61,5%) пациентов рецидив резорбировался с формированием плоского хориоретинального атрофического рубца. У 9 (34,6%) пациентов регистрировалась стабилизация опухоли без признаков кровотока. У одного (3,8%) пациента зарегистрирован рецидив. Пациенту проведено удаление глазного яблока. После проведения БТ, толщина остаточной клинически девитализированной ткани составила 1,3 (0–0,6) мм, величина базального диаметра 1,0 (0–3,8) мм ($p < 0,01$). Во всех случаях кровотоков в опухоли при регистрации стабилизации не определялся.

Осложнения при применении БТ в лечении рецидива МХ. Проведена оценка полученных осложнений после применения БТ в качестве метода лечения рецидива МХ. У трех (11,5%) пациентов диагностирована глаукома. Назначен гипотензивный режим в комбинации β -блокатора и агониста альфа-2-адренорецепторов. У одного (3,8%) пациента зарегистрирована оптикоретинопатия. Проведен курс лечения с применением глюкокортикостероидов. Гемофтальм развился у одного (3,8%) пациента через 1 месяц после БТ. Проведен курс рассасывающей терапии. После проведения лечения зарегистрировано частичное рассасывание гемофтальма, с возможностью последующего локального контроля опухоли. У одного (3,8%) пациента – ретинальное кровоизлияние на поверхности опухоли.

Выживаемость пациентов с рецидивом МХ после проведенного ОСЛ. В исследование выживаемости после ОСЛ было включено 88 пациентов. Проведена оценка СКВ, БСВ, выживаемости до регистрации рецидива после первичного лечения, которая не показала статистически значимых результатов в трех группах после проведенной ФДТ, БТ и энуклеации. Медиана времени до установления рецидива после первичного лечения составила 14 месяцев (ИКР: 8–34,25). Показатели трехлетней выживаемости пациентов до регистрации рецидива после проведения первичного лечения составили в группе с последующей ФДТ – 29,7% (95% ДИ [15,0–44,4]), с последующей БТ – 23,1% (95% ДИ [1,4–39]), с последующей энуклеацией – 20,0% (95% ДИ [4,3–35,7]).

Показатели трехлетней выживаемости пациентов до регистрации рецидива после проведения первичного лечения составили в группе с последующей ФДТ – 29,7% (95% ДИ [15,0–44,4]), с последующей БТ – 23,1% (95% ДИ [1,4–39]), с последующей энуклеацией – 20,0% (95% ДИ [4,3–35,7]). Результаты показали отсутствие статистической значимости в оценке периода до регистрации рецидива после проведенного первичного лечения ($p = 0,100$).

Медиана наблюдения от регистрации рецидива при оценке БСВ составила 60 месяцев (ИКР: 28–88,75). Однолетняя БСВ пациентов в группах после проведенной ФДТ и БТ составляет 100%. Показатели трехлетней БСВ после ФДТ составила 95,7% (95% ДИ [100–77,5]), после БТ – 100 %. Пятилетняя БСВ после ФДТ – 88,3% (95% ДИ [100–72,4]), после БТ – 94,7% (95% ДИ (100–84,7)) ($p = 0,813$). Показатели БСВ представлены на рисунке 1.

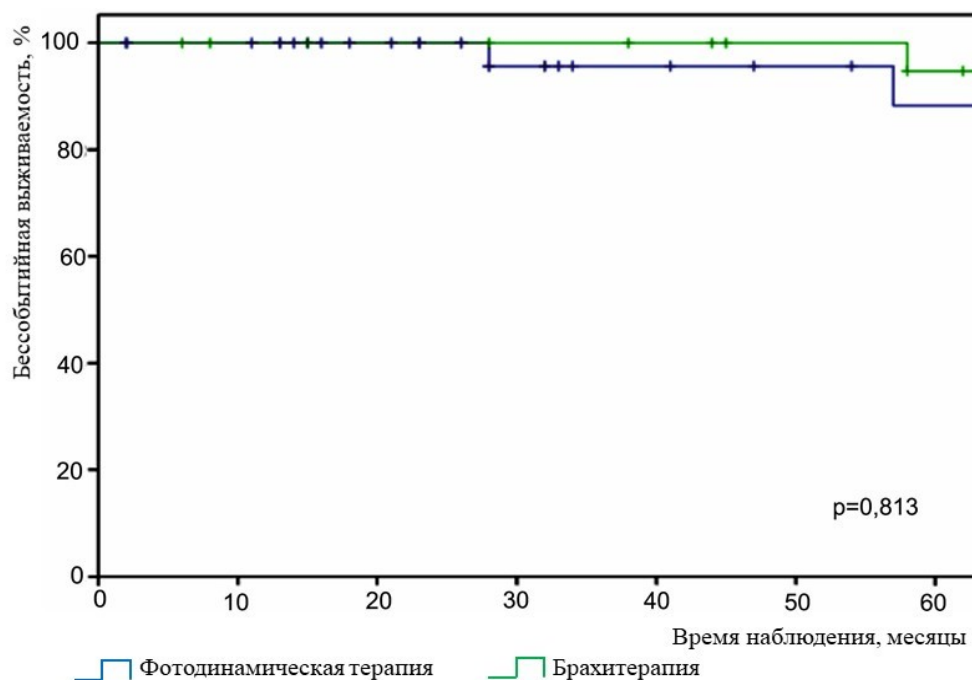


Рисунок 1 – Бессобытийная выживаемость по Каплан – Майеру пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза

Показатели СКВ по Каплан – Майеру ($p = 0,837$) представлены на рисунке 2.

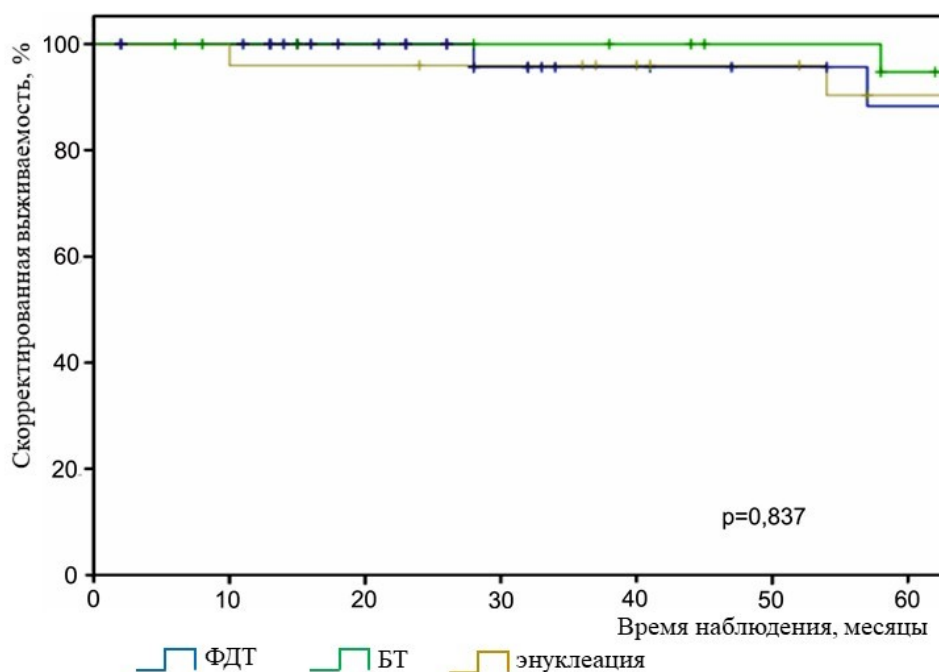


Рисунок 2 – Скорректированная выживаемость по Каплан – Майеру пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза

Медиана наблюдения от регистрации рецидива составила 78 месяцев (ИКР: 45,75–128). Трехлетняя СКВ пациентов в двух группах после ФДТ и БТ составляет 95,7% (95% ДИ [100–87,3]) и 94,7% (95% ДИ [100–83,7]), в группе после энуклеации – 90,4% (95% ДИ [100–77,5]). Пятилетняя СКВ в группе после ФДТ составила 95,7% (95% ДИ [100–87,3]), после БТ и энуклеации – 94,7% (95% ДИ [100–83,7]) и 90,4% (95% ДИ [100–77,5]) соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Оптическая когерентная томография относится к высокоинформативному методу, который впервые применен в ранней диагностике рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза. Оптическая когерентная томография позволяет визуализировать признаки рецидива МХ при толщине опухоли до 3,5 мм у 94% пациентов после ранее проведенного ОСЛ. По результатам ОКТ, ОКТ-а к патогномоничным признакам рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза относятся куполообразный хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка (конфигурации и количества сосудов), изменение ретинального пигментного эпителия в зависимости от степени пигментации опухоли, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка нейроэпителия сетчатки с наличием субретинальной жидкости [1–А, 2–А, 9–А].

2. Применение ФДТ в лечении рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с толщиной опухоли до 4 мм позволяет достигнуть высокого показателя локального контроля опухоли, который составляет 97,2% (полная резорбция у 56,7% пациентов, стабилизация опухолевого процесса (без признаков кровотока) у 40,5% пациентов) [4–А, 6–А, 7–А, 8–А].

3. В сравнительном аспекте с БТ метод ФДТ с толщиной рецидива до 4,5 мм и периодом наблюдения после лечения 3 года позволяет статистически значимо сохранить остроту зрения у 83,7% пациентов. Полной потери ОЗ после проведения ФДТ не зарегистрировано ($p = 0,021$). После проведения БТ рецидива МХ ОЗ сохранена на прежнем уровне у 30,8% ($p = 0,019$) [4–А, 8–А].

4. Фотодинамическая терапия и БТ рецидива МХ не влияет на 3-летнюю БСВ, которая составила после фотодинамической терапии – 95,7% (95% ДИ [100–77,5]), после БТ – 100% ($p = 0,813$). Метод лечения рецидива МХ (ФДТ, БТ или энуклеация) не влияет на пятилетнюю СКВ и составила после ФДТ – 95,7% (95% ДИ [100–87,3]), после БТ и энуклеации – 94,7% (95% ДИ [100–83,7]) и 90,4% (95% ДИ [100–77,5]) соответственно ($p = 0,837$) [3–А, 4–А, 5–А, 6–А, 7–А, 8–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография должна быть включена в комплекс методов динамического наблюдения за пациентами после ранее проведенного ОСЛ. При проведении дифференциальной диагностики между изменениями в оболочках глазного яблока после ранее проведенного ОСЛ и рецидивом МХ при отсутствии клинических проявлений опухоли ОКТ должна быть включена в комплекс обследований пациентов.

Оптическая когерентная томография должна проводиться пациентам с МХ после ОСЛ с наличием стабилизации опухолевого процесса и при подозрении на возврат заболевания.

Проведение ОКТ требует прозрачности оптических сред глаза. Сканирование проводится в режиме изображения высокой четкости: 21 линия, и «ангиографического анализа» [11–А].

Фотодинамическая терапия

Выбор метода лечения пациентов с диагностированным рецидивом МХ основывается на изменениях в оболочках глазного яблока после ранее проведенного ОСЛ с учетом размеров и локализации рецидива опухоли, наличия сопутствующей патологии, пигментации опухоли, прозрачности оптических сред с условиями визуализации опухоли в полном объеме.

Фотодинамическая терапия должна быть методом выбора лечения пациентов с рецидивом МХ малых размеров, учитывая высокую сохранность исходной остроты зрения у данной категории пациентов. Особое внимание при выборе метода ОСЛ рецидива следует уделять пациентам с единственно зрячим глазом, пораженным опухолью.

Фотодинамическая терапия должна проводиться с использованием ФС хлоринового ряда и полупроводникового лазерного излучения с длиной волны 665 ± 5 нм. Фотодинамическая терапия проводится «черепицеобразно» путем смещения полей на $\frac{3}{4}$ от площади предыдущего с расчетной энергии на вершину опухоли 100 Дж/см² и периферию опухоли – 50 Дж/см². Экспозиционное время, которое позволяет достичь расчетной энергии – 6 минут, с мощностью излучения лазерной установкой 20 мВт на одно поле [10–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монографии

1–А. Науменко, Л. В. Лечение меланомы сосудистого тракта глаза / Л. В. Науменко, С. А. Красный, Е. П. Жилиева. – Минск : Нац. библиотека Беларуси, 2021. – 223 с.

Статьи в журналах и сборниках, включенных в перечень ВАК

2–А. Жилиева, Е. П. Оптическая когерентная томография в диагностике рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза / Е. П. Жилиева // Офтальмология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 321–331.

3–А. Анализ безметастатической выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров в зависимости от вида терапии первичной опухоли / Л. В. Науменко, С. А. Красный, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко, И. Ю. Жерко // Сибирский онколог. журн. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 108–114.

4–А. Жилиева, Е. П. Результаты лечения локального рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза у пациентов с использованием фотодинамической терапии / Е. П. Жилиева // Журн. ГрГМУ. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 675–678.

5–А. Жилиева, Е. П. Выживаемость пациентов с клинически диагностированным рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза после проведенного органосохраняющего лечения / Е. П. Жилиева // Онколог. журн. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 52–57.

6–А. Photodynamic therapy of primary and recurrent forms of weakly pigment choroidal melanoma / K. P. Zhyliayeva, P. D. Demeshko, L. V. Navumenka, S. A. Krasny, D. A. Tzerkovsky, I. Yu. Zherko // Biomedical Photonics. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 17–23.

Материалы конференций, тезисы докладов

7–А. Жилиева, Е. П. Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза / Е. П. Жилиева // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика : материалы V Всерос. конф., Москва, 15–16 сентября 2016 г. – [Опубл. в журн.] Biomedical Photonics. – 2016. – Спец. вып. – С. 37.

8–А. Жилиева, Е. П. Лазерное лечение пациентов с рецидивом и продолженным ростом меланомы сосудистой оболочки глаза / Е. П. Жилиева, Д. А. Церковский // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика : материалы IX междунар. конгресса, Москва, 23–24 октября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Biomedical Photonics. – 2020. – Спец. вып. – С. 36–37.

9–А. Жилиева, Е. П. Диагностика рецидива меланомы хориоидеи с использованием оптической когерентной томографии оболочек глазного яблока / Е. П. Жилиева // Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н. Н., посвященный 25-летию I Съезда АДИОР : материалы съезда, Москва, 7–9 апреля 2021 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 599.

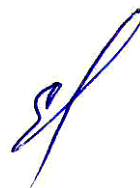
Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь

10–А. Метод лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии : инструкция по применению № 141-1119 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.06.2020 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: Е. П. Жилиева, П. Д. Демешко, Ж. В. Колядич. – Минск, 2020. – 5 с.

11–А. Метод диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием оптической когерентной томографии : инструкция по применению № 065-0623 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.09.2023 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: Е. П. Жилиева, Л. В. Наumenко, П. Д. Демешко, И. Ю. Жерко. – Минск, 2023. – 5 с.

Рационализаторское предложение

Метод диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием оптической когерентной томографии : рац. предложение № 339 : утв. ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова» 18.04.2023 / Е. П. Жилиева, Л. В. Наumenко, П. Д. Демешко, И. Ю. Жерко. – Минск, 2023.



РЭЗІЮМЭ

Жыляева Кацярына Паўлаўна

Фотадынамічная тэрапія рэцыдыву меланомы сасудзістай абалонкі вока пасля органазахавальнага лячэння

Ключавыя словы: меланома хорыаідэі (МХ), рэцыдыў меланомы хорыаідэі, фотадынамічная тэрапія (ФДТ), аптычная кагерэнтная тамаграфія (АКТ).

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць органазахавальнага лячэння пацыентаў з лакальнымі рэцыдывамі меланомы сасудзістай абалонкі вока пасля раней праведзенага органазахавальнага лячэння шляхам распрацоўкі і ўкаранення фотадынамічнай тэрапіі.

Матэрыял і метады даследавання: аб'ектам даследавання з'яўляліся 88 пацыентаў, якім у РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава з 2004 па 2021 г. была праведзена ФДТ у сувязі з рэцыдывам МХ. Упершыню выяўлены агульныя прыкметы рэцыдыву МХ па АКТ. Прааналізаваны вынікі лячэння рэцыдыву МХ, мадыфікаваны і ўкаранёны новы метады ФДТ.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: выкарыстанне АКТ дазваляе дыягнаставаць рэцыдыў МХ пры таўшчыні пухліны да 3,5 мм у 94% пацыентаў. Выяўлены патогноманічныя прыкметы рэцыдыву МХ: купалападобны хоріорецінальны профіль, змяненне сасудзістага малюнку, змяненне рэтынальнага пігментага эпітэлія, ушчыльненне і складчатасць мембраны Бруха, адслаеннях нэйраэпітэлія сятчаткі з наяўнасцю субрэцінальнай вадкасці. Новы мадыфікаваны метады ФДТ рэцыдыву МХ з выкарыстаннем магутнасці лазера 20 мВт і разліковай дозай энергіі на паверхні рэцыдыву ад 50 Дж/см² (на перыферыі рэцыдыву) да 100 Дж/см² (на вяршыні рэцыдыву) дазваляе дасягнуць лакальнага кантролю пухліны з яе поўнай рэзорбцыяй у 56,7% пацыентаў, стабілізацыі опухалевага працэсу (без прыкмет крывацёку) у 40,5% пацыентаў, захаванне вастрыні зроку (ВЗ) у 83,8% пацыентаў (пасля БТ захаваць ВЗ атрымалася ў 30,8%, у 7,7% пацыентаў зарэгістравана поўная страта ВЗ). Выбар метаду лячэння рэцыдыву МХ не ўплывае на 3-гадовую БСВ: пасля ФДТ – 95,7% (95% ДІ [100–77,5]), пасля БТ – 100% (p = 0,813). Метады лячэння рэцыдыву МХ (ФДТ, БТ або энуклеацыя) не ўплывае на 5-гадовую СКВ: пасля ФДТ – 95,7% (95% ДІ [100–87,3]), пасля БТ і энуклеацыі – 94,7% (95% ДІ [100–83,7]) і 90,4% (95% ДІ [100–7,5]) адпаведна (p = 0,837).

Ступень выкарыстання: распрацаваныя метады лячэння і дыягностыкі ўкаранёны ў практыку ў РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава, ва ўстановах аховы здароўя рэспубліканскай афтальмалагічнай службы і вышэйшых навучальных установах.

Галіна прымянення: анкалогія, афтальмалогія, радыялогія, сістэма вышэйшай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Жиляева Екатерина Павловна

Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения

Ключевые слова: меланома хориоидеи (МХ), рецидив МХ, фотодинамическая терапия (ФДТ), оптическая когерентная томография (ОКТ).

Цель исследования: повысить эффективность органосохраняющего лечения пациентов с локальными рецидивами МХ после ранее проведенного органосохраняющего лечения путем разработки и внедрения ФДТ.

Материал и методы исследования: объектом исследования являлись 88 пациентов, которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2021 гг. была проведена ФДТ в связи с рецидивом МХ. Впервые выявлены общие признаки рецидива МХ по ОКТ. Проанализированы результаты лечения рецидива МХ, внедрен новый метод ФДТ рецидива МХ.

Полученные результаты и их новизна: использование ОКТ позволяет диагностировать рецидив МХ при толщине опухоли до 3,5 мм у 94% пациентов. Выявлены патогномичные признаки рецидива МХ: куполообразный хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка, изменение ретинального пигментного эпителия, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка НЭС сетчатки с наличием субретинальной жидкости. Новый модифицированный метод ФДТ рецидива МХ с использованием мощности лазера 20 мВт и расчетной дозой энергии на поверхности рецидива от 50 Дж/см² (по периферии) до 100 Дж/см² (на вершине) позволяет достигнуть локального контроля опухоли с ее полной резорбцией у 56,7% пациентов, стабилизации опухолевого процесса (без признаков кровотока) у 40,5% пациентов, сохранение остроты зрения у 83,8% пациентов (после БТ сохранить ОЗ удалось у 30,8%, у 7,7% пациентов зарегистрирована полная потеря ОЗ). Выбор метода лечения рецидива МХ не влияет на 3-летнюю БСВ: после ФДТ – 95,7% (95% ДИ [100–77,5]), после БТ – 100% ($p = 0,813$). Метод лечения рецидива МХ (ФДТ, БТ или энуклеация) не влияет на 5-летнюю СКВ: после ФДТ – 95,7% (95% ДИ [100–87,3]), после БТ и энуклеации – 94,7% (95% ДИ [100–83,7]) и 90,4% (95% ДИ [100–77,5]) соответственно ($p = 0,837$).

Степень использования: разработанный метод лечения и диагностики внедрены в практику в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, в учреждениях здравоохранения республиканской офтальмологической службы и высших учебных заведениях.

Область применения: онкология, офтальмология, радиология, система высшего образования.

SUMMARY

Zhilyaeva Katsiaryna Pavlovna

Photodynamic therapy recurrent choroidal melanoma after organ-preserving treatment

Keywords: choroidal melanoma (ChM), recurrent choroidal melanoma, photodynamic therapy (PDT), optical coherence tomography (OCT).

Objective of the study: to increase the effectiveness of organ-preserving treatment of patients with local recurrent choroidal melanoma after organ-preserving treatment by developing and introducing photodynamic therapy.

Material and methods: the object of the study were 88 patients who underwent PDT due to ChM recurrent at N.N. Alexandrov National Cancer center from 2004 to 2021. For the first time, general signs of ChM recurrent were identified using OCT. The results of ChM recurrent treatment were analyzed, a new PDT method for ChM recurrent was modified and introduced.

The results and novelty: the use of OCT allows diagnosing recurrent ChM with a tumor thickness up to 3.5 mm in 94% of patients. Pathognomonic signs of recurrent ChM were identified: dome-shaped chorioretinal profile, change in vascular pattern, change in retinal pigment epithelium, flattening and folding of Bruch's membrane, detachment of the retinal neuroepithelium with the presence of subretinal fluid. A new modified method of PDT of CM recurrence using a laser power of 20 mW and a calculated energy dose on the recurrence surface from 50 J/cm² (along the periphery) to 100 J/cm² (at the vertex) allows achieving local tumor control with its complete resorption in 56.7% of patients, stabilization of the tumor process (without signs of blood flow) in 40.5% of patients, preservation of visual acuity (VA) in 83.8% of patients (after BT, VA was preserved in 30.7%, in 7.7% of patients, complete loss of VA). The choice of treatment method for ChM recurrence does not affect the 3-year event-free survival: after PDT – 95.7% (95% CI [100–77.5]), after BT – 100% ($p = 0.813$). The method of treatment of recurrent ChM (PDT, BT or enucleation) does not affect the 5th adjusted survival: after PDT – 95.7% (95% CI [100–87.3]), after BT and enucleation – 94.7% (95% CI [100–83.7]) and 90.4% (95% CI [100–77.5]), respectively ($p = 0.837$).

Recommendations for the use: the developed methods of treatment and diagnosis can be used for practice at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, at the healthcare institutions of the Republican Ophthalmological Service and higher educational institutions.

Scope: oncology, ophthalmology, radiology, higher education system.

ЖИЛЯЕВА
Екатерина Павловна

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВА МЕЛАНОМЫ
СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ПОСЛЕ
ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Подписано в печать 07.04.2025. Формат 60х84^{1/16}. Печать цифровая.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,62. Уч.-изд. л. 1,59.
Тираж 60 экз. Заказ 30.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, г. Минск.
Тел. (+375 17) 293 28 10. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: zav_izdat@nlb.by.