

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

УДК 617.723-006.81-08/089 (043.3) (476)

НАУМЕНКО
Лариса Владимировна

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОГО ТРАКТА ГЛАЗА

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

Минск 2022

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

Научный консультант: Красный Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: Литвинова Татьяна Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Красильникова Виктория Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Саакян Светлана Ваговна, доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «21» сентября 2022 г. в 14.00 ч 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 «14» июня 2022 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистый тракт глаза включает в себя радужку, цилиарное тело и собственно сосудистую оболочку глаза или хориоидею. На долю доброкачественных опухолей приходится не более 5–10%. По данным литературы в структуре опухолей сосудистой оболочки глаза в 85–94% встречается меланома хориоидеи (МХ) [Бровкина А.Ф., 2002; Океанов А.Е. и др., 2019; Virgili G. et al., 2007; Damato V., 2012]. Удельный вес меланомы сосудистого тракта глаза (С69.3, С69.4) в структуре онкологических заболеваний составляет 0,3% [Океанов А.Е. и др., 2019].

Уvealный тракт глаза эмбриогенетически соответствует мягкой мозговой оболочке и состоит из сложного сплетения сосудов. В морфогенезе пигментной системы глаза выделяют две части: первую пигментную систему (радужка и цилиарное тело), связанную с первичным глазным зачатком, и вторую, развивающуюся из нервного гребня (хориоидея). Сроки развития двух пигментных систем не совпадают, что объясняет причины различий цитологических и гистохимических характеристик переднего и заднего отделов сосудистого тракта глаза и различий в поведении опухолей, которые развиваются из этих отделов [Зиангирова Г.Г., 2003].

Меланомой поражается, как правило, один глаз. За анализируемый период мы не зарегистрировали ни одного случая билатеральной МХ. Однако, по данным Kowal J., за 34-летний период наблюдения были зарегистрированы 4 случая поражения обоих глаз МХ [Kowal J. et al., 2015]. Согласно обобщенным данным, традиционными факторами неблагоприятного прогноза заболевания являются возраст пациента, большие размеры опухоли, особенно размер ее основания (площадь распространения опухоли в хориоидее), «грибовидный» или диффузный характер роста. Важную роль в прогнозе исхода играет вовлечение цилиарного тела в опухолевый процесс, экстраокулярный характер роста, степень пигментации и васкуляризации опухоли [Амирян А.Г., 2004; Бровкина А.Ф. и др., 2016]. Прогностически неблагоприятными факторами являются эпителиоидные морфологические варианты меланомы и выраженная степень кровотока с формированием анастомозов. Образующиеся некрозы и кровоизлияния в ткани опухоли говорят о высокой степени злокачественности. В отличие от кожной меланомы, увеальная меланома является опухолью с низкой мутационной нагрузкой и, учитывая молекулярно-генетические аспекты, можно прогнозировать течение заболевания [Нероев В.В., Саакян С.В. и др., 2018; Damato V. et al., 2011; Vakhoum M.F. et al., 2021].

Показатели выживаемости резко снижаются с увеличением стадии заболевания. Доля умерших на 5-й, 10-й и 20-й годы составляет 4%, 8% и 11% пациентов для Т1, 8%, 13% и 24% для Т2, 19%, 27% и 36% для Т3 и 30%, 43% и 51% для Т4 категорий распространенности опухолевого процесса

соответственно [Shields C.L. et al., 2013]. По сравнению с I стадией заболевания частота развития метастазов и показатели смертности в 3 раза выше при II стадии и в 9–10 раз – при III стадии заболевания [Shields C.L. et al., 2015].

Лечение пациентов с большими опухолями является сложной проблемой [Стоюхина А.С. и др., 2014; Нероев В.В., Саакян С.В. и др., 2020; Cho Y. et al., 2018]. Энуклеация в последние годы перестала быть основным методом лечения, но в 30–40% случаев используется в связи с поздним обращением пациента [Магарамов Д.А. и др., 2010; Гришина Е.Е. и др., 2017; Якимова М.В. и др., 2019; Cho Y. et al., 2018;]. Удаление глазного яблока при меланоме хориоидеи – это не только косметический дефект, но и существенное ухудшение качества жизни [Березовская А.А., 2001; Гюнтер В.Э. и др., 2011; Соколов В.А. и др., 2014; Dresner S.C. et al., 2000]. Удаление глаза требует создания подвижной опорно-двигательной культы (ОДК) для протеза, позволяющей достичь косметического эффекта [Мулдашев Э.Р. и др., 1987; Красильникова В.Л. и др., 2021; Migliori M.E. et al., 1991; Karesh J.W. et al., 1994; Hornblass A. et al., 1995; Yen M.T., 2002]. Разработка новых методов реабилитации пациентов после удаления глазного яблока с опухолью является актуальной.

При сравнительной оценке органосохраняющих и ликвидирующих методик, по мировым данным, энуклеация глаза не улучшает прогноз выживаемости [Zimmerman L.E. et al., 1978; Zimmerman L.E. et al., 1979; McLean I.W. et al., 1979]. Поиск новых органосохраняющих методов лечения МХ больших размеров без повышения степени риска развития метастазов чрезвычайно актуален, поскольку энуклеация глаза не решает проблему неопластического процесса кардинально [Augsburger J.J. et al., 1986; Manschot W.A. et al., 1987]. К органосохраняющим методам относятся: транспупиллярная термотерапия (ТТТ), фотодинамическая терапия (ФДТ), брахитерапия (БТ), гамма-терапия, протонотерапия (ПТ), эндорезекция, химио- и иммунотерапия. Принципиальные различия механизмов разрушения, лежащие в основе этих методов лечения, позволяют комбинировать технологии, потенцируя эффекты [Магарамов Д.А. и др., 2012; Нероев В.В., Саакян С.В. и др., 2020; Blasi M.A. et al., 2016; McCannel T.A. et al., 2016; Süsskind D. et al., 2017; Cho Y. et al., 2018].

Учитывая недостаточную эффективность однокомпонентного и двухкомпонентного методов лечения МХ больших размеров, а также анатомическую особенность глазного яблока, локализацию опухоли (прилегание ее к чувствительным структурам – диск зрительного нерва (ДЗН), папилломакулярный пучок, цилиарное тело), особенность роста опухоли, хорошо развитую собственную сосудистую сеть и систему шунтирования с сосудами сетчатки, при комбинированных методах лечения МХ сложно справиться именно с собственной системой кровоснабжения опухоли. После

проведения только двухкомпонентного лечения (БТ + ТТТ) собственный кровоток в опухоли длительно сохраняется.

Разработка новых комбинированных методов лечения меланомы сосудистого тракта глаза на основе последних достижений является перспективным направлением в онкоофтальмологии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках темы государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии», подпрограммы «Онкология»: «Разработать и внедрить в медицинскую практику органосохраняющий метод лечения больных меланомой хориоидеи больших размеров», № регистрации 20101052, 2010–2015 гг.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», раздел 2 Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: биотехнологии (геномные и постгеномные, клеточные, микробные, медицинские, промышленные), диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи, персонифицированная медицина, медицинская реабилитация пациентов.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения и реабилитации пациентов с меланомой сосудистого тракта глаза.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость и смертность пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь.
2. Оценить результаты лечения пациентов с меланомой радужки (МР), меланомой радужки и цилиарного тела (МРЦ), меланомой цилиарного тела (МЦТ).
3. Провести анализ эффективности ТТТ, ФДТ, БТ с использованием бета-офтальмоаппликаторов (β -ОА) с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ при МХ малых размеров.

4. Изучить эффективность БТ с использованием β -ОА с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ при МХ средних и больших размеров (сТ2–3N0M0).

5. Разработать и оценить эффективность метода отграничительной лазерной коагуляции (ОЛК) меланомы хориоидеи как подготовительного этапа перед проведением органосохраняющего лечения для профилактики осложнений.

6. Разработать новый метод органосохраняющего комбинированного лечения (КЛ) пациентов с МХ больших размеров сТ2–3N0M0, включающий лазерную ТТТ, ФДТ и БТ с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с использованием разработанного метода лечения.

7. Разработать метод реабилитации пациентов после проведенной энуклеации путем формирования опорно-двигательной культуры (ОДК) с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы и оценить его эффективность.

Научная новизна

– Впервые выявлен статистически значимый рост заболеваемости МХ за 20-летний период. Доказано снижение показателя отношения смертности к заболеваемости и уменьшение на популяционном уровне числа энуклеаций за два последних десятилетия.

– Выявлены различия в выживаемости пациентов с МР, МЦТ, МРЦ.

– Впервые показано, что лечение МХ малых размеров (толщина $H \leq 3\text{мм}$) позволяет достичь высокой безрецидивной выживаемости (БРВ) вне зависимости от выбранного метода органосохраняющего лечения (БТ, ТТТ, ФДТ) в отдаленном периоде наблюдения и при достижении устойчивого локального контроля 5-летнего (при ФДТ) и 10-летнего (при ТТТ и БТ) безметастатическая выживаемость (БМВ) составляет 100%, а в случае развития рецидива или продолженного роста данный показатель снижается до $70,0 \pm 3,05\%$ ($p < 0,001$).

– Впервые доказано, что применение ОЛК перед БТ или КЛ статистически значимо снижает количество панретинальных лазерных коагуляций (ПРЛК) при развитии тяжелых постлучевых осложнений в отличие от пациентов, которым ОЛК не проводится.

– Разработан новый органосохраняющий метод КЛ с использованием ТТТ, ФДТ, БТ пациентов с МХ больших размеров с распространенностью сТ2–3N0M0 (которым БТ не показана).

– Доказано, что показатель 5-летней скорректированной выживаемости (СКВ) при КЛ не хуже по сравнению с энуклеацией при распространенности опухоли сТ2–3N0M0. Комбинированное лечение позволяет сохранить орган зрения у 71,7% пациентов.

– Разработан новый метод формирования ОДК для глазного протеза при энуклеации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы.

Положения, выносимые на защиту

1. Анализ основных медико-статистических показателей за 20-летний период выявил, что в Республике Беларусь отмечен рост стандартизованного показателя заболеваемости МХ в 4,5 раза с 0,14 в 1997 г. до 0,63 на 100 000 населения в 2016 г. (среднее значение $0,48 \pm 0,03$) ($p < 0,05$), показатель смертности увеличился в 3,8 раза. За 15-летний период в 2,5 раза увеличилось число пациентов, состоящих на учете, индекс накопления контингентов увеличился в 1,5 раза ($p < 0,001$). В 4 раза ($p < 0,001$) возросло количество пациентов, состоящих на учете 5 лет и более. О развитии органосохраняющих методов лечения в Республике Беларусь свидетельствует уменьшение числа энуклеаций за два последних десятилетия в 1,8 раза ($p < 0,01$). Появилась тенденция к повышению показателя 5-летней СКВ за последнее десятилетие с $68,1 \pm 3,6\%$ в 2007 г. до $74,1 \pm 3,1\%$ в 2017 г. ($p > 0,05$). Снизилась одногодичная летальность более чем в 2 раза (в 1997 г. составила 6,9%, в 2017 г. – 3,2%).

2. Пятнадцатилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с меланомой радужки после проведенного органосохраняющего лечения и энуклеации составила $63,4 \pm 11,3\%$, СКВ – 100%. Общая выживаемость пациентов с меланомой радужки и цилиарного тела составила $71,6 \pm 10,2\%$, СКВ – $94,1 \pm 5,7\%$. Пятнадцатилетняя ОВ пациентов с меланомой цилиарного тела составила $42,1 \pm 7,6\%$, СКВ – $55,9 \pm 8,9\%$ ($p < 0,001$), что связано с поздней диагностикой и распространенностью cT3–T4N0–M0–1. Случаи смерти при МЦТ зарегистрированы в группе пациентов с распространенностью опухоли pT3–T4N0M0.

3. Лечение меланомы сосудистой оболочки глаза малых размеров с толщиной опухоли ($H \leq 3\text{мм}$) с использованием ТТТ, ФДТ, БТ позволяют получить высокие показатели БРВ и СКВ. При ТТТ пигментных МХ достигнута БРВ в 94% случаев в период наблюдения 10 лет ($60,7\%$ – полная резорбция, $33,3\%$ – стабилизация), с 5-летней и 10-летней СКВ в $95,4 \pm 2,1\%$ и $79,8 \pm 6,9\%$, соответственно. Применение ФДТ при слабопигментных МХ позволяет достичь БРВ у 97,0% пациентов при периоде наблюдения 5 лет (полная резорбция – у 22,4%, стабилизация – у 74,6%), с 5-летней СКВ – $96,8 \pm 2,0\%$. Брахитерапия МХ позволяет достичь БРВ в 97,5% случаев ($77,8\%$ – полная резорбция, $19,7\%$ – стабилизация) и СКВ – $90,9 \pm 4,8\%$ за период наблюдения 15 лет. Развитие метастатической болезни ассоциировалось с местным рецидивом или продолженным ростом МХ. При достижении устойчивого локального контроля 5-летняя (ФДТ) и 10-летняя (ТТТ, БТ) безметастатическая выживаемость

составила 100%, в случае развития рецидива или продолженного роста данный показатель снизился до $70,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$).

4. Применение БТ при МХ сT2–3N0M0 характеризуется удовлетворительными результатами органосохраняющего лечения без ухудшения показателей ОВ и СКВ. Брахитерапия позволяет получить 15-летнюю БРВ у $70,8 \pm 4,4\%$ пациентов, ОВ – $50,6 \pm 4,5\%$, СКВ – $80,2 \pm 3,9\%$; сохранить орган зрения у 85% пациентов, улучшить ОЗ у 7,4%, сохранить без изменения у 33,7%, сохранить остаточную ОЗ у 12,9% пациентов. В группе после проведенной энуклеации сT2–3N0M0 15-летняя ОВ составила $30,6 \pm 2,7\%$, СКВ – $45,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$).

5. Проведение ОЛК перед БТ или КЛ снижает количество ПРЛК на 7,5%, что статистически значимо показывает эффективность ОЛК в профилактике постлучевых осложнений ($p = 0,025$).

6. Разработанный метод КЛ пациентов МХ больших размеров, не подходящих к проведению БТ, включающий одновременную ТТТ, ФДТ и БТ с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$, позволяет разрушать опухоли при распространенности сT2–3N0M0 с 5-летним уровнем сохранения глазного яблока в 71,7% случаев, остаточной ОЗ – у 68,3% пациентов. В группе сT2N0M0 после КЛ 5-летняя СКВ – $91,4 \pm 4,5\%$, в контрольной группе после энуклеации – $77,8 \pm 4,3\%$ ($p = 0,063$), БМВ после КЛ – $81,7 \pm 6,2\%$, после энуклеации – $79,2 \pm 9,3\%$ ($p = 0,9$). В группе сT3N0M0 при КЛ и энуклеации 5-летняя ОВ не отличается ($p = 0,5$). В группе T3N0M0 после КЛ 5-летняя СКВ составила $78,9 \pm 9,4\%$, после энуклеации – $69,7 \pm 3,6\%$ ($p = 0,839$), БМВ – $57,8 \pm 11,5\%$, после энуклеации – $77,0 \pm 5,0\%$ ($p = 0,343$).

7. Разработанный метод реабилитации пациентов после энуклеации путем формирования ОДК с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы в интраоперационном периоде позволяет в 100% случаев получить хороший анатомический, косметический и функциональный результат, повышает медицинскую и социальную эффективность реабилитации пациентов при энуклеации глазного яблока.

Личный вклад соискателя ученой степени

Участие автора в выполнении диссертационного исследования заключается в следующем:

- обоснована тема исследования;
- обработана медицинская документация, созданы электронные базы данных с учетом основных статистических показателей и характеристик опухолей, способных оказать влияние на результаты анализа;
- автор является ответственным исполнителем темы НИР, в рамках которой выполнено настоящее исследование;
- БТ выполнена 90% пациентов, ТТТ – 100% пациентов, ФДТ – 55% пациентов, КЛ – 100% пациентов, включенных в исследование;

- проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов, подготовлены публикации по теме исследования, оформлены заявки на изобретения, подтвержденные патентами;
- сформулированы задачи, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации с учетом советов научного консультанта;
- осуществлено оформление диссертации.

Автором в соавторстве разработаны:

1. Способ комплексного лечения меланомы В-16 у мыши (патент № 19704 от 30.12.2015) [42].
2. Способ комплексного лечения меланомы хориоидеи большого размера (патент №19705 от 30.12.2015) [43].
3. Способ отграничительной лазеркоагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза перед органосохраняющим лечением (рационализаторское предложение № 295 от 27.03.2020) [20, 39].
4. Способ формирования опорно-двигательной культи для глазного протеза при энуклеации (рационализаторское предложение № 297 от 21.04.2020) [16, 38].

Подготовлены и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению:

1. Метод комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза T2–3N0M0 (инструкция по применению, регистрационный № 119-1114 утв. 02.11.2014) [37].
2. Метод формирования опорно-двигательной культи для глазного протеза при энуклеации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы (инструкция по применению, регистрационный № 011-0320 утв. 26.03.2020) [38].
3. Метод отграничительной лазерной коагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза (инструкция по применению, регистрационный № 081-0820 утв. 18.09.2020) [39].

Утвержден клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 37 «Злокачественная меланома сосудистой оболочки глазного яблока (ICD-O C69.3, 4)» (приказ МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г.) [40].

Утвержден клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 36 «Опухоли глазного яблока и придаточного аппарата глаза» (постановление МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 г.) [41].

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 19, 21, 37, 38, 42, 43].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на съездах и конференциях: Internationaler Kongress «Lebenslang gut schön – weil Augenärzte forschen, lehren, heilen und helfen», 24–27 September 2009, Leipzig, Germany; XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2013», 21–22 июня 2013 г., Москва, Российская Федерация; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии», 13–14 декабря 2013 г., Минск, Беларусь; III Всероссийская конференция с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 21–23 мая 2014 г., Новосибирск, Российская Федерация; VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 16–18 сентября 2014 г., Казань, Российская Федерация; IV Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 25–26 сентября 2015 г., Санкт-Петербург, Российская Федерация; 15th Euretina Congress, 17–20 September 2015, Nice, France; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в офтальмологии», 11–12 декабря 2015 г., Минск, Беларусь; First International medical conference «SouthEast European Medical Forum (SEEMF)», 16–18 June 2016, Hellas, Greece; X Республиканская конференция с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», 8–9 декабря 2016 г., Минск, Беларусь; XI Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарный подход в офтальмологии», 8–9 декабря 2017 г., Минск, Беларусь; Навуково-практична конференція «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні», 23–24 березня 2018 р., Черкаси, Україна; Euretina Congress, 5–8 September 2019, Paris, France; Kongress der Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 26–29 September 2019, Berlin, Germany; IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, 13–14 декабря 2019 г., Минск, Беларусь; XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, секция «Опухоли головы и шеи», 23–25 апреля 2020 г., Казань, Российская Федерация; Научная сессия БГМУ, секция «Онкология», 29 января 2020 г., онлайн-доклад; Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 23–24 октября 2020 г., онлайн-доклад; XII съезд общества офтальмологов России, 1–5 декабря 2020 г., онлайн-доклад; XIII Республиканская конференции с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии в условиях COVID-19», 11–12 декабря 2020 г., онлайн-доклад; Научная сессия БГМУ, секция «Онкология», 27 января 2021 г., онлайн-доклад; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием в рамках

Европейской недели ранней диагностики опухолей головы и шеи «Онкоофтальмология Update», 23–24 сентября 2021 г., Минск, Беларусь.

Разработанные методы лечения внедрены в практику в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Метод отграничительной лазерной коагуляции и метод формирования опорно-двигательной культи внедрен в практику в 10-й городской клинической больнице г. Минска, УЗ «Минская областная детская клиническая больница», УЗ «Гродненская университетская больница», УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница»; включены в клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 37 «Злокачественная меланома сосудистой оболочки глазного яблока (ICD–O C69.3,4)» (приказ МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г.) [40]; «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол» (постановление МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 г.) и должны применяться во всех онкологических диспансерах Республики Беларусь [41].

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 43 научные работы: 1 монография, глава в Руководстве по онкологии, 20 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, из них 2 публикации в странах СНГ, 14 тезисов докладов, из них 4 на республиканских, 8 – стран СНГ и 2 – международных съездах и научных конференциях; утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 3 инструкции по применению, 2 клинических протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»; 2 патента на изобретение, 2 рационализаторских предложения. Без соавторов опубликованы 8 статей в рецензируемых журналах. Всего имеется 43 публикации по теме диссертации, соответствующие пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем монографии и статей, включенных в перечень ВАК, – 25,01 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 10 главах, заключения и библиографического списка, содержащего 206 литературных источников, 43 публикации соискателя. Работа содержит 29 таблиц, иллюстрирована 35 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Материалом для клинического исследования послужили данные историй болезни и Белорусского канцер-регистра о 1481 пациенте с клинически и/или

морфологически подтвержденным диагнозом УМ (МКБ-10, С69.3 и С69.4), которым в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» был проведен один из видов лечения и медицинской реабилитации по поводу МР (иридэктомия), МЦТ (циклэктомия, БТ, энуклеация), МРЦ (блокэксцизия, БТ, энуклеация), МХ (ТТТ, ФДТ, БТ, КЛ, энуклеация) в I–IV стадии. Проведен анализ эпидемиологических аспектов МХ (С69.3) на территории Республики Беларусь за 20 лет (период с 1997 по 2016 г.), а также особенностей ее распространения в областях, ретроспективный анализ выживаемости и смертности пациентов с МХ за 15 лет (период с 2003 по 2017 г.).

Основу настоящей работы составили:

– ретроспективное исследование данных о пациентах с диагнозом МР, МРЦ, МЦТ, МХ в I–III стадии в Республике Беларусь за 2000–2018 гг.;

– проспективные нерандомизированные исследования результатов: применение нового метода комбинированного лечения МХ в 2012–2014 гг., формирования ОДК после проведенной энуклеации за период 2019–2020 гг.

В ретроспективном исследовании проведена сравнительная оценка БРВ, БМВ и ОВ в группах пациентов с использованием лазерных методик – ТТТ, ФДТ, БТ, энуклеация (таблица 1).

Таблица 1. – Распределение пациентов, вошедших в научное исследование

Характеристика групп	Группы, по видам лечения							
	МР, МЦТ, МРЦ	ТТТ	ФДТ	БТ	КЛ	Энуклеация	Экзентерация	Формирование ОДК
Число (%)	99 (6,7)	84 (5,7)	67 (4,5)	383 (26,1)	60 (4,0)	736 (49,5)	37 (2,5)	15 (1,0)
Период лечения	2000– 2018	2007– 2018	2013– 2018	2001– 2018	2012– 2014	2000– 2018	2000– 2018	2019– 2021

Меланома радужки, меланома цилиарного тела, меланома радужки и цилиарного тела. В группу А вошли 23 (23,2%) пациента с МР, в группу Б – 49 (49,5%) с МЦТ, в группу В с МРЦ – 27 (27,3%). Проводилось хирургическое лечение МР, МЦТ, МРЦ, по показаниям БТ проводилась в адьювантном режиме. С базальным диаметром опухоли более 10 мм проводилась БТ с β-ОА. Расчетная доза на склере составляла от 90 до 100 Гр.

Транспупиллярная термотерапия. Использовался диодный лазер с длиной волны $\lambda = 860$ нм и мощностью излучения 200–800 мВт. Диаметр лазерного пятна от 1 до 3 мм, экспозиция – 60 с, термическому воздействию

подвергалась вся доступная поверхность опухоли с учетом ангиографической картины, «черепицеобразно» от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей на 1/3 их диаметра. Толщина опухоли (Н) равна $2,6 \pm 1,3$ мм, базальный диаметр (L) – $7,2 \pm 3,3$ мм. Для детальной оценки результатов лечения пациенты были разделены на 5 подгрупп в зависимости от базального диаметра опухоли. Группа 1 – базальный диаметр до 3,5 мм, группа 2 – $\geq 3,5$ мм и $< 6,0$ мм, группа 3 – $\geq 6,0$ мм и $< 8,0$ мм, группа 4 – $\geq 8,0$ мм и $< 10,0$ мм, группа 5 – $\geq 10,0$ мм.

Фотодинамическая терапия. Использовался фотосенсибилизатор «Фотолон», вводился внутривенно в дозе 2,0–2,5 мг/кг за 3 ч до ФДТ. Мощность 600 мВт/см², диаметр лазерного пятна от 1-го до 3-х мм в течение 60 сек. на одно поле, энергия пятна – 50 Дж/см²; $H = 2,4 \pm 1,1$ мм, $L = 7,6 \pm 2,4$ мм. Общая группа была разделена на три подгруппы по величине Н и L. В группу А вошли 17 пациентов с сТ1–2N0M0 со средним показателем $H = 1,6 \pm 0,6$ мм и $L = 4,4 \pm 1,3$ мм; в группу Б – 34 пациента с сТ2N0M0, $H = 3,3 \pm 1,0$ мм и $L = 7,7 \pm 0,8$ мм; 16 пациентов вошли в группу В с сТ2–3N0M0, $H = 3,3 \pm 1,0$ мм и $L = 10,6 \pm 1,3$ мм.

Брахитерапия с использованием бета-офтальмоаппликаторов. Расчетная доза от 110 до 130 Гр на вершину опухоли, на склере доза не превышала 2500 Гр. В группу А вошли 117 пациентов с сТ1–2N0M0 ($H = 3,2 \pm 1,3$ мм и $L = 7,2 \pm 1,4$ мм). Группа Б – 156 пациентов с сТ2–3N0M0 ($H = 4,6 \pm 1,7$ мм и $L = 10,9 \pm 0,6$ мм). Группа В – 110 пациентов с сТ2–3N0M0 ($H = 5,9 \pm 1,7$ мм и $L = 13,9 \pm 1,5$ мм).

Энуклеация и экзентерация. Осуществлялись по обычной методике с управляемой гипотензией.

Отграничительная лазерная коагуляция и панретинальная лазеркоагуляция. Методы направлены на медицинскую профилактику осложнений. Выполнялась ОЛК излучением желтого либо зеленого спектра (длина волны 532–577 нм) с использованием режима непрерывных импульсов. Производилась двумя-четырьмя рядами в шахматном порядке, не доводя отграничение до сливного характера. Диаметр пятна – от 200 до 500 мкм, длительность импульса – от 100 до 200 мс, мощность от 150 до 250 мВт с интенсивностью коагулятов II–III степени на расстоянии одного диаметра ДЗН от края опухоли. При развитии РП с целью снижения постлучевого отека и профилактики вторичной неоваскулярной глаукомы ПРЛК сетчатки проводилась по показаниям и осуществлялась в режиме: диаметр пятна на сетчатке 100–500 мкм, длительность импульса 100–200 мс, коагуляты интенсивностью I–II степени наносились в шахматном порядке с интервалом в один диаметр лазерного пятна [39].

Анализ осложнений после проведенной брахитерапии. Проведен у 383 пациентов с сT1–3N0M0 после БТ. Локализация заднего края МХ относительно важных анатомических структур (ДЗН, зона макулы, цилиарное тело (ЦТ)): прилежит к ДЗН ≤ 3 мм, отстоит ≥ 3 мм от ДЗН, прилежит к макуле ≤ 3 мм, отстоит от макулы ≥ 3 мм, локализуется на периферии.

Анализ БМВ пациентов с МХ малых размеров (сT1N0M0) в зависимости от вида терапии первичной опухоли. В исследование включены 149 пациентов с МХ малых размеров за период с 2005 по 2018 г. Медиана наблюдения – 154 мес., после ТТТ – 128 мес., после ФДТ – 72 мес., Н ≤ 3 мм, L ≥ 10 мм. Все опухоли соответствовали стадии T1N0M0 (классификация AJCC). ФДТ проведена 44 пациентам, ТТТ – 47, БТ – 58 пациентам.

Анализ БМВ пациентов с МХ больших размеров (сT2–3N0M0) в зависимости от вида терапии первичной опухоли. В исследование включены 773 пациента, где БТ проведена 234 пациентам: при сT2N0M0 – 195 (83,3%), сT3N0M0 – 39 (16,7%); мужчин – 106 (45,3%), женщин – 128 (54,7%), средний возраст – $57,4 \pm 13,0$ лет. После энуклеации – 539, из них при сT2N0M0 – 180 (33,4%), сT3N0M0 – 359 (66,6%), мужчин – 232 (43,0%), женщин – 307 (57,0%), средний возраст – $60,8 \pm 12,9$ лет. Оценивалась БМВ у пациентов с МХ больших размеров после БТ и энуклеации.

Комбинированное лечение, включающее ТТТ, ФДТ, БТ. В исследование включены 60 пациентов (56,7% – женщины и 43,3% – мужчины). Средний возраст – $57,8 \pm 14,9$ года. Распределение опухолей по сегментам глазного яблока в заднем полюсе глаза регистрировалось равномерно, при сT2N0M0 – 66,7%, T3N0M0 – 33,3%. Критерии включения пациентов: прозрачность оптических сред, Н опухоли не более 7,5 мм и L не более 15 мм, задний край опухоли прилежит к ДЗН не более 1/3 его диаметра без инвазии в ДЗН, отсутствие инвазии МХ в склере и/или ЦТ, отсутствие отслойки сетчатки с экссудатом и/или трансудатом под ней, единственный опухолевый узел, отсутствие отдаленных и регионарных метастазов, письменное согласие пациента на проведение КЛ, пациент должен понимать и следовать инструкциям, необходимым для выполнения лечения. Определялась ОЗ, выполнялись рефрактометрия, тонометрия, офтальмоскопия, гониоскопия, осмотр с фундус-линзой. Ультразвуковое исследование глазного яблока: размер опухоли, ее локализация относительно ДЗН, ЦТ. Оценка состояния уровня кровотока в опухоли до лечения: незначительный +, умеренный ++, выраженный +++; диаметр максимального сосуда в опухоли (мм), тип кровотока в опухоли: артериальный или венозный. При артериальном кровотоке определялись: линейная скорость кровотока (ЛСК), индекс периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI). В зависимости от локализации МХ выполнялась ОЛК. Выживаемость в группе с

КЛ сравнивалась с сопоставимой ретроспективной группой после энуклеации (60 пациентов). Основываясь на результатах экспериментального исследования на животных, разработан метод комбинированного лечения МХ больших размеров с использованием ТТТ, ФДТ, БТ [4, 7, 42, 43]. *Этапы проводимого лечения:* внутривенное введение фотосенсибилизатора (ФС), через 3 ч после ТТТ и ФДТ устанавливается β -ОА. При КЛ аппликатор находится в зоне проекции опухоли на склере до получения расчетной дозы на вершину опухоли $110 \pm 5,0$ Гр, расчетная доза на склере не превышает 2500 Гр.

Реабилитация пациентов с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы для формирования опорно-двигательной культуры после энуклеации глазного яблока. В группу вошли 15 пациентов (мужчин – 7 (46,7%) и женщин – 8 (53,3%). Энуклеация глазного яблока выполнена 13 (86,6%) в связи с МХ, 1 (6,7%) – с плоскоклеточным раком конъюнктивы лимба и 1 (6,7%) – с МРЦ; при сТ1N0M0 – 2 (13,4%), сТ2N0M0 – 4 (26,6%), сТ3N0M0 – 8 (53,3%), сТ4N0M0 – 1 (6,7%) пациент. В проспективной группе результаты нового метода формирования ОДК оценены по разработанным критериям.

Оценка результатов после органосохраняющего лечения. Противоопухолевый эффект: *полная резорбция опухоли* – это состояние, когда в зоне бывшего залегания опухоли сформирован полноценный атрофический рубец (возможно распыление или незначительное скопление пигмента); *стабилизация опухолевого процесса* – это состояние в оболочках глаза, когда опухоль уменьшилась или осталась прежних размеров, кровотока отсутствует; *отсутствием эффекта* от проведенной терапии считалось отсутствие эффекта от лечения и изменений со стороны опухоли или увеличение ее размеров с сохранением или усилением кровотока в ней; *продолженным ростом опухоли* в оболочках глаза считали состояние, когда на фоне стабилизации опухолевого процесса происходило увеличение объема опухоли по всему периметру или в одном из сегментов опухоли с возобновлением кровотока в опухоли, или распространение опухоли через мембрану Бруха в стекловидное тело, или за пределы глаза через склеру; *рецидивом опухоли* считали состояние, когда в области атрофического хориоретинального рубца или в зоне скопления пигмента при сроках наблюдения более 6 месяцев после регистрации полной резорбции регистрировался рост опухоли; *прогрессирование заболевания* – это появление отдаленных метастазов в других органах. Положительным результатом считалась полная резорбция или стабилизация опухолевого процесса [Саакян С.В., 2020, Shields C.L., 2002, Yuan James Rao et. al., 2017]. При оценке низкой ОЗ (счет пальцев у лица, движение руки у лица) использовалось значение 0,001. Оценку уровня кровотока в опухолях осуществляли с использованием аппарата ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерографией. Размеры опухолей оценивались с использованием TNM

классификации 8-го издания. Для сравнительного анализа результатов органосохраняющего лечения оценивались показатели БРВ, БМВ, ОВ, СКВ. При БТ (5 подгрупп), ТТТ и ФДТ (по 3 подгруппы) опухоли разделялись по величине толщины и базального диаметра, также применялась классификация Shields C.L. для оценки БМВ (категории МХ в зависимости от размеров опухоли: малые – Н < 3 мм, L < 10 мм, средние – L от 10 до 15 мм включительно и Н от 3 до 5 мм включительно, большие – L > 15 мм и Н > 5 мм. Пигментация опухоли оценивалась визуально (пигментная или слабопигментная).

Критерии оценки результатов лечения и статистическая обработка данных. Оценка эпидемиологических данных проводилась на основе анализа абсолютных чисел, возрастных и стандартизованных (World-стандарт) показателей, кумулятивных скорректированных показателей выживаемости. Для работы использованы данные Белорусского канцер-регистра на 1 января 2019 г. Оценка результатов лечения пациентов проведена по показателям ОВ, СКВ, БРВ и БМВ. Показатели ОВ рассчитывались от даты проведенного лечения до даты смерти или даты последнего наблюдения. Показатели БМВ, БРВ и сохранения органа рассчитывались от даты проведенного лечения до даты регистрации прогрессирования заболевания, даты регистрации локального рецидива или даты энуклеации. Наблюдение считалось завершенным, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурированным в случаях, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив или выбыл из-под наблюдения и получить достоверную информацию о его судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принимали дату проведенного лечения, датой завершения набора пациентов в исследование после проведенного лечения МР, МЦТ, МРЦ, МХ после ТТТ, ФДТ, энуклеации и экзентерации, для БТ было 31 декабря 2018 г., КЛ – 31 декабря 2014 г., при формировании ОДК для глазного протеза – 31 декабря 2020 г. Показатели 5- и 10-летней БМВ пациентов определялись по методу Каплана – Мейера с использованием log-rank теста для сравнения кривых выживаемости. Исходом считали выявление морфологически подтвержденных метастазов МХ. Медиана наблюдения в группах вычислялась обратным методом Каплана – Мейера. Оценка частоты развития прогрессирования заболевания проведена в соответствии с видом лечения, а также степенью локального контроля с использованием критерия χ^2 квадрат. Группа контроля для сравнительной оценки выбиралась из пациентов после проведенной энуклеации, в соответствии с классификацией TNM, и была сопоставима с группой КЛ.

Выживаемость пациентов в группах рассчитывалась с использованием программ SPSS Statistics v. 19. В исследовании принят уровень статистической значимости $p = 0,05$. При решении вопроса об отклонении нулевой гипотезы в

пользу альтернативной считалось, что отклонение расчетной статистики от соответствующего распределения с критическим уровнем 0,05 и ниже является значимым, и нулевая гипотеза отвергалась. В ином случае предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы. Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона в соответствии с условиями его применения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты эпидемиологического анализа

Заболеваемость меланомой сосудистого тракта глаза в Республике Беларусь. В Беларуси с 1997 по 2016 г. МХ заболели 1410 человек. Ежегодно выявлялись около 70 новых случаев заболевания. Городские жители заболевали чаще, чем сельские. За 20-летний период их число было в 2,8 раза выше (1044 и 366). Из городских жителей, заболевших МХ, 56,5% составляли женщины и 43,5% – мужчины, из сельских жителей – 55,5% и 44,5% соответственно. За 20-летний период минимальное число случаев МХ зарегистрировано в Гродненской области – 141 случай ($10,0 \pm 0,8\%$), максимальное число в Минске – 321 случай ($22,8 \pm 1,1\%$). Увеличение заболеваемости наблюдается начиная с 30-летнего возраста. Пик заболеваемости МХ у мужчин сместился с возрастной группы 65–69 лет (1997–2001) в группу 70–74 года (2012–2016). Среди женского населения также отмечено смещение пика заболеваемости на возрастную группу 75–79 лет. Уровень заболеваемости мужчин выше, чем женщин. При анализе возрастных показателей заболеваемости МХ городского и сельского населения Республики Беларусь отмечено смещение пика заболеваемости в сторону более старших возрастных групп. Так, в 2012–2016 гг. пик заболеваемости городских жителей приходился на группу 75–79 лет, сельских – на 65–69 лет. Стандартизованный показатель заболеваемости для всего населения за период 1997–2016 гг. увеличился в 4,5 раза ($p < 0,001$), с 0,14 в 1997 г. до 0,63 на 100 000 населения в 2016 г. (среднее значение – $0,48 \pm 0,03$). Среднее значение показателя заболеваемости среди женского населения составило $0,45 \pm 0,03$, мужского – $0,52 \pm 0,04$ ($p > 0,05$), городских жителей – $0,52 \pm 0,03$, сельских – $0,42 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). При сравнении двух 5-летних периодов (1997–2001 и 2012–2016 гг.) отмечен рост стандартизованных показателей заболеваемости МХ как среди мужского (в 2,2 раза), так и женского (в 2,0 раза) населения. Статистически значимых различий в показателях заболеваемости МХ между городским и сельским населением в 2007–2011 и 2012–2016 гг. не выявлено. Рост стандартизованных показателей заболеваемости отмечен как среди городского (в 1,8 раза), так и сельского (в 2,2 раза) населения.

Выживаемость и смертность пациентов, страдающих меланомой хориоидеи в Республике Беларусь за период 2003–2017 гг. Всего с 2003 по 2017 г. умерли 379 человек, страдающих МХ. Из числа городских жителей, умерших от МХ, 56,2% – женщины и 43,8% – мужчины, из числа сельских жителей – 57,3% и 42,7% соответственно. Отмечается увеличение показателей смертности от МХ по областям, что в большей степени связано с ростом заболеваемости. Эпидемиологический анализ за период с 1997 по 2016 г. продемонстрировал, что на фоне роста стандартизованного показателя заболеваемости для всего населения с 0,14 до 0,63 на 100 000 населения увеличился показатель смертности с 0,06 до 0,23 соответственно. Отмечено снижение показателя отношения смертности к заболеваемости с 42,9% до 36,5%, что показывает некоторое улучшение диагностики и лечения пациентов с МХ. За 15-летний период в 2,5 раза увеличилось число пациентов с МХ, состоящих на учете (с 355 человек в 2003 г. до 875 человек в 2017 г.), индекс накопления контингентов за 15 лет колебался от 5,3 в 2003 г. до 8,1 в 2017 г. Возросло в 4 раза число пациентов, состоящих на учете 5 лет и более: со 117 человек (33,0% от всех стоящих на учете) в 2003 г. до 468 (53,5%) в 2017 г. Процент пациентов с синхронным или метакронным раком составил 7,7%. Отдаленные результаты лечения оценены за период 2012–2016 гг. Из 449 пациентов I стадия установлена 50 (11,1%), II – 228 (50,9%), III – 152 (33,8%), IV стадия – 4 (0,9%), у 15 (3,3%) пациентов с МХ стадия не установлена. В I стадии заболевания 5-летняя СКВ составила 100% для всех возрастных групп пациентов, при II стадии у лиц пожилого возраста СКВ – 78,9%, что незначительно ниже, чем у лиц трудоспособного возраста – 82,6%. При III стадии наблюдается более выраженные, но статистически незначимые различия в показателях выживаемости в двух группах населения ($p > 0,05$). Вне зависимости от стадии заболевания 5-летняя выживаемость у лиц младше 60 лет несколько выше, чем у лиц пожилого возраста, и составляет 80,8% и 69,5% соответственно, ($p > 0,05$). Однолетняя СКВ при всех стадиях заболевания составила 98,1%, 3-летняя – 83,8%. В IV стадии заболевания за анализируемый период выявлены 4 пациента, 2 из которых умерли на 1-м году после установления диагноза и 2 – на 2-м. Показатель 5-летней СКВ для всего населения за период 2007–2017 гг. увеличился с $68,1 \pm 3,6\%$ до $74,1 \pm 3,1\%$ в 2017 г. ($p > 0,05$), что говорит о достигнутых успехах в лечении пациентов с МХ, хотя данные статистически незначимы. Рассматривая ретроспективно сформированную группу из 449 пациентов (2012–2016) выявлено 28 (6,2%) рецидивов, метастатическая болезнь развилась у 96 (21,4%) пациентов. В группе пациентов с локальным рецидивом 3-летняя СКВ после органосохраняющего лечения составила 90,7%, 5-летняя – 72,6%. В группе пациентов с метастатической болезнью выживаемость составила 49,7% и 24,6% соответственно. При всех стадиях заболевания 5-летняя кумулятивная СКВ для группы с проведенным органосохраняющим лечением не хуже, чем для группы

с энуклеацией и составляет $87,3 \pm 5,1\%$ и $67,2 \pm 2,2\%$ соответственно, ($p < 0,001$), одногодичная летальность в 1997 г. составила 6,9%, в 2017 г. – 3,2%.

Меланома радужки, меланома цилиарного тела, меланома радужки и цилиарного тела. В ретроспективный анализ вошли сведения о 99 пациентах. В группу А (МР) вошли 23 (23,2%) пациента, в группу Б (МЦТ) – 49 (49,5%), в группу В (МРЦ) – 27 (27,3%) пациентов. По показаниям БТ проводилась в адьювантном режиме при МР и/или МЦТ, МРЦ. В группе А 12 (52,2%) пациентам проведена иридэктомия, 11 (47,8%) – первичная энуклеация. В группе Б из 49 пациентов первичная энуклеация выполнена у 39 (79,6%) человек, циклэктомия – в 3 случаях (6,1%), БТ в 7 (14,3%) случаях. В группе В, включающей 27 пациентов, 15 (55,6%) из них проведена блокэксцизия опухоли, 6 (22,2%) – первичная энуклеация, 3 (11,1%) пациентам – БТ. В 3 (11,1%) случаях выполнено КЛ, включавшее блокэксцизию и БТ. Системного прогрессирования заболевания после проведенного органосохраняющего лечения не зарегистрировано. Пятнадцатилетняя ОВ пациентов с МР после проведенного органосохраняющего лечения и энуклеации составила $63,4 \pm 11,3\%$, СКВ – 100%. Пятнадцатилетняя ОВ пациентов с МЦТ составила $42,1 \pm 7,6\%$, СКВ – $55,9 \pm 8,9\%$. Общая выживаемость с МРЦ составила $71,6 \pm 10,2\%$, СКВ – $94,1 \pm 5,7\%$. Меланома радужки и МРЦ имеет благоприятный прогноз в отношении системного прогрессирования, поэтому предпочтение следует отдавать органосохраняющему лечению с использованием хирургических методов: иридэктомии или блокэксцизии. Брахитерапия может быть использована как вариант выбора метода у пожилых пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение.

Транспупиллярная термотерапия. В группу включены 84 пациента (34,5% мужчин и 65,5% женщин) с клинически установленным в 2007–2018 гг. диагнозом МХ, $H = 2,6 \pm 1,3$ мм и $L = 7,2 \pm 3,3$ мм. В результате применения ТТТ у 51 (60,7%) пациента отмечена полная резорбция опухоли, у 28 (33,3%) – стабилизация, отсутствие эффекта – у 5 (6,0%). Из 28 пациентов со стабилизацией продолженный рост зафиксирован у 16 (19,1%) при сроках наблюдения от 3 мес. до 4 лет. Из 51 пациента с полной регрессией опухоли у 19 (37,3%) был рецидив на сроках от 1 до 8 лет. Метастатическая болезнь – у 5 (5,9%): в течение первых 12 мес. – у 1, через 4 года – у 1, в сроки более 5 лет – у 3. Анализ эффективности ТТТ в зависимости от размеров очага МХ показал, что с увеличением размера опухоли непосредственная эффективность лечения снижается, а вероятность продолженного роста опухоли после ТТТ возрастает. Произведен анализ выживаемости у пациентов с единственной опухолью глаза ($n = 75$) без включения пациентов с первично-множественными заболеваниями. Достигнуты высокие уровни 5- и 10-летней СКВ – $95,4 \pm 2,1\%$ и $79,8 \pm 6,9\%$, соответственно.

Фотодинамическая терапия. В группу включены 67 пациентов (32,8% мужчин и 67,2% женщин), $H = 2,4 \pm 1,1$ мм и $L = 7,6 \pm 2,4$ мм. Общая группа была разделена на 3 подгруппы по величине H и L . В группу А вошли 17 пациентов с сT1–2N0M0 со средним показателем $H = 1,6 \pm 0,6$ мм и $L = 4,4 \pm 1,3$ мм; в группу Б – 34 пациента с сT2N0M0, $H = 3,3 \pm 1,0$ мм и $L = 7,7 \pm 0,8$ мм; в группу В – 16 пациентов с сT2–3N0M0, $H = 3,3 \pm 1,0$ мм и $L = 10,6 \pm 1,3$ мм. Полная резорбция опухоли зарегистрирована у 15 (22,4%), стабилизация – у 50 (74,6%), отсутствие эффекта – у 2 (3%). Из 50 пациентов со стабилизацией продолженный рост зарегистрирован у 16 (32,0%) при сроках наблюдения от 1 мес. до 1 года. Из 15 пациентов с полной регрессией МХ у 3 (20,0%) рецидив на сроках от 7 мес. до 2 лет наблюдения. Энуклеация выполнена у 4 (6,0%) пациентов в связи с продолженным ростом опухоли. За период наблюдения глазное яблоко сохранено у 63 (94,0%) пациентов. Прогрессирование развилось у 3 (4,5%), где отмечен продолженный рост опухоли на 2-м и 4-м годах наблюдения. После ФДТ осложнений не зарегистрировано. Показатель 3- и 5-летней СКВ составил $96,8 \pm 2,0\%$. Во всех группах стабилизация опухоли регистрировалась в 3 раза чаще, чем резорбция. Продолженный рост опухоли чаще регистрировался в группах Б и В ($p = 0,018$), где базальный диаметр основания и толщина опухоли больше. Количество энуклеаций больше в группе В, где первичная опухоль имела большие размеры, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,373$). В группе с $H = 3,3 \pm 1,0$ мм и $L = 10,6 \pm 1,3$ мм продолженный рост опухоли имел место в 66,6%, что дает основание при планировании лечения пациентов отдать предпочтение лучевым или комбинированным методам лечения.

Лечение меланомы хориоидеи с использованием бета-офтальмоаппликаторов. В исследование вошли 383 пациента. Для оценки результата лечения пациенты распределены на 3 сопоставимые группы в зависимости от толщины и величины базального диаметра опухоли. В первую группу (А) вошли 117 пациентов с сT1–2N0M0 ($H = 3,2 \pm 1,3$ мм и $L = 7,2 \pm 1,4$ мм). Во вторую группу (Б) – 156 пациентов с сT2–3N0M0 ($H = 4,6 \pm 1,7$ мм и $L = 10,9 \pm 0,6$ мм). В третью группу (В) – 110 пациентов с сT2–3N0M0 ($H = 5,9 \pm 1,7$ мм и $L = 13,9 \pm 1,5$ мм). За 18-летний период полная резорбция опухоли зарегистрирована у 282 (73,6%) пациентов за период $11,0 \pm 8,0$ мес. (от 2 мес. до 4 лет). Стабилизация опухолевого процесса у 76 (19,8%) пациентов от 1 мес. до 1,5 лет ($9,0 \pm 6,0$ лет). Отсутствие эффекта от лечения у 25 (6,6%) от 3 мес. до 1 года. Из 282 пациентов с атрофическим хориоретинальным рубцом впоследствии зарегистрирован рецидив опухоли у 50 (17,7%) пациентов. После регистрации результата наблюдалась стабилизация у 76 (19,8%) пациентов, продолженный рост регистрировался у 35 (46,1%). Энуклеация выполнена 58 (15,1%) пациентам. Из них энуклеация по поводу продолженного роста – у 18 (31,0%), отсутствия эффекта от лечения – у

19 (32,8%), при рецидиве – у 17 (29,3%), при вторичной болевой глаукоме – у 4 (6,9%). Глазное яблоко сохранено у 325 (84,9%) пациентов. Метастатическая болезнь развилась у 47 (12,3%) из 383 пациентов.

Среднее значение ОЗ в общей группе до лечения составляло $0,4 \pm 0,3$. Среднее значение ОЗ после лечения составило $0,3 \pm 0,2$ при регистрации стабилизации или полной резорбции опухоли. В группе А наибольшее количество опухолей локализовалось в заднем полюсе глаза, когда задний край опухоли отстоял от ДЗН менее чем на 3 мм (22,2%) и в зоне, когда задний край опухоли отстоял от ДЗН более 3 мм (23,1%), с интимным прилеганием опухоли к ДЗН их количество было наименьшим. В группе Б наибольшее количество опухолей локализовалось в зоне макулы (20,5%) и с локализацией заднего края опухоли от ДЗН более 3 мм (27,6%), наименьшее число опухолей прилегало к ДЗН (6,4%). В группе В у 28,2% пациентов задний край опухоли отстоял от макулы более 3 мм и у 26,4% отстоял от ДЗН более чем на 3 мм.

В группе А полная резорбция опухоли с формированием хориоретинального атрофического рубца в период от 1 до 36 мес. отмечена у 91 (77,8%), стабилизация – у 23 (19,7%), эффект от БТ отсутствовал у 3 (2,6%) пациентов. Энуклеация проведена у 7 (6,0%): у 1 через год в связи с рецидивом опухоли (локализация у ДЗН), у 3 – с продолженным ростом, у 2 – с отсутствием эффекта от лечения и у 1 пациента со вторичной болевой глаукомой. Продолженный рост опухоли – у 10 (8,5%) при периоде наблюдения 4,5 мес., глазное яблоко сохранено у 7 (5,9%) пациентов. Сохранить глазное яблоко удалось 110 (94,1%) пациентам. У 11 (9,4%) регистрировались рецидивы в сроки наблюдения от 6 мес. до 6 лет после формирования атрофического очага. Метастатическая болезнь развилась у 2 (1,7%) пациентов на сроках 2 и 5 лет.

Полная резорбция опухоли с формированием хориоретинального атрофического рубца в период от 2 до 50 мес. отмечена у 123 (78,8%) пациентов из группы Б. Стабилизация опухолевого процесса – у 27 (17,3%), при сроках от 1 мес. до 1,1 года. Эффект от лечения отсутствовал у 6 (3,9%) пациентов; рецидив в сроки от 10 мес. до 7 лет после формирования атрофического очага или стабилизация – у 27 (17,3%) пациентов; продолженный рост опухоли – у 10 (6,4%) в период от 1 мес. до 5 лет. Энуклеация выполнена у 23 (14,7%) пациентов: у 10 – по поводу рецидивов, у 6 – продолженного роста опухоли, у 2 – с болевой глаукомой, у 5 – с отсутствием эффекта от лечения. Прогрессирование заболевания развилось у 17 (10,9%) пациентов при сроках наблюдения от 6 мес. до 14 лет.

В группе В атрофический очаг зарегистрирован у 68 (61,8%) пациентов в период от 4 мес. до 2,8 лет наблюдения. Стабилизация опухоли у 25 (22,7%) пациентов, отсутствие эффекта у 17 (15,5%). Энуклеация выполнена у 29 (26,4%): у 6 – по поводу рецидива, у 9 – с продолженным ростом опухоли, у 2 – со вторичной глаукомой, у 12 – с отсутствием эффекта. Продолженный рост

опухоли отмечен у 14 (12,7%) пациентов. Рецидивы зарегистрированы у 12 (10,9%) в сроки наблюдения от 7 мес. до 8 лет; прогрессирование болезни – у 28 (25,5%) на сроках от 9 мес. до 17 лет после лечения. Полная резорбция опухоли в группах А и Б, где размеры опухоли были меньшими, регистрировалась достоверно чаще, чем в группе В ($p = 0,004$). Количество стабилизаций статистически незначимо выше в группе В – 22,7% ($p = 0,548$). Отсутствие эффекта от лечения в группе В (15,5%) достоверно выше, так как размеры опухоли в этой группе были большими ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в частоте возникновения рецидивов и продолженного роста в 3 исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). В разные сроки наблюдения из 383 после БТ умерли 40 человек. От иных причин умер 71 человек и судьба 3 неизвестна (выехали из страны). Показатель 15-летней СКВ в 3 группах достиг статистической значимости: в группе А составил $90,9 \pm 4,8\%$; в группе Б – $85,1 \pm 5,3\%$; в группе В – $63,2 \pm 9,1\%$ ($p < 0,001$), (рисунок 1).

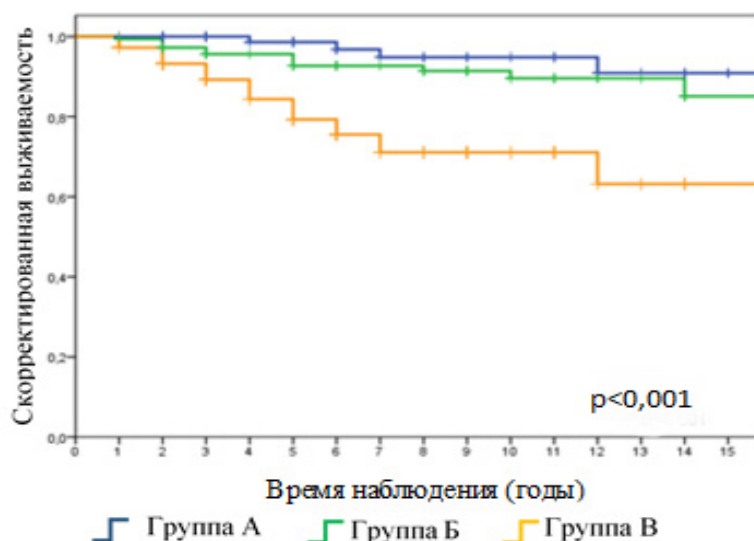


Рисунок 1. – Скорректированная выживаемость в группах исследования

В группе А СКВ значимо выше, чем в остальных группах ($p = 0,002$). Применение БТ при МХ ($H \leq 3$ мм) позволяет достичь высокой БРВ в 97,5% случаев (77,8% – полная резорбция, 19,7% – стабилизация) и СКВ – $90,9 \pm 4,8\%$ за период наблюдения 15 лет. Метастатическая болезнь ассоциировалась с местным рецидивом или продолженным ростом МХ. Брахитерапия при МХ $cT2-3N0M0$ характеризуется удовлетворительными результатами без ухудшения ОВ и СКВ. При БТ 15-летняя БРВ составила $70,8 \pm 4,4\%$, ОВ – $50,6 \pm 4,5\%$, СКВ – $80,2 \pm 3,9\%$. Сохранить орган зрения удалось 85% пациентам (рисунок 2). После энуклеации $cT2-3N0M0$ 15-летняя ОВ составила $30,6 \pm 2,7\%$, СКВ – $45,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$).

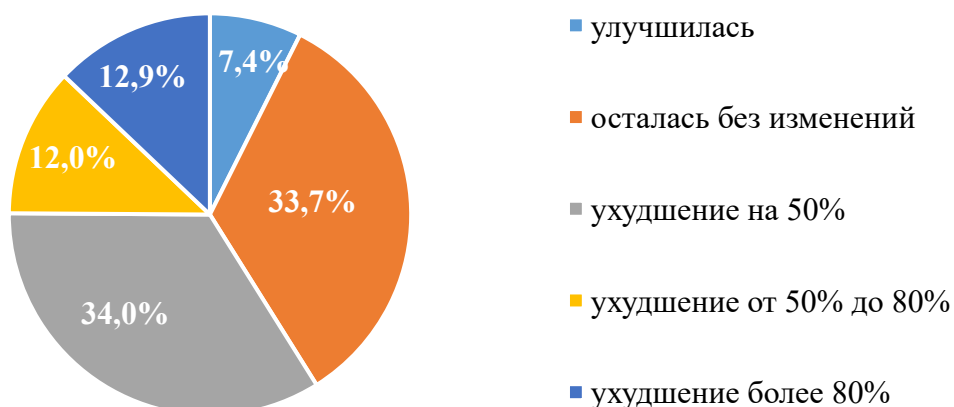


Рисунок 2. – Распределение показателей остроты зрения после положительного результата брахитерапии

Оценка осложнений после брахитерапии у пациентов с меланомой хориоидеи и роль отграничительной лазерной коагуляции в их профилактике.

Проведена у 383 пациентов (сT1–3N0M0). Локализация заднего края МХ относительно важных анатомических структур (ДЗН, макулярная зона, ЦТ): прилежит к ДЗН ≤ 3 мм, отстоит от ДЗН ≥ 3 мм, прилежит к макуле ≤ 3 мм, отстоит от макулы ≥ 3 мм, локализуется на периферии.

За 2 недели до БТ проводилась ОЛК у 76 (19,8%) пациентов, из них в группе А – 26 (22,2%), в группе Б – 31 (19,9%), в группе В – 19 (17,7%); ОЛК не проводилась у 307 (81,2%). В исследуемой группе после БТ осложнения выявлены у 79 (20,6%) пациентов. Из них постлучевая РП, включая МП и ОРП, развилась у 40 (10,4%) пациентов на сроках наблюдения от 1 года до 11 лет, вторичная глаукома – у 12 (3,1%), токсический увеит – у 4 (1,0%), локальная отслойка сетчатки – у 11 (3,0%), кровоизлияние в стекловидное тело – у 12 (3,1%). Частота развития вторичной глаукомы, локальных отслоек сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело возрастали ($p > 0,05$) с увеличением размера опухоли, но статистической значимости не получено. Опухоли локализовались за экватором глаза (задний полюс) у 50 (63,3%) пациентов с осложнениями, у 29 (36,7%) – в преэкваториальной зоне. В подгруппе А из 25 осложнений наибольшее количество – 11 (29,7%) – приходилось на область, когда задний край МХ прилежит к ДЗН ≤ 3 мм. В подгруппах Б и В, когда задний край опухоли прилежал к ДЗН ≤ 3 мм, осложнения распределились равномерно.

В 3 группах не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,067$). При сравнении групп А и Б и локализации опухоли ≤ 3 мм от ДЗН отмечено статистически значимое увеличение количества осложнений в зависимости от размера МХ ($p < 0,05$).

При развитии ретинопатии, особенно оптикоретинопатии, у пациентов после проведенной БТ к одному из компонентов лечения относится панретинальная лазерная коагуляция сетчатки. После ОЛК в группе из 74 пациентов после проведенной отграничительной лазерной коагуляции только 1 (1,3%) пациенту потребовалось проведение ПРЛК. Из 307 пациентов без ОЛК панретинальная лазерная коагуляция была проведена 27 (8,8%). Количество панретинальных лазерных коагуляций статистически значимо снизилось на 7,5%, что показывает эффективность ОЛК в профилактике тяжелых постлучевых осложнений (неоваскулярная болевая глаукома) ($p = 0,025$).

Проведена оценка остроты зрения у пациентов с осложнениями. Из 79 у 1 (1,3%) пациента острота зрения улучшилась, у 20 (25,3%) острота зрения осталась без изменений. Снижение остроты зрения на 50% зарегистрировано у 8 (10,1%) пациентов, от 50 до 80% потеря остроты зрения наблюдалась у 10 (12,7%). Более 80% острота зрения снизилась у 40 (50,6%) пациентов после перенесенных осложнений БТ.

Комбинированное лечение пациентов с меланомой хориоидеи больших размеров

Ближайшие результаты лечения. В исследование включены 60 пациентов (56,7% – женщины и 43,3% – мужчины); средний возраст – $57,8 \pm 14,9$ года; с $cT2N0M0$ – 66,7%, $T3N0M0$ – 33,3% пациентов. Слабовыраженный уровень кровотока в опухоли до лечения зарегистрирован у 40,4% пациентов, у 42,3% – кровотоков был средневыраженный и у 17,3% – сильновыраженный. Артериальный тип кровотока – 88,4% случаев, венозный кровотоков – 5,8% и смешанный – 5,8% пациентов. Представлены средние значения линейных характеристик опухоли до лечения и показателей кровотока в опухоли: через 2 недели, 1 мес., 3 мес. и 6 мес. после лечения ($p > 0,05$), (таблица 2). Через 2 недели после КЛ у 26,5% пациентов кровотоков в опухоли отсутствовал, через 1 мес. у 48,8% кровотоков в опухоли не определялся. У всех пациентов через 1 мес. отмечено уменьшение диаметра питающего сосуда опухоли в 1,3 раза, RI – в 1,1 раза, PI снизился в 1,4 раза, средняя ЛСК снизилась в 1,2 раза ($p > 0,05$), (таблица 3).

Таблица 2. – Средние значения линейных характеристик опухоли при динамическом наблюдении

Линейная характеристика опухоли	Срок наблюдения				
	До лечения	2 недели после лечения	1 месяц после лечения	3 месяца после лечения	6 месяцев после лечения
Длина, мм (L) (базальный диаметр опухоли)	$11,9 \pm 2,3$	$10,6 \pm 2,75$	$10,0 \pm 2,1$	$8,6 \pm 1,7$	$9,0 \pm 2,1$

Продолжение таблицы 2.

Высота, мм (H) (толщина опухоли)	6,3 ± 1,7	5,45 ± 1,97	5,4 ± 1,3	4,3 ± 2,1	3,3 ± 0,9
Ширина, мм (H ₁)	6,7 ± 1,8	6,4 ± 2,5	5,8 ± 1,6	4,7 ± 1,8	3,8 ± 1,2
Объем, мм ²	0,3 ± 0,18	0,2 ± 0,16	0,2 ± 0,1	0,11 ± 0,09	0,08 ± 0,05

Таблица 3. – Средние значения показателей кровотока в опухоли

Показатель кровотока опухоли	Срок наблюдения				
	До лечения	2 недели после лечения	1 месяц после лечения	3 месяца после лечения	6 месяцев после лечения
Диаметр максимального сосуда, мм	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,15
ЛСК, см/с	23,8 ± 17,3	18,7 ± 10,7	19,2 ± 17,6	21,0 ± 8,7	21,0 ± 8,1
RI	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1
PI	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,25 ± 0,2

После предварительной ОЛК сетчатки у 10 пациентов сохранилась остаточная ОЗ (0,01–0,6). У 1-го пациента ОЗ сохранилась, ОЗ = 1,0; пациент не потерял профпригодность. У 2-го пациента развилась осложненная катаракта в периоде наблюдения 5 мес., выполнена экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, ОЗ = 0,01.

Оценена частота осложнений после КЛ: вторичная глаукома – 4,3%, токсический увеит – 2,1%, вторичная экссудативная отслойка сетчатки – 13,3%. В связи с осложнениями у 3 пациентов произведена энуклеация. Непосредственный эффект КЛ: полная регрессия зафиксирована у 13 (21,6%) пациентов, продолженный рост опухоли при сроках наблюдения от 10 до 12 мес. у 7 пациентов (11,7%). Повторное КЛ проведено 1-му пациенту (1,7%), энуклеация – 3 (5,0%), повторная БТ – 3 (5,0%). Частичная регрессия опухоли регистрировалась у 21 (35,0%) пациента. Стабилизация опухолевого процесса зарегистрирована у 16 (26,7%) пациентов. У 1-го пациента на фоне полной резорбции развилась метастатическая болезнь. Одногодичная и двухлетняя ОВ – 100%. Общая выживаемость пациентов контрольной группы (энуклеация как основной метод лечения) на 1-м году – 97,1 ± 2,9%, на 2-м году – 92,9 ± 4,9% (p > 0,05).

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения после энуклеации составила 67 мес., после КЛ – 85 мес. Положительный результат после проведенного КЛ достигнут у 43 (71,7%) пациентов, из них стабилизация опухоли зарегистрирована у 21 (35,0%), полная резорбция опухоли – у 22 (36,7%) пациентов. У 7 (11,7%) пациентов выявлен продолженный рост опухоли на фоне стабилизации, у 7 (11,7%) отмечен рецидив. После

диагностики рецидивов и продолженного роста опухоли проводились курсы БТ, ТТТ или ФДТ с учетом размеров, локализации и пигментации опухоли.

На разных сроках наблюдения у 17 (28,28%) пациентов проведены энуклеации, из них на 1-м году наблюдения у 5 (8,3%) пациентов по поводу продолженного роста опухоли, у 1 (1,7%) с неоваскулярной глаукомой. На 2-м году наблюдения у 6 (10,0%) пациентов энуклеация проведена по поводу продолженного роста и у 1 (1,66%) со вторичной глаукомой. На 3-м году наблюдения у 1 (1,66%) пациента удалено глазное яблоко при стабилизации опухолевого процесса с последующим продолженным ростом и у 1 (1,66%) на фоне рецидива МХ. На сроках наблюдения 4 и 5 лет удалено глазное яблоко 2 (3,33%) пациентам в связи с рецидивом опухоли. В группе после проведенного КЛ 5-летняя БРВ составила 72,6%. Энуклеация произведена при локализации опухоли в сосудистой оболочке глаза: прилежит к ДЗН у 7 (11,6%), отстоит от ДЗН > 3 мм у 4 (6,7%), опухоль прилежит к макуле < 3 мм у 4 (6,7%), в преэкваatorialной зоне – у 4 (6,7%) пациентов.

В группе после КЛ зарегистрированы 12 (20%) пациентов с осложнениями. Во всех случаях опухоли локализовались в зоне макулы и ДЗН. Постлучевая РП и ОРП регистрировались у 3 (5%) пациентов: у 2 (3,3%) к концу первого года наблюдения, у 1 (1,7%) на 5-м году динамического наблюдения. У всех пациентов опухоль прилежала к зоне макулы. Вторичная глаукома отмечена у 1 (1,7%) пациента с локализацией опухоли юкстапапиллярно, которому через 3 мес. удален глаз. Локальная отслойка сетчатки – 8 (13,3%) пациентов: у 6 на 1-м году, у 2 – на 2-м году. По показаниям ОЛК проведена 9 (15,0%) пациентам, осложнений не зарегистрировано.

При распространенности cT2N0M0 5-летняя кумулятивная СКВ в группе после КЛ составила $91,4 \pm 4,5\%$, после энуклеации – $77,8 \pm 4,3\%$ ($p = 0,063$). В таблицах 4 и 5 представлены показатели ОВ и СКВ для групп пациентов.

Таблица 4. – Показатели общей выживаемости

Общая выживаемость			
Выживаемость	Энуклеация	Комбинированное органосохраняющее лечение	p
T2–T3			
3-летняя	$77,7 \pm 2,5$	$89,7 \pm 4,0$	p = 0,073
5-летняя	$64,8 \pm 2,9$	$79,4 \pm 5,3$	
T2			
3-летняя	$82,2 \pm 3,7$	$94,7 \pm 3,6$	p = 0,048
5-летняя	$68,9 \pm 4,6$	$84,2 \pm 5,9$	
T3			
3-летняя	$74,6 \pm 3,3$	$80,2 \pm 8,9$	p = 0,876

Таблица 5. – Показатели скорректированной выживаемости

Скорректированная выживаемость			
Выживаемость	Энуклеация	Комбинированное органосохраняющее лечение	p
T2–T3			
3-летняя	83,4 ± 2,2	94,9 ± 2,9	p = 0,053
5-летняя	72,6 ± 2,8	87,4 ± 4,5	
T2			
3-летняя	90,2 ± 2,3	97,4 ± 2,6	p = 0,063
5-летняя	77,8 ± 4,3	91,4 ± 4,5	
T3			
3-летняя	79,4 ± 3,1	90,2 ± 6,6	p = 0,839
5-летняя	69,7 ± 3,6	78,9 ± 9,4	

После КЛ 5-летняя БМВ составила $81,7 \pm 6,2\%$, после энуклеации – $79,2 \pm 9,3\%$ ($p = 0,855$); ОР 0,89 (95% ДИ 0,26–2,98).

На рисунке 3 представлены показатели БМВ в группах после проведенного КЛ и энуклеации при распространенности опухолевого процесса cT2N0M0.

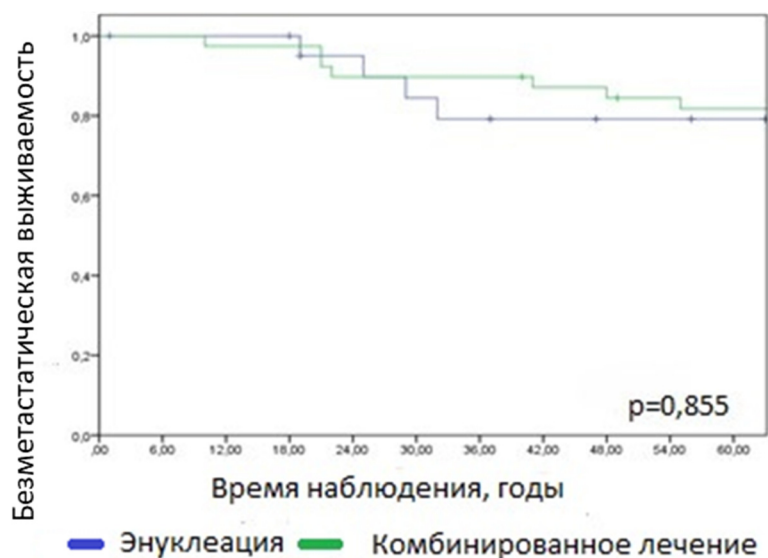


Рисунок 3. – Безметастатическая выживаемость в группах после комбинированного лечения и энуклеации при распространенности опухолевого процесса cT2N0M0

На рисунке 4 представлены показатели БМВ в группах после проведенного КЛ и энуклеации при распространенности опухолевого процесса cT3N0M0.

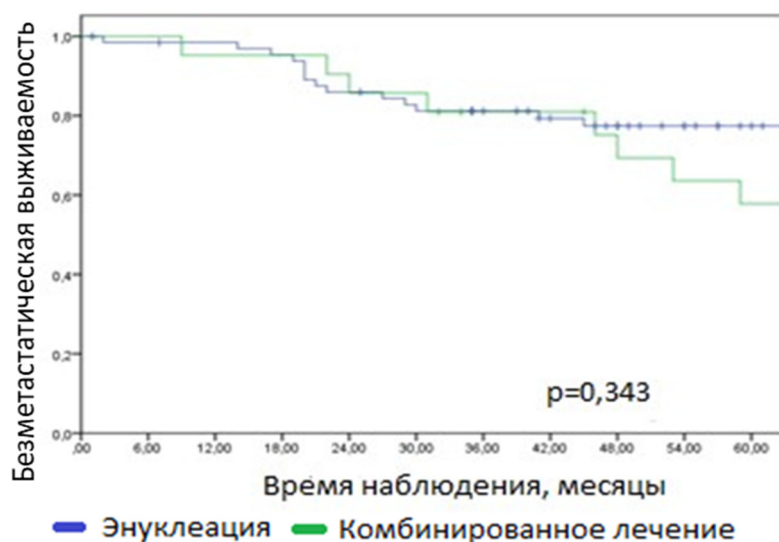


Рисунок 4. – Безметастатическая выживаемость в группах после комбинированного лечения и энуклеации при распространенности опухолевого процесса сТ3N0M0

После проведенного КЛ пациентам с МХ (сТ2–3N0M0) 5-летняя кумулятивная БМВ составила $57,8 \pm 11,5\%$, после энуклеации – $77,0 \pm 5,0\%$, статистической значимости не получено ($p = 0,343$); ОР 1,5 (95% ДИ 0,63–3,56).

В группе после КЛ глазное яблоко сохранено у 43 (71,6%) пациентов. Острота зрения от 1,0 до 0,1 – у 18 (43,9%), из них от 0,01 до 0,09 – у 16 (39,0%), ОЗ 0,001 – у 7 (17,1%). У 1 пациента ОЗ равнялась нулю до начала лечения. В другом случае ОЗ после проведенного КЛ снизилась до нуля. Сохранить ОЗ за 5-летний период наблюдения удалось 41 (68,3%) пациенту. У 4 (9,8%) пациентов ОЗ после КЛ улучшилась в среднем на 18,7%; у 12 (29,3%) ОЗ сохранилась на прежнем уровне; у 16 (39,0%) ОЗ сохранилась на 50% и более; у 9 (21,9%) пациентов ОЗ ухудшилась более чем на 50%.

Энуклеация

Основная доля пациентов (84,5%) имела стадию T2N0M0 (28,3%) и T3N0M0 (56,2%). Количество энуклеаций, проведенных с 1999 по 2018 г., уменьшилось в 1,8 раза с 73,9% в 1999 г. до 44,1% в 2018 г., что свидетельствует о развитии органосохраняющих методик лечения МХ в Республике Беларусь за 2 последних десятилетия. Экзентерация за анализируемый период проведена 37 пациентам с МХ при T4N0M0. Показатель 5-летней кумулятивной СКВ после проведенной энуклеации с сТ1–3N0M0 составил $67,2 \pm 2,2\%$.

Реабилитация пациентов с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы для формирования опорно-двигательной культы после энуклеации

За 2019–2021 гг. в группу исследования вошли 15 пациентов: мужчин – 7 (46,7%) и женщин – 8 (53,3%). Энуклеация глазного яблока выполнена

13 (86,6%) пациентам в связи с МХ, 1 (6,7%) – с плоскоклеточным раком конъюнктивы лимба и 1 (6,7%) – с МРЦ, при сT1N0M0 – 2 (13,3%), сT2N0M0 – 4 (26,6%), сT3N0M0 – 8 (53,3%), сT4N0M0 – 1 (6,7%) пациент. Во всех случаях получен положительный результат: через 3 мес. отек тканей орбиты отсутствовал у 7 (46,7%) пациентов, у 5 (33,3%) был выражен слабо, у 3 (20,0%) выражен умеренно. Отек тканей орбиты отсутствовал у всех пациентов через 6 мес.

Подвижность ОДК через 3 мес. была выражена умеренно у 10 (66,7%) пациентов, у 5 (33,3%) – выражена слабо. Через 6 мес. у всех пациентов подвижность культи умеренно выражена. Через 3 мес. у 7 (46,7%) пациентов положение культи с протезом имело симметричное расположение, у 8 (53,3%) – гиперэффект. Но к 6 мес. все 15 (100%) пациентов имели симметричное расположение глазного яблока и протеза. Западение верхнего века не регистрировалось уже в первые сутки после операции, через 3 и 6 мес. положение верхнего века оставалось стабильным.

Внедрение в клиническую практику разработанного метода формирования ОДК для глазного протеза после энуклеации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы позволяет получить хороший функциональный результат, повысить медицинскую и социальную эффективность реабилитации пациентов при энуклеации глазного яблока.

Анализ безметастатической выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров в зависимости от вида терапии первичной опухоли

В исследование включены 149 пациентов с МХ малых размеров за период с 2005 по 2018 г., которые до начала лечения не имели признаков системного прогрессирования. Медиана наблюдения – 154 мес., после ТТТ – 128 мес., после ФДТ – 72 мес., $L \geq 10$ мм и $H \leq 3$ мм. В течение срока наблюдения местные рецидивы развились у 27 пациентов (18,1% от всех включенных в исследование). После БТ местные рецидивы зарегистрированы у 2 пациентов (3,4%), после ТТТ – у 14 (29,8%), после ФДТ – у 11 (25,0%). При сравнениях в группах различия статистически значимы ($p < 0,001$). За период наблюдения системное прогрессирование зарегистрировано в 6 (4,1% от всех включенных в исследование) случаях. Метастазы МХ развились у 1 пациента после ФДТ (2,3% в группе после ФДТ) и у 5 пациентов после ТТТ (10,6% в группе после ТТТ). При сравнении 2 групп за период наблюдения 10 лет после проведенной БТ и ТТТ получено статистически значимое различие БМВ с лучшими показателями после БТ по сравнению с ТТТ при МХ малых размеров ($p < 0,001$). Показатели 5-летней БМВ в группах БТ и ФДТ не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Все случаи развития метастатической болезни были ассоциированы с местным рецидивом или продолженным ростом МХ (рисунки 5).

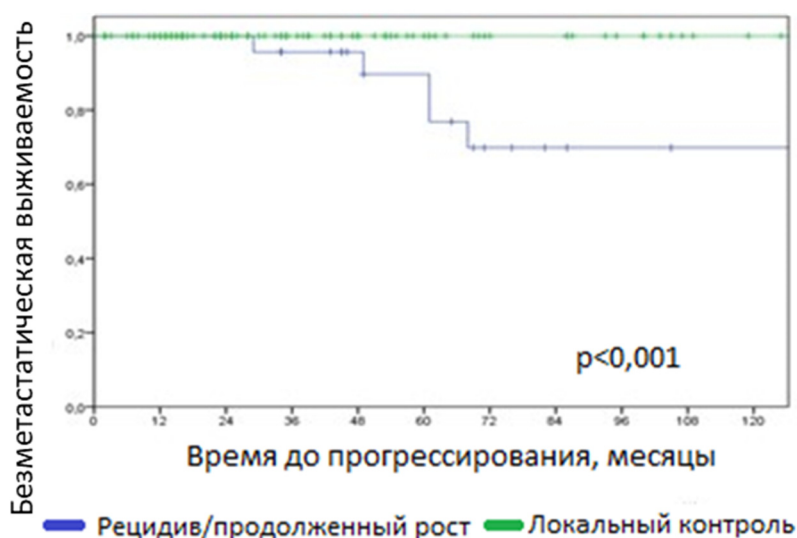


Рисунок 5. – Безметастатическая выживаемость пациентов в зависимости от степени локального контроля опухоли

При достижении устойчивого локального контроля 10-летняя БМВ составила 100% в течение всего периода наблюдения 120 мес. В ряде случаев предпочтение следует отдавать лазерным методам лечения, позволяющим избежать постлучевых РП, так как для высокого качества жизни пациента важное значение имеет сохранение ОЗ.

С местными рецидивами БМВ пациентов статистически значимо хуже по сравнению с теми, у которых достигнут устойчивый локальный контроль, вне зависимости от типа терапии. Отсутствие локального контроля опухоли можно считать суррогатным маркером развития метастатической болезни. Такой подход целесообразно использовать в проспективных клинических исследованиях эффективности методов лечения пациентов с МХ. Лечение пациентов с МХ малых размеров позволяет достичь высокой БМВ, где получены лучшие результаты после БТ по сравнению с ТТТ ($p < 0,0001$). При развитии рецидивов или продолженного роста МХ показано дообследование, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, для раннего выявления системного прогрессирования заболевания.

Анализ безметастатической выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи больших размеров в зависимости от вида терапии первичной опухоли

В исследование включены 773 пациента, из них БТ проведена 234 пациентам: при сT2N0M0 – 195 (83,3%), сT3N0M0 – 39 (16,7%); мужчин – 106 (45,3%), женщин – 128 (54,7%), средний возраст – $57,4 \pm 13,0$ лет.

После энуклеации – 539, из них при сT2N0M0 – 180 (33,4%), сT3N0M0 – 359 (66,6%); мужчин – 232 (43,0%), женщин – 307 (57,0%), средний возраст –

60,8 ± 12,9 лет. При сравнительной оценке в группах медиана выживаемости не достигнута. При cT2N0M0 после БТ 15-летняя БМВ статистически значимо выше и составила 71,8 ± 5,8%, энуклеации – 61,6 ± 5% (p = 0,002).

При распространенности cT3N0M0 после проведенной БТ 15-летняя БМВ не достигла значимых различий и составила 78,1 ± 8,2%, при энуклеации – 53,9 ± 3,8% (p = 0,332).

Произведен анализ развития прогрессирования у пациентов в зависимости от размера опухоли и метода проводимого лечения. Всего пациентов с метастазами в группе БТ – 38 (16,2%), в группе энуклеации – 167 (30,9%). Более половины метастатических очагов у пациентов с прогрессированием локализируются в печени. Хотя при cT3N0M0 статистически значимых различий не получено, показатели выживаемости при органосохраняющем лечении не хуже, чем при ликвидирующем лечении. На рисунке 6 представлена безметастатическая выживаемость пациентов после брахитерапии и энуклеации при распространенности опухоли cT2N0M0 и cT3N0M0.

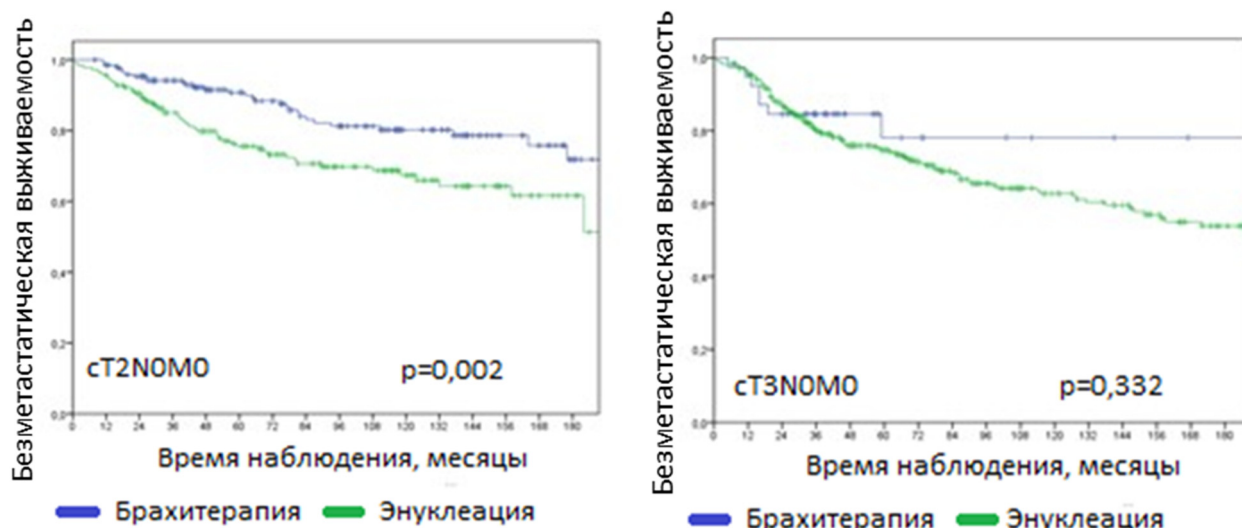


Рисунок 6. – Безметастатическая выживаемость пациентов после брахитерапии и энуклеации при распространенности опухоли cT2N0M0 и cT3N0M0

Анализ ликвидирующего и органосохраняющего лечения пациентов с меланомой хориоидеи больших размеров показал, что выбор метода лечения не ухудшает показатель безметастатической выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Эпидемиологический анализ за 20-летний период в Республике Беларусь показал рост стандартизованного показателя заболеваемости МХ в 4,5 раза с 0,14 в 1997 г. до 0,63 на 100 000 населения в 2016 г. (среднее значение 0,48 ± 0,03)

($p < 0,05$), показатель смертности увеличился в 3,8 раза. За 15-летний период в Республике Беларусь в 2,5 раза увеличилось число пациентов, состоящих на учете, индекс накопления контингентов увеличился в 1,5 раза ($p < 0,001$). В 4 раза ($p < 0,001$) возросло количество пациентов, состоящих на учете 5 лет и более. Уменьшилось число энуклеаций за два последних десятилетия в 1,8 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о развитии органосохраняющих методов лечения. Появилась тенденция к повышению показателя 5-летней СКВ за последнее десятилетие с $68,1 \pm 3,6\%$ в 2007 г. до $74,1 \pm 3,1\%$ в 2017 г. ($p > 0,05$). Более чем в 2 раза снизилась одногодичная летальность (1997 г. – 6,9%, 2017 г. – 3,2%) [1, 2, 8, 9, 36].

2. В общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями сосудистого тракта глаза на долю МР, МРЦ и МЦТ приходится 9–12%. Пятнадцатилетняя ОВ пациентов с МР после проведенного органосохраняющего лечения составила $63,4 \pm 11,3\%$, СКВ – 100%. Общая выживаемость с МРЦ составила $71,6 \pm 10,2\%$, СКВ – $94,1 \pm 5,7\%$. Пятнадцатилетняя ОВ пациентов с МЦТ составила $42,1 \pm 7,6\%$, СКВ – $55,9 \pm 8,9\%$, что связано с поздней диагностикой и распространенностью сТ3–Т4N0–1M0–1. Случаи смерти при МЦТ зарегистрированы в группе пациентов с распространенностью опухоли pТ3–Т4N0M0. При выборе метода лечения пациентов с меланомой переднего отрезка глаза органосохраняющие хирургические методы лечения должны быть в приоритете [1, 10, 17].

3. Транспупиллярная термотерапия пациентов с пигментными меланомами сосудистой оболочки глаза малых размеров позволяет достичь локального контроля в 94% случаев в период наблюдения 10 лет (60,7% – полная резорбция, 33,3% – стабилизация) при средней толщине опухоли $2,6 \pm 1,3$ мм и диаметре основания $7,2 \pm 3,3$ мм (сТ1–Т2N0M0) при 5-летней и 10-летней СКВ в $95,4 \pm 2,1\%$ и $79,8 \pm 6,9\%$ соответственно. Фотодинамическая терапия позволяет достичь локального контроля при слабопигментных МХ со средними значениями толщины опухоли – $2,4 \pm 1,1$ мм, диаметра основания – $7,6 \pm 2,4$ мм у 97,0% пациентов при периоде наблюдения 5 лет (полная резорбция – у 22,4% пациентов, стабилизация – у 74,6%) с показателем 5-летней СКВ $96,8 \pm 2,0\%$. При 15-летнем периоде наблюдения БТ при МХ со средними размерами толщины опухоли $3,2 \pm 1,3$ мм и базальным диаметром $7,2 \pm 1,4$ мм позволяет достичь локального контроля в 97,5% случаев (77,8% – полная резорбция, 19,7% – стабилизация) и СКВ – $90,9 \pm 4,8\%$ [1, 3, 5, 6, 13, 15, 29, 31, 33, 34, 36, 40, 41].

4. При анализе БТ, ТТТ и ФДТ выявлено, что методы обладают высокой эффективностью при МХ малых размеров: БТ позволяет достичь 100% показателя БРВ при 10-летнем периоде наблюдения, ТТТ – $96,2 \pm 3,8\%$; при 5-летнем периоде наблюдения после ФДТ – $94,4 \pm 5,4\%$ ($p < 0,001$). Развитие метастатической болезни ассоциировалось с местным рецидивом или

продолженным ростом МХ. При достижении устойчивого локального контроля 10-летняя БМВ во всех группах составила 100%. В случае развития рецидива или продолженного роста данный показатель снизился до $70,0 \pm 3,0$ ($p < 0,001$) [1, 3, 5, 6, 13, 15, 29, 31, 33, 34, 36, 40, 41].

5. При применении БТ у пациентов с МХ средних размеров с толщиной опухоли $4,6 \pm 1,7$ мм и базальным диаметром $10,9 \pm 0,6$ мм локальный контроль опухоли за 10-летний период достигнут у 96,1% пациентов, с 15-летней СКВ – $80,8 \pm 7,2\%$ [1, 6, 19, 30, 36, 40, 41].

6. Брахитерапия пациентов с МХ больших размеров со средней толщиной опухоли $5,9 \pm 1,7$ мм и базальным диаметром $13,9 \pm 1,5$ мм позволяет получить локальный контроль опухоли в 84,5% случаев, с 15-летней СКВ – $63,2 \pm 9,1\%$, БМВ – $60,7 \pm 7,7\%$. При оценке результатов лечения по TNM классификации при cT2N0M0 15-летняя БМВ – $71,8 \pm 5,8\%$, после энуклеации – $61,6 \pm 5\%$ ($p = 0,002$). С распространенностью cT3N0M0 15-летняя БМВ после БТ – $78,1 \pm 8,2\%$, энуклеации – $53,9 \pm 3,8\%$ ($p = 0,332$) [1, 6, 19, 21, 30, 36, 40, 41].

7. У пациентов с распространенностью опухоли cT1–3N0M0 за 18 лет наблюдения использование БТ позволило улучшить ОЗ у 27 (7,4%), у 123 (33,7%) ОЗ осталась без изменений. Снижение ОЗ наблюдалось у 215 (58,9%), из них ухудшение на 50% зарегистрировано у 124 (34,0%) пациентов, от 50% до 80% потеря ОЗ наблюдалась у 44 (12,0%), ОЗ снизилась более 80% у 47 (12,9%) [1, 11, 19, 36, 40, 41].

8. После ОЛК снижается количество ПРЛК на 7,5%, что статистически значимо показывает эффективность ОЛК в профилактике тяжелых постлучевых осложнений (неоваскулярная болевая глаукома) ($p = 0,009$) [1, 20, 35, 36, 39, 41].

9. Разработанный метод комбинированного лечения МХ больших размеров, не подходящих к проведению БТ ($H = 6,3 \pm 1,7$ мм; $H_1 = 6,7 \pm 1,8$ мм; $L = 11,9 \pm 2,3$ мм), включающий одновременную ТТТ, ФДТ и БТ с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$, позволяет разрушать опухоли у пациентов при распространенности cT2–3N0M0, 5-летним уровнем сохранения глазного яблока в 71,7% случаев, остаточной ОЗ – у 68,3% пациентов. Пятилетняя СКВ в группе cT2N0M0 после КЛ составила $91,4 \pm 4,5\%$, в контрольной группе после энуклеации – $77,8 \pm 4,3\%$ ($p = 0,063$), БМВ после КЛ – $81,7 \pm 6,2\%$, после энуклеации – $79,2 \pm 9,3\%$ ($p = 0,855$); ОР 0,89 (95% ДИ 0,26–2,98). Пятилетняя ОВ в группе cT3N0M0 при КЛ и энуклеации не отличается ($p = 0,540$). При распространенности T3N0M0 5-летняя СКВ в группе после КЛ составила $78,9 \pm 9,4\%$, после энуклеации – $69,7 \pm 3,6\%$ ($p = 0,839$), БМВ – $57,8 \pm 11,5\%$, после энуклеации – $77,0 \pm 5,0\%$ ($p = 0,343$); ОР 1,5 (95% ДИ 0,63–3,56) [1, 4, 5, 7, 11, 14, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 35, 36, 37, 41, 42, 43].

10. Разработанный метод реабилитации пациентов после энуклеации путем формирования ОДК с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы в интраоперационном периоде позволяет в

100% случаев получить хороший анатомический, косметический и функциональный результат, повышает медицинскую и социальную эффективность реабилитации пациентов при энуклеации глазного яблока [1, 16, 38].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Выбор метода лечения пациентов должен основываться на анализе, учитывающем локализацию опухоли, ее размеры, пигментацию, состояние сетчатки (наличие отслойки, разрывов), кровоизлияния в оболочку глазного яблока и оптические среды (в том числе наличие катаракты), внутриглазное давление, сопутствующую патологию, возраст, пожелание пациента [41].

При лечении меланомы переднего отрезка глаза (МР, МРЦ и МЦТ) с распространенностью сT1–2N0M0 показано проведение органосохраняющих хирургических методов лечения: иридэктомии или блокэксцизии [41].

При МХ малых размеров (при $H = 1,6 \pm 0,6$ мм и $L = 4,4 \pm 1,3$ мм до $H = 3,3 \pm 1,0$ мм и $L = 10,6 \pm 1,3$ мм) показано применение как лазерных методов лечения, так и БТ, которые позволяют добиться высокого уровня локального контроля опухоли, сохранения остаточной ОЗ без ухудшения показателей СКВ [40, 41].

В случаях решения вопроса о выборе метода лечения пациентов с большими слабопигментными МХ (T2–3N0M0), когда БТ не может быть выполнена, КЛ, включающее одновременную ГТТ, ФДТ и БТ с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$, может быть вариантом выбора с 5-летним уровнем сохранения глазного яблока в 71,7% случаев, остаточной ОЗ – у 68,3% пациентов, 5-летней СКВ – $94,9 \pm 3,5\%$ при распространенности T2N0M0 и $71,4 \pm 9,9\%$ при распространенности опухоли T3N0M0 [37, 41, 42, 43].

Перед проведением БТ или КЛ по показаниям рекомендовано применение ОЛК, которая позволяет статистически значимо снизить частоту развития тяжелых постлучевых осложнений, требующих проведения ПРЛК с 8,8 до 1,3% [39].

Учитывая, что развитие метастатической болезни при лечении МХ малых размеров ассоциируется с местным рецидивом или продолженным ростом МХ, показатель СКВ снижается до $70,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$), поэтому этой группе пациентов показано проведение ПЭТ/КТ для ранней диагностики прогрессирования и своевременно начатого лечения [21].

После удаления глазного яблока при МХ необходимо проведение одномоментной реабилитации пациентов в интраоперационном периоде. Метод формирования ОДК с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы для глазного протеза позволяет получить в 100% случаев хороший анатомический, косметический и функциональный результат, повысить медицинскую и социальную эффективность реабилитации пациентов при энуклеации глазного яблока [38].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монографии

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

Статьи в журналах и сборниках, включенных в перечень ВАК

2. Анализ некоторых статистических показателей по состоянию заболеваемости меланомой увеального тракта в Республике Беларусь за период 2000–2009 гг. / Л. В. Науменко, Е. И. Хильченко, И. В. Залуцкий, А. В. Ваккер, Ю. И. Аверкин, И. В. Веялкин, Г. Ю. Бычкова, М. В. Трич // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 88–93.

3. Науменко, Л. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении больных меланомой хориоидеи малых размеров / Л. В. Науменко // Офтальмология. Восточная Европа. – 2011. – № 4. – С. 43–49.

4. Науменко, Л. В. Авастин и фотодинамическая терапия с фотолоном в изучении противоопухолевой эффективности в эксперименте на животных / Л. В. Науменко // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 30–37.

5. Науменко, Л. В. Роль фотодинамической терапии в лечении пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза / Л. В. Науменко // Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии : материалы Респ. науч. конф. с междунар. участием, Минск, 13–14 декабря 2013 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – Спец. вып. – С. 225–229.

6. Жилиева, Е. П. Дифференциальная диагностика меланом сосудистой оболочки глаза малых размеров / Е. П. Жилиева, Л. В. Науменко // Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии : материалы Респ. науч. конф. с междунар. участием, Минск, 13–14 декабря 2013 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – Спец. вып. – С. 68–73.

7. Науменко, Л. В. Влияние комбинированного воздействия фотодинамической терапии с фотолоном, лазерной термотерапии, брахитерапии и таргетной химиотерапии на сывороточные уровни VEGF, NSE и s100 у экспериментальных животных / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский, Л. М. Шишло // Онколог. журн. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 46–50.

8. Науменко, Л. В. Анализ статистических показателей заболеваемости меланомой сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь за период 1997–2016 гг. / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко // Онколог. журн. – 2018. – Т. 12, № 3–4. – С. 21–28.

9. Выживаемость и смертность пациентов при меланоме сосудистой оболочки глаза / С. А. Красный, Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко // *Здравоохранение*. – 2019. – № 6. – С. 14–19.

10. Науменко, Л. В. Результаты лечения меланомы радужки и цилиарного тела глаза / Л. В. Науменко // *Здравоохранение*. – 2019. – № 12. – С. 3–9.

11. Витреоретинальная хирургия в комбинированном лечении меланомы сосудистой оболочки глаза / Л. В. Науменко, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, С. А. Красный, П. Г. Киселев, Е. П. Жилиева, И. Ю. Жерко // *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та*. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 321–328.

12. Энуклеация или органосохраняющая методика лечения меланомы сосудистой оболочки глаза? / Л. В. Науменко, С. А. Красный, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко, Г. А. Суцня // *Весці Нац. Акадэміі навук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 320–328.

13. Науменко, Л. В. Транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза / Л. В. Науменко // *Biomed. Photonics*. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 29–35.

14. Ближайшие результаты комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров / Л. В. Науменко, С. А. Красный, Е. П. Жилиева, Д. А. Церковский // *Онколог. журн*. – 2020. – Т. 14, № 2–3. – С. 68–74.

15. Науменко, Л. В. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы сосудистой оболочки глаза / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 489–499.

16. Использование аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы для формирования опорно-двигательной культы при энуклеации / Л. В. Науменко, Г. Ф. Малиновский, С. А. Красный, Е. П. Жилиева, А. Н. Бараш, И. Ю. Жерко // *Новости хирургии*. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 191–197.

17. Науменко, Л. В. Результаты лечения пациентов с меланомой иридоцилиарной зоны / Л. В. Науменко // *Онколог. журн*. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 12–15.

18. Науменко, Л. В. Пятилетние результаты комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров / Л. В. Науменко // *Здравоохранение*. – 2021. – № 8. – С. 68–76.

19. Eighteen-year results of treatment of uveal melanoma using Ruthenium-106 + Rhodium-106 brachytherapy / L. V. Naumenko, K. P. Zhyliayeva, A. A. Evmenenko, I. Yu. Zherka, A. A. Krasny // *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 284–291.

20. Науменко, Л. В. Структура осложнений после проведения брахитерапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль

отграничительной лазеркоагуляции в их профилактике / Л. В. Науменко // Офтальмология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 283–293.

21. 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.

Материалы конференций, тезисы докладов

22. Науменко, Л. В. Лечение меланомы сосудистой оболочки глаза стадии заболевания T2N0M0 комбинированным методом с использованием брахитерапии и транспупиллярной термотерапии / Л. В. Науменко // Материалы IV съезда онкологов Республики Беларусь, Минск, 3–5 ноября 2011 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 89–90.

23. Науменко, Л. В. Разработка комбинированного метода лечения меланомы хориоидеи в эксперименте / Л. В. Науменко, В. Н. Чалов, Н. А. Попова // Материалы IV съезда онкологов Республики Беларусь, Минск, 3–5 ноября 2011 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 148–149.

24. Науменко, Л. В. Первый опыт комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский, А. В. Карман // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 20 декабря 2013 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 43.

25. Комбинированное лечение пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский, А. В. Карман, В. А. Витт, И. Г. Забаровский, А. В. Савич, С. В. Кукина, Е. В. Торопилова, В. А. Кривонос // Федоровские чтения – 2013 : сб. тез. XI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 21–22 июня 2013 г. ; под общ. ред. Б. Э. Малюгина. – М. : Офтальмология, 2013. – С. 157–158.

26. Науменко, Л. В. Непосредственные результаты комбинированной терапии пациентов с меланомой хориоидеи больших размеров с применением фотодинамической терапии / Л. В. Науменко, А. В. Карман // Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики : материалы II Всерос. конф. с междунар. участием, Москва, 17–18 октября 2013 г. – [Опубл. в журн.] Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 55–56.

27. Науменко, Л. В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский // Фотодинамическая терапия и

фотодиагностика : материалы III Всерос. конф. с междунар. участием, Новосибирск, 21–23 мая 2014 г. – [Опубл. в журн.] Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 50.

28. Науменко, Л. В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении пациентов с меланомой сосудистых оболочек глаза больших размеров // Л. В. Науменко, Д. А. Церковский // VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Казань, 16–18 сентября 2014. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 184–185.

29. Фотодинамическая и транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза / Е. П. Жилиева, Л. В. Науменко, Д. А. Церковский, А. В. Карман // Инновации в офтальмологии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 11–12 декабря 2015 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – Прил. – С. 22–23.

30. Combined treatment of patients with choroid melanoma using photodynamic and transpupillary thermotherapy with brachytherapy using isotope ^{106}Ru / L. Navumenka, K. Zhilyaeva, A. Karman, D. Tserkovsky // SouthEast European Medical Forum (SEEMF) : The road to medicine : First International medical conference, Thessaloniki, Hellas, 16–18 June 2016. – Sofia, Bulgaria, 2019. – P. 16.

31. Роль фотодинамической терапии в лечении слабопигментных меланом сосудистой оболочки глаза / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, Д. А. Церковский, Д. А. Протопович, А. В. Карман // Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні : матеріали наук.-практ. конф., Черкаси, 23–24 березня 2018 р. – Лазерна хірургія. – Черкаси : Вертикаль, 2018. – С. 203–204.

32. Комбинированное лечение (транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия, брахитерапия) слабопигментных меланом хориоидеи или энуклеация глаза? / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, Д. А. Церковский, А. А. Евмененко, Н. Н. Редько // Тез. XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, Россия, 23–25 апреля 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 671–672.

33. Науменко, Л. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении пациентов с меланомой хориоидеи / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, Д. А. Церковский // Тез. XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, Россия, 23–25 апреля 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 672.

34. Науменко, Л. В. Пятилетние результаты фотодинамической термотерапии в лечении пациентов с меланомой хориоидеи / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, Д. А. Церковский // Тез. XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, Россия, 23–25 апреля 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 673.

35. Науменко, Л. В. Отграничительная лазерная коагуляция меланомы сосудистой оболочки глаза, макулы, зоны папилломакулярного пучка и диска зрительного нерва перед проведением органосохраняющего лечения / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика : материалы IX междунар. конгресса, Москва, 23–24 октября 2020 г. – [Опубл. в журн.] *Biomed. Photonics*. – 2020. – Спец. вып. – С. 37.

Глава в руководстве

36. Науменко, Л. В. Опухоли глазного яблока и придаточного аппарата глаза (С69) / Л. В. Науменко // Руководство по онкологии : в 2 т. / под общ. ред. О. Г. Суконко ; РНПЦ онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова. – Минск : Беларус. Энцыкл. імя П. Броўкі, 2016. – Т. 2, кн. 2. – Гл. 27. – С. 117–173.

Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь

37. Метод комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза T2–3N0M0 : инструкция по применению № 119-1114 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 02.11.2014 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; сост.: Ю. П. Истомин, Л. В. Науменко, Д. А. Церковский. – Минск, 2015. – 10 с.

38. Метод формирования опорно-двигательной культуры для глазного протеза при энуклеации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы : инструкция по применению № 011-0320 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.03.2020 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; Бел. мед. академия последипломного образования ; Гомельский гос. мед. ун-т ; сост.: Г. Ф. Малиновский, Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, А. Н. Бараш. – Минск, 2020. – 5 с.

39. Метод отграничительной лазерной коагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза : инструкция по применению № 081-0820 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.09.2020 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; 10-я гор. клинич. б-ца ; 3-я гор. клинич. б-ца ; Респ. клинич. мед. центр Управления делами Президента Респ. Беларусь ; сост.: Л. В. Науменко, С. А. Красный, И. Г. Заборовский, В. В. Кривоносов, А. В. Тельцова. – Минск, 2020. – 5 с.

40. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Ю. И. Аверкин ... Л. В. Науменко [и др.] ; утв. Приказом МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г. ; под ред. О. Г. Суконко, А. С. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2012. – 508 с.

41. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол : утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 60 от 06.07.2018 г. / И. В. Ануфреенок, ... Л. В. Науменко [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2019. – 616 с.

Патенты на изобретение

42. Способ комплексного лечения меланомы В-16 у мыши : пат. ВУ 19704 / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский. – Оpubл. 30.12.2015.

43. Способ комплексного лечения меланомы хориоидеи большого размера : пат. ВУ 19705 / Л. В. Науменко, Д. А. Церковский, А. В. Карман. – Оpubл. 30.12.2015.

Рационализаторские предложения

– Способ отграничительной лазеркоагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза перед органосохраняющим лечением : рац. предложение № 295 от 27.03.2020 / Л. В. Науменко, С. А. Красный, РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

– Способ формирования опорно-двигательной культуры для глазного протеза при энуклеации : рац. предложение № 297 от 21.04.2020 / Л. В. Науменко, Г. Ф. Малиновский, Е. П. Жилиева, А. Н. Бараш, РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

РЕЗЮМЕ**Науменко Лариса Владимировна****Лечение меланомы сосудистого тракта глаза**

Ключевые слова: увеальная меланома (УМ), меланома хориоидеи (МХ), транспупиллярная термотерапия (ТТТ), фотодинамическая терапия ФДТ, брахитерапия (БТ), комбинированное лечение (КЛ), опорно-двигательная культя (ОДК), отграничительная лазерная коагуляция (ОЛК), скорректированная выживаемость (СКВ), общая выживаемость (ОВ).

Цель исследования: повысить эффективность лечения и реабилитации пациентов с меланомой сосудистого тракта глаза.

Материал и методы исследования. Объектом исследования являлись сведения о 1481 пациенте, получавших хирургическое, лазерное лечение, КЛ, БТ, реабилитацию по поводу УМ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Проанализированы результаты лечения МХ, разработаны и внедрены новые методы КЛ и реабилитации пациентов после энуклеации с формированием ОДК.

Полученные результаты и их новизна. Стандартизованный показатель заболеваемости за 1997–2016 гг. увеличился в 4,5 раза ($0,48 \pm 0,03$). Показатель 5-летней СКВ за период 2007–2017 гг. увеличился с $68,1 \pm 3,6\%$ до $74,1 \pm 3,1\%$ в 2017 г., что говорит о достигнутых успехах в лечении пациентов с МХ. При cT2N0M0 5-летняя СКВ после КЛ составила $91,4 \pm 4,5\%$, что выше, чем после энуклеации – $77,8 \pm 4,3\%$ ($p = 0,069$). После КЛ при cT3N0M0 5-летняя СКВ – $78,9 \pm 9,4\%$, энуклеации – $69,7 \pm 3,6\%$ ($p = 0,839$). После ОЛК только у 1,3% пациентов проведена панретинальная лазеркоагуляция, без ОЛК – у 8,8%, что показывает эффективность ОЛК в профилактике ретинопатий ($p = 0,009$). За 10-летний период наблюдения при БТ и ТТТ опухолей малых размеров безрецидивная выживаемость составила 100% и $96,2 \pm 3,8\%$ соответственно; 5-летний период после ФДТ – $94,4 \pm 5,4\%$ ($p < 0,001$). Случаи метастатической болезни ассоциированы с местным рецидивом или продолженным ростом. Метод формирования ОДК в 100% случаев дает хороший анатомический, косметический и функциональный результат, повышает медицинскую и социальную эффективность реабилитации пациентов при энуклеации глазного яблока.

Степень использования: результаты работы внедрены в практику учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

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

РЭЗІЮМЭ**Навуменка Ларыса Уладзіміраўна
Лячэнне меланомы судніковага тракта вока**

Ключавыя словы: увеальная меланома (УМ), меланома хорыяідэі (МХ), транспупілярная тэрматэрапія (ТТТ), фотадынамічная тэрапія (ФДТ), брахітэрапія (БТ), камбінаванае лячэнне (КЛ), апорна-рухальная кукса (АРК), адмежаваная лазерная каагуляцыя (АЛК), адкарэктаваная выжывальнасць (АКВ), агульная выжывальнасць (АВ).

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння і рэабілітацыі пацыентаў з меланомай судніковага тракта вока.

Матэрыял і метады даследавання. Аб'ектам даследавання з'яўляліся 1481 пацыентаў, якія атрымлівалі хірургічнае, лазернае лячэнне, КЛ, БТ, рэабілітацыю з нагоды УМ у РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава. Прааналізаваны вынікі лячэння МХ, распрацаваны і ўкаранёны новыя метады КЛ і рэабілітацыі пацыентаў пасля энуклеацыі з фарміраваннем АДК.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Стандартызаваны паказчык захворвання за 1997–2016 гг. павялічыўся ў 4,5 раза ($0,48 \pm 0,03$). Паказчык 5-гадовай АКВ за перыяд 2007–2017 гг. павялічыўся з $68,1 \pm 3,6\%$ да $74,1 \pm 3,1\%$ у 2017 г., што сведчыць пра дасягнутыя поспехі ў лячэнні пацыентаў з МХ. Пры сT2N0M0 5-гадовая АКВ пасля КЛ склала $91,4 \pm 4,5\%$ і вышэй, чым пасля энуклеацыі – $77,8 \pm 4,3\%$ ($p = 0,069$). Пасля КЛ пры сT3N0M0 5-гадовая АКВ – $78,9 \pm 9,4\%$, энуклеацыі – $69,7 \pm 3,6\%$ ($p = 0,839$). Пасля АЛК толькі ў 1,3% пацыентаў праведзена панрэцінальная лазеркаагуляцыя, без АЛК – у 8,8%, што паказвае эфектыўнасць АЛК у прафілактыцы цяжкіх прамянёвых ускладненняў ($p = 0,009$). За 10-гадовы перыяд назірання пры БТ і ТТТ пухлін малых памераў безрэцыдыўная выжывальнасць склала 100% і $96,2 \pm 3,8\%$ адпаведна; 5-гадовы перыяд пасля ФДТ – $94,4 \pm 5,4\%$ ($p < 0,001$). Выпадкі метастатычнай хваробы асацыіраваны з мясцовым рэцыдывам або працягнутым ростам. Распрацаваны метады фарміравання АРК у 100% выпадкаў дае добры анатамічны, касметычны і функцыянальны вынік, павышае медыцынскую і сацыяльную эфектыўнасць рэабілітацыі пацыентаў пры энуклеацыі вочнага яблыка.

Ступень выкарыстання: вынікі работы ўкаранёны ў практыку ва ўстановах аховы здароўя Рэспублікі Беларусь.

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

SUMMARY**Naumenko Larisa Vladimirovna****The treatment of vascular tract melanoma of the eye**

Key words: uveal melanoma (UM), choroidal melanoma (CM), transpupillary thermotherapy (TTT), photodynamic therapy (PDT), brachytherapy (BT), combined therapy (CT), musculoskeletal stump (MSS), barrier laser coagulation (BLC), corrected survival (CS), overall survival (OS).

The aim of the study: to increase the efficiency of treatment and rehabilitation of patients with the vascular tract melanoma of the eye.

Materials and methods. The object of the study was 1481 patients who received surgical, laser treatment, CT, BT, rehabilitation for UM in N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. The results of CM treatment were analyzed; new methods of CT and rehabilitation of patients after enucleation with the formation of MSS were developed and implemented.

The results obtained and their originality. Standardized incidence rate for 1997–2016 increased by 4.5 times (0.48 ± 0.03). Indicator of 5-year CS for the period 2007–2017 increased from $68.1 \pm 3.6\%$ to $74.1 \pm 3.1\%$, which indicates the success achieved in the treatment of patients with CM. With cT2N0M0, the 5-year CS after CT was $91.4 \pm 4.5\%$, and higher than after enucleation – $77.8 \pm 4.3\%$ ($p = 0.069$). After CT with cT3N0M0, 5-year CS was $78.9 \pm 9.4\%$, after enucleation – $69.7 \pm 3.6\%$ ($p = 0.839$). After BLC, only 1.3% of patients underwent panretinal laser coagulation, without BLC – 8.8%, that shows the effectiveness of BLC in the prevention of severe post-radiation complications ($p = 0.009$). Over the 10-year follow-up period with BT and TTT of small tumors, the recurrence-free survival rate was 100% and $96.2 \pm 3.8\%$, respectively; 5-year period after PDT – $94.4 \pm 5.4\%$ ($p < 0.001$). Cases of metastatic disease were associated with local recurrence or continued growth. The developed method for MSS formation in 100% of cases showed good anatomical, cosmetic and functional results, increased the medical and social efficiency of patients with enucleation of the eyeball rehabilitation.

Application: the results have been implemented into the practice of healthcare institutions of the Republic of Belarus.

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

НАУМЕНКО
Лариса Владимировна

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОГО ТРАКТА ГЛАЗА

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

Ответственный за выпуск Л. В. Науменко

Подписано в печать 10.06.2022. Формат 60x84¹/₁₆. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс New Roman. Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,50.
Тираж 80 экз. Заказ 1119.

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, Минск.
Тел. (+375 17) 293 27 68. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: edit@nlb.by.

