

*На правах рукописи*

**Коробов Егор Николаевич**

**ЛЕЧЕНИЕ «БОЛЬШИХ» МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ  
НА ОСНОВЕ БРАХИТЕРАПИИ С РУТЕНИЕМ-106  
И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.07 – Глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** **Яровой Андрей Александрович**  
доктор медицинских наук,  
заведующий отделом офтальмоонкологии и  
радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК  
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Минздрава России

**Научный консультант:** **Демидов Лев Вадимович**  
доктор медицинских наук, профессор  
заведующий отделением биотерапии опухолей  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

**Официальные оппоненты:** **Саакян Светлана Ваговна**  
доктор медицинских наук, профессор  
руководитель отдела офтальмоонкологии и  
радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»  
Минздрава России, зав.учебной частью кафедры  
глазных болезней ФДПО ФГБОУ ВПО «МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Шишкин Михаил Михайлович**  
доктор медицинских наук, профессор  
заведующий кафедрой глазных болезней ФГБУ  
«Национальный медико-хирургический центр  
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России

Защита состоится «02» декабря 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Мушкова Ирина Альфредовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Меланома хориоидеи (МХ) является злокачественной опухолью собственно сосудистой оболочки глаза и составляет у взрослых около 85% всех внутриглазных опухолей (Shields C.L. et al., 2009).

Современное лечение МХ направлено не только на сохранение жизни пациента, глаза как органа, но и сохранение зрительных функций как основного фактора, определяющего качество жизни (Lee P.P., 1997). На сегодняшний день «золотым стандартом» органосохраняющего лечения МХ является брахитерапия (БТ), позволяющая достичь не только разрушения опухоли, но и сохранить глаз как косметический орган, а в ряде случаев и зрение (Бровкина А.Ф., 1997, 2002; Саакян С.В., 2016; Яровой А.А., 2012; Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), 2004).

Брахитерапия с рутением-106 в лечении МХ имеет ограничения в показаниях, основным из которых является высота опухоли до 5,5-6 мм (Бровкина А.Ф., 2005; Heindl L.M. et al., 2007). При больших размерах МХ показана энуклеация глаза. Вместе с тем, вопрос о возможности проведения органосохраняющего и функциональносберегающего лечения «больших» МХ с высотой опухолевого очага от 6 до 10 мм остается открытым. Известны успешные попытки проведения БТ с рутением-106 МХ высотой до 10 мм (Яровой А.А., 2010; Kaiserman I., 2002; Naseripour M., 2016; Shields C.L., 2002). При этом БТ «больших» МХ несет риск неполной регрессии (Чесалин И.П., 2016) с возможным продолженным ростом и увеличением риска метастазирования опухоли, что требует проведения энуклеации, повторной лучевой терапии. Проведение повторного лучевого лечения МХ больших размеров ведет к снижению функционального исхода лечения и резко увеличивает количество постлучевых осложнений, также повышающих риск вторичной энуклеации. В связи с этим в качестве альтернативы энуклеации при неполной регрессии опухоли после БТ все чаще предлагается выполнение хирургического удаления опухоли (Яровой А.А., 2017; Vecchakis N.E., 2009; Biewald E., 2016).

Кроме того, БТ «больших» МХ сопряжена с увеличением количества постлучевых осложнений: оптической нейропатии, ретинопатии, отслойки

сетчатки, неоваскулярной глаукомы, гемофтальма (Хиониди Я.Н., 2013; COMS, 2007; Finger P., 2012; Groenewald C., 2013; Sahoo M.S., 2014). Для купирования некоторых из них предпринимаются попытки эндовитреальных хирургических вмешательств (ЭХ) (Cho Y., 2018; McCannel T.A., 2016; Seibel I., 2015).

На сегодняшний день остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся ЭХ после БТ «больших» МХ: техники проведения эндовитреальных вмешательств, современного инструментального обеспечения, в том числе выбора оптимального калибра инструментов, использования вспомогательных материалов, в частности перфторорганических соединений (ПФОС), объема хирургического удаления опухоли, а также мер профилактики и борьбы с интраоперационными осложнениями (Шишкин М.М., 2014; Garcia-Arumi J., 2000; Jousseaume A.M., 2014; Wong D., 2015). Не вполне ясен вопрос комбинирования эндорезекции (ЭР) МХ с БТ, а именно особенности использования адьювантной БТ ложа опухоли и ее целесообразность после ЭР ранее облученной МХ. Важнейшим вопросом, всегда сдерживавшим использование ЭХ при МХ, являются опасения усиления диссеминации опухоли, как интраокулярной, так и системной. В то же время, ряд исследований свидетельствуют об отсутствии увеличения риска метастазирования (Синявский О.А., 2018; Garcia-Arumi J., 2015; Konstantinidis L., 2014; Vidoris A.A.C., 2017), что требует дополнительных подтверждений и доказательств. В проанализированной литературе нет четкого представления о показаниях и противопоказаниях к проведению эндовитреального удаления опухоли. Таким образом, исследование метода БТ с последующей ЭХ в лечении «больших» МХ и определения его эффективности является весьма актуальным и оправданным.

**Цель исследования** – разработать технологию лечения «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии.

**Задачи исследования:**

1. На основании ретроспективного исследования определить эффективность брахитерапии с рутением-106 «больших» меланом хориоидеи и потребность в эндовитреальной хирургии.

2. Разработать технологию эндорезекции опухоли после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи.

3. На основании результатов клинико-анатомических, функциональных исследований оценить непосредственные и отдаленные результаты эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи.

4. Провести сравнительный анализ результатов брахитерапии с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией и брахитерапии с рутением-106 без дополнительного лечения по локальной и функциональной эффективности, а также выживаемости пациентов в стандартизированных группах больных с «большой» меланомой хориоидеи.

5. Определить показания и противопоказания к брахитерапии с последующей эндовитреальной хирургией при лечении «больших» меланом хориоидеи.

**Научная новизна**

1. Впервые разработана целостная технология эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи с определением оптимальных сроков выполнения эндовитреальной хирургии после брахитерапии, объема операции – с удалением или без удаления опухолевого очага, оптимального инструментального обеспечения, мер профилактики и борьбы с интра- и послеоперационными осложнениями, позволяющая проводить удаление меланомы хориоидеи по «здоровым» тканям с максимальным их сохранением.

2. Впервые предложен способ оптимального сбора материала эндорезекции опухоли, адекватного для полноценного гистологического исследования, и позволяющий получить его порционно, из необходимой для исследования зоны, с максимальным его сохранением.

3. Впервые установлено, что эндовитреальная хирургия после брахитерапии достоверно снижает количество вторичных энуклеаций в поздние сроки

наблюдения, без увеличения риска локального распространения меланомы хориоидеи вне зависимости от объема эндовитреальной хирургии.

4. Впервые на основании сравнительного анализа результатов брахитерапии с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией и брахитерапии с рутением-106 без дополнительного лечения доказана органосохраняющая и функциональносберегающая эффективность данного подхода в лечении «больших» меланом хориоидеи без повышения риска метастазирования опухоли.

5. Впервые определены четкие показания и противопоказания к эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи, а также показания к адъювантной брахитерапии при эндорезекции меланомы хориоидеи.

### **Практическая значимость**

1. Брахитерапия с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией может успешно применяться в лечении «больших» меланом хориоидеи с меньшим количеством вторичных энуклеаций и сохранением остроты зрения выше 0,1 у 32% пролеченных пациентов без увеличения риска локального и системного распространения опухоли.

2. Разработанная технология эндовитреальной хирургии успешно применяется при осложнениях или недостаточной эффективности ранее проведенной брахитерапии «больших» меланом хориоидеи при условии строгого соблюдения разработанных показаний и противопоказаний к данному методу, что позволяет провести удаление опухолевого очага в пределах «здоровых» тканей с максимальным их сохранением, особенно при грибовидных опухолях с парамакулярной локализацией; дает возможность офтальмоскопического контроля за опухолевым очагом или сформированной хирургической колобомой при эндорезекции для адекватного дальнейшего динамического наблюдения.

3. Проведение перед эндовитреальной хирургией осмотра склеральной поверхности в проекции основания опухоли и вортикозных вен с последующей их перевязкой, способствует своевременному выявлению экстрасклерального роста меланомы хориоидеи, а также препятствует выходу в вортикозные вены опухолевых клеток и тампонирующих витреальную полость веществ.

4. Предложенный способ сбора материала меланомы хориоидеи при ее эндорезекции позволяет сохранить его в максимальном количестве и пригодным для гистологического исследования, по результатам которого возможно определение клеточного типа меланомы хориоидеи, наличие ее патоморфоза после брахитерапии.

5. Определены показания и противопоказания к брахитерапии «больших» меланом хориоидеи и последующей эндовитреальной хирургии в необходимом объеме – с удалением или без удаления опухолевого очага.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная технология эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи, включающая эндорезекцию остаточной опухоли, позволяет эффективно купировать ряд постлучевых осложнений брахитерапии и повышать ее локальную эффективность.

2. Эндовитреальная хирургия после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи статистически достоверно снижает количество вторичных энуклеаций и повышает функциональные результаты.

3. Лечение «больших» меланом хориоидеи методом брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургией не приводит к диссеминации опухолевых клеток в витреальной полости, имплантации их в места склеротомий и не приводит к повышению риска метастазирования опухоли.

### **Внедрение в клиническую практику**

Разработанная технология лечения «больших» МХ на основе БТ с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии внедрена в клиническую, педагогическую деятельность головной организации и филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и других офтальмологических клиник РФ.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XV Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017), на XII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва,

2017) (2-е место за стендовый доклад), на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2017), на IV Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017), на XVI Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Санкт-Петербург, 2018), на 53-th OOG Spring Meeting and EuRTV Meeting (Италия, Сиена, 2018), на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018) (3-е место за стендовый доклад), на XXII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2018) (1-е место за лучший постер), на 55-th OOG Spring Meeting (Великобритания, Лондон, 2019), на XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2019), на еженедельных научно-клинических конференциях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2018, 2019).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 6 – в зарубежной печати. Имеются 5 патентов РФ на изобретение.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 189 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 62 рисунками и 18 таблицами. Список использованной литературы содержит 214 источников, из них 25 – отечественных и 189 – зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством заведующего отделом офтальмоонкологии и радиологии, д.м.н. А.А. Ярового. Клиническая часть



исследования выполнена на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии под руководством д.м.н. А.А. Ярового и отделения витреоретинальной хирургии с участием заведующего отделением к.м.н. И.М. Горшкова в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Гистологические исследования выполнены в лаборатории патологической анатомии и гистологии глаза в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России при участии заведующей лабораторией к.м.н. А.В. Шацких.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 134 пациента (134 глаза) с МХ высотой опухоли 6 мм и более (в среднем  $7,5 \pm 1,1$  мм) и максимальным диаметром основания (МДО) опухоли не более 16,5 мм (в среднем  $12,1 \pm 2,1$  мм). Средний возраст пациентов составил  $55,8 \pm 12,5$  лет. Мужчин было 52 (39%), женщин – 82 (61%). В качестве первичного метода лечения МХ всем пациентам проведена БТ с рутением-106. Все пациенты на момент лечения не имели признаков экстрасклерального роста опухоли и метастазов.

Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от проведения последующей ЭХ после БТ: 1) основная группа (ОГ) (59 пациентов (59 глаз)) – пациенты, которым в качестве дополнительного лечения после БТ с рутением-106 проведена ЭХ с/без удаления остаточной опухоли; 2) контрольная группа (КГ) (75 пациентов (75 глаз)) – пациенты, которым БТ выполнена в качестве монотерапии.

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее стандартные, а также специальные методы диагностики: ультразвуковые исследования (УЗИ) глаза (А- и В-сканирование, ультразвуковая биомикроскопия (УБМ)) («Ultrascan Imaging System», Alcon, США; «Ophthalmoscan 200», Sonometrics Systems Inc., США), диафаноскопия («Welch Allyn», США), оптическая когерентная томография («RTVue XR Avanti», Optovue, США), фоторегистрация глазного дна («Visucam 5000», Carl Zeiss Meditech AG, Германия). Обязательными обследованиями перед лечением были

УЗИ/магнитно-резонансная томография печени, органов брюшной полости и рентгенография/компьютерная томография легких с целью выявления метастазов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 («StatSoft», США) и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США). Данные полученных результатов представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – средняя арифметическая величина,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Распределение показателей в группах оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении для проверки достоверности различий выборок использовали  $t$ -критерий Стьюдента ( $p$ ), при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический –  $U$ -критерий Манна-Уитни. Корреляционную зависимость определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Оценку вероятности отрицательного исхода во времени проводили с использованием метода построения кривых выживаемости Каплана-Майера с проверкой значимости различий по логарифмическому ранговому критерию. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Лечение «больших» меланом хориоидеи методом брахитерапии с рутением-106**

В соответствии с поставленной 1-й задачей исследования цель данного этапа – на основании ретроспективного исследования определить эффективность БТ «больших» МХ и установить необходимость проведения ЭХ. Была сформирована КГ пациентов, которым выполнена БТ с рутением-106 «больших» МХ без проведения ЭХ: 75 пациентов (75 глаз), из них 26 (35%) мужчин и 49 (65%) женщин. Средний возраст составил  $56 \pm 13,4$  лет, средняя высота МХ до лечения –  $7,4 \pm 1,0$  мм, средний МДО –  $12,2 \pm 1,87$  мм. Средний срок наблюдения пациентов составил  $60,7 \pm 33,6$  месяцев.

После проведения БТ у пациентов КГ были выявлены поздние постлучевые осложнения: наиболее часто гемофтальм (24%) и отслойка сетчатки (16%), что указывало на достаточно высокий уровень витреальных осложнений. Данные осложнения затрудняют офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом и

являются показанием для проведения вторичной энуклеации глаза. В КГ отсутствие эффекта после БТ, включая продолженный рост МХ, имело место у 7 (9%) пациентов. Положительный непосредственный местный результат в виде регрессии МХ был достигнут у 68 (91%). Однако высота опухолевого очага после БТ уменьшилась в среднем с  $7,41 \pm 0,99$  до  $4,0 \pm 1,87$  мм ( $p < 0,001$ ), что указывает на достаточно большие размеры остаточной опухоли. Частичную и полную регрессию МХ после БТ наблюдали у 42 (56%) пациентов, недостаточную регрессию опухолевого очага после БТ выявили у 33 (44%) пациентов. В КГ в качестве дополнительного лечения после БТ МХ проведены: транспупиллярная термотерапия (ТТТ) у 11 (15%) пациентов, повторная БТ – у 12 (16%) и вторичная энуклеация – у 11 (15%) пациентов.

На основании анализа осложнений и эффективности проведенной БТ у пациентов с «большой» МХ выявлена потребность в проведении дополнительной ЭХ с/без ЭР у 36 (48%) пациентов для купирования осложнений и удаления остаточной опухоли с целью уменьшить количество вторичных энуклеаций и повысить функциональные результаты после ранее проведенной БТ.

### **Разработка технологии эндорезекции меланомы хориоидеи после брахитерапии опухолей больших размеров**

Данный этап, соответствующий 2-й задаче исследования, посвящен разработке технологии ЭХ после БТ с рутением-106 «больших» МХ. Он выполнен на 59 пациентах (59 глаз) ОГ, средний возраст которых составил  $55,5 \pm 11,4$  лет. Мужчин было 26 (44%), женщин – 33 (56%). Средняя высота МХ до БТ составила  $7,5 \pm 1,2$  мм, МДО опухоли –  $12,0 \pm 2,3$  мм. Средний срок наблюдения пациентов после БТ составил  $55,9 \pm 33,0$  месяцев, от БТ до ЭХ – 25,1 месяцев. После развития витреальных осложнений или выявления недостаточной эффективности БТ всем пациентам данной группы выполнена ЭХ с разным объемом операции. По результатам инструментальных методов исследования, ни в одном случае признаков метастазирования МХ на момент ЭХ выявлено не было. Из 59 (100%) пациентов ОГ 31 (53%) пациенту после БТ проведена ЭХ с ЭР остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭХ+ЭР), остальным 28 (47%) пациентам после БТ проведена ЭХ без удаления остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭХ).

Для успешного выполнения ЭХ у пациентов с МХ, на этапе предоперационной подготовки обязательным было проведение сосуддоукрепляющей и гемостатической терапии, а также отмена приема пациентами антикоагулянтов и антиагрегантов за 1 неделю до операции.

При планировании только эндовитреального вмешательства без ЭР проводили ретробульбарную анестезию с акинезией по Ван-Линту. На начальных этапах исследования при эндовитреальном удалении опухоли с одновременной БТ операцию выполняли под общим обезболиванием. Во время наркоза создавали медикаментозно-контролируемую гипотонию с целью снижения риска интраоперационного кровотечения. К концу исследования все операции проводили под местной анестезией и акинезией без риска развития интраоперационного кровотечения.

### **Хирургическая техника эндорезекции меланомы хориоидеи**

После обработки операционного поля выполняли разрез конъюнктивы и теновой оболочки в 5-7 мм от лимба в квадранте глазного яблока, соответствующем локализации опухоли, отсепаровку конъюнктивы и теновой оболочки, выделение прямых мышц, на которые накладывали уздечные швы (шелк 5-0). Далее проводили тщательный осмотр эписклеральной поверхности в зоне проекции опухоли и вортикозных вен в соответствующем квадранте на предмет экстраокулярного распространения МХ. При его наличии была показана немедленная энуклеация глаза. При отсутствии признаков экстраокулярного роста опухоли осуществляли блокировку (перевязка, коагуляция, клипирование) одной или двух вортикозных вен на расстоянии не менее 1,5-2,0 см от места выхода вены из склеры. Затем при наличии помутнений в хрусталике, затрудняющих визуализацию глазного дна, выполняли факоэмульсификацию катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) в капсульный мешок.

С помощью троакаров под углом 45° в проекции плоской части цилиарного тела в 3,5-4,0 мм от лимба производили установку трех 25 G портов, исключая их установку вблизи основания опухоли. Устанавливали эндоосветитель – шандельер высокой интенсивности «Vivid» (Synergetics, США) для дополнительного освещения и возможности проведения бимануальной техники

удаления МХ, что немаловажно в профилактике и борьбе с интраоперационным кровотечением. Выполняли витрэктомию в максимально возможном объеме, проводили тампонаду витреальной полости (ВП) ПФОС до плоской части цилиарного тела. Следующим этапом выполняли диатермокоагуляцию сетчатки и сосудистой оболочки вокруг основания опухолевого очага. Затем – ретинотомию по границе диатермокоагуляции с последующей ретинэктомией над МХ.

В условиях повышенного ВГД до 50 мм рт.ст. проводили удаление МХ от верхушки к основанию при помощи витреотома и формировали хирургическую колобому с захватом 1 мм слоя окружающих тканей. По мере необходимости добавляли ПФОС. В тех случаях, когда вершина МХ перекрывала оптическую ось глаза и закрывала границу основания опухоли, ЭР проводили с использованием офтальмологической эндоскопической системы «Endo Optiks E2» (Beaver Visitec International Inc., США) (Патент РФ на изобретение № 2662421, приоритет от 05.11.2017 г.). Полученный материал отправляли в лабораторию на исследование, для сбора которого использовали специально разработанный фильтр (Патент РФ на изобретение № 2669859, приоритет от 18.01.2018 г.). Затем проводили дополнительное иссечение узкой полосы сосудистой оболочки и сетчатки по двум зонам: 1) зона окружающих тканей ближе к макулярной зоне и ДЗН шириной до 0,5 мм; 2) зона хориоидеи и сетчатки, занимающих периферические отделы, шириной до 1 мм. Полученные порции удаленных тканей отправляли в лабораторию на гистологическое исследование с нумерацией порций, соответствующих иссекаемой зоне. Если в одной из порций присутствовали клетки МХ, то дополнительно иссекали узкую полоску окружающих тканей в соответствующей зоне, с отправкой на исследование (Патент РФ на изобретение № 2653271, приоритет от 29.03.2017 г.). Этот этап проводили до тех пор, пока в материале обнаруживались только фрагменты тканей без опухоли.

Затем выполняли эндолазеркоагуляцию (ЭЛК) по краю колбомы для осуществления ретинопексии и по поверхности склерального ложа с целью профилактики рецидива МХ. Затем проводили замену ПФОС на газ и выполняли циркулярную ЭЛК на 360° в 2 ряда в шахматном порядке. Если в ходе операции сетчатая оболочка хорошо прилежала, то проводили тампонаду ВП газо-

воздушной смесью долго рассасывающегося газа перфторпропана (С3F8) (Патент РФ на изобретение № 2635452, приоритет от 26.01.2017 г.). Если во время операции имела место субтотальная отслойка сетчатки, а сформированная коллобома локализовалась в нижней полусфере или планировалась одномоментная БТ, то ВП тампонировали силиконовым маслом. После тампонады ВП извлекали порты и для герметизации на места склеротомий накладывали узловы́е швы. Затем проводили криопексию в течение 30-45 сек в местах установки портов.

Если во время резекции МХ были выявлены признаки активности опухоли: строма опухоли была васкуляризирована, основание опухолевого очага выходило за пределы зоны хориоретинальной атрофии, а также наличие «живых» клеток по результатам гистологического исследования, то с целью профилактики локальных рецидивов проводили одновременную БТ. Офтальмоаппликатор снимали на следующий день при достижении склеральной поглощенной дозы не менее 150 Гр. На завершающем этапе операции удаляли уздечные швы, на конъюнктиву накладывали непрерывный обвивной шов.

В тех случаях, когда ЭР МХ завершалась тампонадой ВП силиконовым маслом, второй этап операции по поводу удаления силикона с тампонадой ВП газо-воздушной смесью С3F8 проводили в сроки от 3 до 17 месяцев после ЭР МХ.

### **Гистологическое исследование материала эндорезекции**

Тканевой материал, полученный при ЭР опухоли сосудистой оболочки глаза, после БТ у 31 (100%) пациента подгруппы БТ+ЭХ+ЭР, исследовали гистологически. При микроскопическом исследовании материал ЭР во всех случаях был информативен и был признан диагностичным. Наблюдали три различных гистологических картины, связанных с состоянием клеточного компонента МХ: 1) полное разрушение опухоли с формированием бесклеточного детрита (14 случаев), 2) субтотальный некроз опухоли с яркими признаками патоморфоза клеток МХ после проведенного лечения (6 случаев), 3) субтотальный некроз опухоли с фрагментами сохраненной клеточной структуры МХ (11 случаев). Среди 17 случаев субтотального некроза МХ с клетками-тенями или участками сохраненной структуры опухоли после БТ веретенноклеточный фенотип выявлен в 13 случаях и смешанный эпителиоидно-веретенноклеточный –

в 4 случаях. Одиннадцати пациентам при эндовитреальном удалении остаточной опухоли проведена адьювантная БТ, так как во время операции было предположено наличие сохранных участков МХ по совокупности внешних клинических признаков: строма опухоли была васкуляризирована, основание опухолевого очага выходило за пределы зоны хориоретинальной атрофии, размер опухоли увеличен. У всех этих пациентов по результатам гистологического исследования выявлены участки сохранной структуры опухоли. У 20 пациентов, которым выполнена ЭР опухоли без адьювантной БТ, сохранной структуры МХ по результатам гистологического исследования выявлено не было.

Таким образом, разработана технология ЭР опухоли после БТ с рутением-106 «больших» МХ, позволяющая проводить операцию без риска интраоперационного кровотечения в ВП, эмболии вортикозных вен тампонирующими веществами, удалять опухолевый очаг в пределах «здоровых» тканей сосудистой оболочки.

### **Результаты эндовитреальной хирургии у пациентов с «большой» меланомой хориоидеи после брахитерапии**

На данном этапе, соответствующем 3-й задаче исследования, проведен анализ клинико-анатомических, функциональных результатов непосредственно ЭХ после БТ «больших» МХ у 59 пациентов (59 глаз) ОГ. Срок наблюдения пациентов после ЭХ в ОГ составил в среднем –  $31,1 \pm 17,8$  месяцев; в подгруппе БТ+ЭХ –  $27,5 \pm 16,6$  месяцев; в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР –  $34,4 \pm 18,6$  месяцев.

Высота остаточного опухолевого очага перед ЭХ составила в среднем  $2,6 \pm 1,1$  мм в подгруппе БТ+ЭХ и  $6,3 \pm 1,7$  – в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР. Высота МХ в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР достоверно выше, чем в группе БТ+ЭХ в среднем на 3,7 мм ( $p < 0,001$ ). Из-за больших размеров остаточной опухоли в БТ+ЭХ+ЭР, всем пациентам выполнено удаление МХ.

Для динамического наблюдения за МХ с целью оценки степени регрессии или продолженного роста опухоли необходимо осуществлять офтальмоскопический контроль. Основными поздними осложнениями БТ в ОГ при лечении «больших» МХ, затрудняющими офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом, были кровоизлияние в ВП у 40 (68%) пациентов, тотальная

отслойка сетчатки у 5 (8%) пациентов. У 28 (47%) пациентов с сопутствующей катарактой выполнено комбинированное лечение – ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ. После ЭХ положительного результата в виде офтальмоскопического контроля за МХ удалось добиться у 59 (100%) пациентов.

Всего отслойка сетчатки перед выполнением ЭХ имела место у 40 (68%) пациентов ОГ, из которых анатомической адаптации сетчатки удалось достигнуть в 36 (90%) случаях. ЭХ без ЭР МХ позволила добиться положительного результата в 88% по данному критерию, ЭХ с ЭР МХ – в 92% случаев. Различия между подгруппами в достижении прилегания сетчатки по критерию  $\chi^2$  статистически не достоверны ( $p=0,667$ ).

Поздние осложнения витреоретинальной операции отмечены у 24 пациентов (41%) ОГ, из них 11 подгруппы БТ+ЭХ и 13 – подгруппы БТ+ЭХ+ЭР (Таблица 1).

Таблица 1 – Поздние осложнения ЭХ при леченной МХ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид осложнения	БТ+ЭХ, n	БТ+ЭХ+ ЭР, n	Кол-во, n	% от кол-ва осложнений	% от кол-ва пациентов ОГ
Гемофтальм	4	2	6	14	10
Отслойка сетчатки	5	5	10	24	17
Катаракта	2	3	5	12	8
Вторичная глаукома	4	2	6	14	10
Пролиферативная ретинопатия	2	6	8	19	14
ЧАЗН	1	1	2	5	3
АЗН	-	2	2	5	3
Субатрофия	2	1	3	7	5
Всего:	20	22	42	100	71

Для борьбы с осложнениями ЭХ было выполнено дополнительное эндовитреальное вмешательство, после которого количество отслоек сетчатки уменьшилось с 10 (17%) до 4 (7%) случаев, гемофтальмов – с 6 (10%) до 0 (0%), пролиферативной ретинопатии – с 8 (14%) до 2 (3%) случаев. В подгруппах



БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР статистических различий в количестве осложнений ( $n=20$  и  $22$  соответственно) не выявлено ( $\chi^2=0,19$ ,  $p=0,66$ ). Таким образом, дополнительный объем ЭХ в виде ЭР МХ не сказывался отрицательно на количестве послеоперационных осложнений.

Несмотря на объем ЭХ (с удалением или без удаления МХ), ни у одного из пациентов ОГ после операции не отмечали признаков рецидива опухоли в месте сформированной колобомы и на других участках глазного дна. Также, по данным УБМ и биомикроскопии, признаки распространения опухоли в склеральные каналы и в подконъюнктивальное пространство отсутствовали у всех (100%) пациентов.

После ЭХ в отдаленном периоде энуклеация пораженного глаза была выполнена у 2 (3%) пациентов ОГ (все пациенты из подгруппы БТ+ЭХ) по причине субатрофии глазного яблока. Развитие метастазов МХ имело место в 2 случаях (3%). В целом эффективность лечения непосредственно ЭХ составила 92%, в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР – 93 и 90% соответственно.

В связи с тем, что после ранее проведенной БТ функциональные результаты перед ЭХ были низкими, они были распределены по функциональным группам с МКОЗ в диапазонах  $[0; 0,1)$  – 2 (3%) пациента,  $[0,1; 0,5)$  – 10 (17%) пациентов и  $[0,5; 1,0]$  – 47 (80%) пациентов. При анализе количества пациентов ОГ в функциональных группах до и после ЭХ выявлено, что после лечения количество пациентов с МКОЗ от 1,0 до 0,5 увеличилось на 7% ( $\chi^2=2,15$ ,  $p=0,143$ ); с МКОЗ 0,4–0,1 – увеличилось на 5% ( $\chi^2=0,49$ ,  $p=0,486$ ); с МКОЗ ниже 0,1 – уменьшилось на 12% ( $\chi^2=2,14$ ,  $p=0,143$ ). Это связано с тем, что после БТ «больших» МХ существенно снижалась МКОЗ за счет развития ЧАЗН, АЗН, ретинопатии, при которых острота зрения стойко утрачивалась. Однако у многих пациентов после ЭХ отмечено улучшение остроты зрения, особенно у пациентов с гемофтальмом и отслойкой сетчатки, но, как правило, оно не превышало 0,1. Поэтому изменение количества пациентов в функциональных группах после ЭХ было несущественным.

Таким образом, анализ результатов ЭХ после БТ «больших» МХ показал, что эндовитреальное вмешательство позволило эффективно купировать ряд постлучевых осложнений БТ (гемофтальм, отслойка сетчатки) и во всех случаях

достигнуть визуального контроля за опухолью. Основными послеоперационными осложнениями самой ЭХ являлись отслойка сетчатки, пролиферативная ретинопатия, рецидивирующий гемофтальм, которые успешно устранены дополнительным вмешательством. Вне зависимости от объема операции ЭХ не приводила к диссеминации опухолевых клеток в ВП и имплантации их в места склеротомий.

### **Сравнительный анализ результатов лечения «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией и брахитерапией как монотерапией**

Заключительный этап посвящен решению 4-й и 5-й задач исследования. Для этого проведен сравнительный анализ ОГ и КГ по локальной эффективности, осложнениям, продолженному росту МХ, сохранению глаза, метастазам, общей эффективности и функциональным результатам проведенного лечения.

Для сравнительного анализа между ОГ и КГ провели их стандартизацию по основным характеристикам пациентов (возраст, пол), основным характеристикам МХ перед БТ (размерам и локализации опухоли, степени пигментации), срокам наблюдения пациентов и параметрам БТ (склеральная поглощенная доза облучения), являющихся, по данным многочисленных авторов (Бровкина А.Ф., 2002; Gambrelle J., 2007; Rouberol F., 2004), наиболее существенными прогностическими факторами в течении данной патологии. Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по указанным критериям, поэтому после оценки однородности групп количество пациентов в них осталось прежним – 59 человек в ОГ и 75 человек – в КГ.

При анализе различий между группами по количеству пациентов с различной степенью локального ответа по окончании исследования выявлено, что в ОГ по критерию  $\chi^2$  достоверно чаще наблюдали полную регрессию МХ, чем в КГ (50 (85%) и 15 (20%) случаев соответственно) ( $p < 0,001$ ); количество случаев с частичной регрессией МХ  $> 50\%$  (8 (13%) – ОГ, 27 (36%) – КГ), стабилизацией процесса (регрессия  $< 50\%$ ) (1 (2%) – ОГ, 26 (35%) – КГ) было достоверно больше

в КГ ( $p < 0,001$ ); количество случаев отсутствия эффекта в КГ также было достоверно больше (0 – ОГ, 7 (9%) – КГ) ( $p = 0,016$ ).

Суммарное количество осложнений БТ перед проведением ЭХ в ОГ составляло 184 случая, после проведения ЭХ снизилось в 2,5 раза до 75 случаев. В КГ суммарное количество поздних осложнений БТ составило 203 случая, после проведения консервативного лечения их количество снизилось в 1,3 раза – до 160 случаев. В конце исследования суммарное количество осложнений в 2,1 раза ниже в ОГ, чем в КГ (75 случаев против 160). Статистически значимые различия между группами выявлены по количеству гемофтальмов (0 – ОГ, 13 (17%) – КГ ( $p < 0,001$ )), осложненных катаракт (2 (3%) – ОГ, 30 (40%) – КГ ( $p < 0,001$ )), нейропатий (0 – ОГ, 6 (8%) – КГ ( $p = 0,026$ )) с меньшим их количеством в ОГ.

По количеству случаев продолженного роста в обеих группах после БТ достоверных различий не выявлено: 9 (15%) и 9 (12%) соответственно ( $p = 0,583$ ). Для борьбы с продолженным ростом МХ органосохраняющее лечение с положительным результатом проведено достоверно чаще в ОГ, чем в КГ: 9 (100%) и 2 (22%) пациентам соответственно ( $p = 0,0007$ ). Если к отрицательным результатам лечения отнести отсутствие эффекта, продолженный рост опухоли или появление новых очагов МХ после проведенного в ОГ и КГ комплекса органосохраняющего лечения и приравнять их к рецидивам, то рассчитанная по методике Каплана-Майера безрецидивная выживаемость в ОГ достоверно выше, чем в КГ: 3-летняя – 100 и 93%, 5-летняя – 100 и 89% соответственно ( $p = 0,021$ ).

Энуклеация глаза в ОГ выполнена у 2 (3%) пациентов по поводу субатрофии глазного яблока. В КГ удаление глаза выполнили у 11 (15%) пациентов по причине: продолженного роста опухоли – 6 случаев, вторичной глаукомы – 3, субатрофии глазного яблока – 1 случай и лучевой склеромаляции – 1 случай. В процентном отношении количество энуклеаций в КГ в 5 раз было статистически достоверно больше, чем в ОГ (по критерию  $\chi^2$ ,  $p = 0,029$ ). Анализ показал достоверно более высокие органосохраняющие возможности комбинированного лечения в ОГ, чем в КГ: при 3-летнем сроке наблюдения – 96% против 91%, при 5-летнем сроке наблюдения – 96% против 86%, при 10-летнем сроке наблюдения – 96% против 64% ( $p = 0,036$ ).

Генерализация процесса после проведенного комплекса органосохраняющего лечения в ОГ имела место у 2 (3%) пациентов. В КГ метастазы выявлены у 7 (9%) пациентов. Наблюдалась прямая слабая корреляционная связь по критерию Спирмена между количеством метастазов и исходным МДО МХ у пациентов КГ ( $r=0,283$ ,  $p<0,05$ ). Сравнительная оценка относительной частоты развития метастазов в ОГ и КГ показала отсутствие статистически значимых различий ( $p=0,228$ ). Трехлетняя выживаемость без метастазов в ОГ и КГ составила: 98 и 93%; 5-летняя выживаемость – 94 и 91% соответственно.

В целом общая эффективность лечения в ОГ и КГ составила 92 и 75% соответственно. Сравнительный анализ общей эффективности ОГ и КГ по критериям положительных и отрицательных результатов лечения МХ показал, что 3- и 5-летняя общая эффективность в ОГ достоверно более высокая по сравнению с КГ: 3-летняя – 94 и 84%, 5-летняя – 90 и 76% соответственно ( $p=0,0195$ ).

Анализ функциональных результатов в исследуемых группах после проведенного лечения выявил достоверно большее количество пациентов в процентном соотношении с МКОЗ от 0,1 до 1,0 в ОГ – 19 (32%), чем в КГ – 14 (19%) ( $\chi^2=4,45$ ,  $p=0,035$ ).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал высокую общую эффективность лечения (92%) «больших» МХ методом БТ с последующей ЭХ. В основном необходимость в выполнении ЭХ возникала в период развития поздних постлучевых осложнений БТ, большую часть которых составляли гемофтальм и отслойка сетчатки. Данные осложнения затрудняют офтальмоскопию глазного дна и не позволяют адекватно оценить эффективность БТ, что приводит к увеличению количества вторичных энуклеаций. После проведения ЭХ офтальмоскопический контроль за МХ был достигнут во всех случаях, что позволило принять адекватное решение в выборе дальнейшей тактики лечения. При отсутствии локальной эффективности или стабилизации МХ после БТ проведена ЭХ с удалением опухолевого очага без риска локальной диссеминации опухолевых клеток и имплантации их в места склеротомий, что достоверно снизило уровень выполнения вторичных энуклеаций. ЭХ позволяла эффективно бороться с постлучевыми осложнениями БТ без увеличения риска

развития рецидивов и метастазов МХ по сравнению с БТ без ЭХ. После проведения БТ «больших» МХ, ЭХ не приводила к существенному улучшению функциональных результатов, за счет выраженных постлучевых изменений сетчатки и зрительного нерва, стойко снижающих зрение. Однако БТ «больших» МХ с последующей ЭХ позволила сохранить остроту зрения  $\geq 0,1$  у достоверно большего числа пациентов, чем у пациентов с БТ без ЭХ.

На основании разработки технологии лечения «больших» МХ методом БТ с последующей ЭХ, определения риска интра- и послеоперационных осложнений метода и мер их профилактики, изучения результатов непосредственно ЭХ и результатов сравнительного анализа метода с БТ в качестве монотерапии, определены показания и противопоказания к применению разработанной технологии лечения.

Показания к применению ЭХ после БТ «больших» МХ: невозможность офтальмоскопического контроля за опухолью после ранее проведенной БТ по причине гемофтальма или сочетании гемофтальма с катарактой; субтотальная или тотальная отслойка сетчатки; единственный видящий глаз, пораженный МХ. Показаниями к эндовитреальному удалению МХ являются: отсутствие эффекта или стабилизация регрессии опухолевого очага после ранее проведенной БТ с высотой остаточной опухоли более 3 мм; наличие остаточного опухолевого очага с признаками плоскостного роста МХ или зоной опухоли, не подвергшейся облучению.

Противопоказания к применению ЭХ после БТ «больших» МХ: наличие признаков экстрасклерального роста МХ; распространение опухоли на радужку, цилиарное тело, ДЗН; наличие метастазов МХ; МДО МХ более 16,5 мм; нарушение свертывающей системы крови; тяжелое соматическое состояние больного; выраженные вторичные изменения глаза: старая Т-образная отслойка сетчатки, отслойка сосудистой оболочки, болящая глаукома, субатрофия глаза.

## **ВЫВОДЫ**

1. Ретроспективное исследование пациентов с «большой» меланомой хориоидеи, леченных брахитерапией с рутением-106, выявило прогрессию и

недостаточную регрессию опухоли у 44% пациентов, отслойку сетчатки – у 16%, гемофтальм – у 24%, что привело к необходимости дополнительного лечения в виде транспупиллярной термотерапии у 15% пациентов, повторной брахитерапии – у 16% и вторичной энуклеации – у 15% пациентов. Потребность в проведении эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи составила 48%.

2. Разработанная технология эндорезекции меланомы хориоидеи позволяет проводить удаление опухолевого очага в пределах «здоровых» тканей с максимальным их сохранением и минимальным количеством осложнений.

3. Эндовитреальная хирургия, в том числе с эндорезекцией опухоли, позволяет эффективно купировать основные осложнения брахитерапии – кровоизлияние в стекловидное тело в 100% случаев, отслойку сетчатки – в 90% случаев, недостаточную регрессию или продолженный рост меланомы хориоидеи – в 100% случаев.

4. При лечении «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с последующей эндовитреальной хирургией достоверно увеличивается возможность сохранения глаза при пятилетнем сроке наблюдения на 10% и при десятилетнем сроке наблюдения на 32% в сравнении с брахитерапией в качестве монотерапии.

5. Брахитерапия с рутением-106 и последующая эндовитреальная хирургия при лечении «больших» меланом хориоидеи позволяет достичь общей эффективности у 92%, сохранять остроту зрения  $\geq 0,1$  у 32% пациентов, при этом не вызывает диссеминации опухолевых клеток в витреальной полости и развития рецидивов, не увеличивает риск возникновения метастазов (пятилетняя выживаемость 94%) в сравнении с брахитерапией в качестве монотерапии (пятилетняя выживаемость 94%).

6. Разработаны показания и противопоказания к брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии при лечении «больших» меланом хориоидеи.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Данную методику целесообразно применять для лечения пациентов с МХ больших размеров, у которых после БТ возникли осложнения в виде кровоизлияния в ВП, отслойки сетчатки либо при прогрессии или недостаточной регрессии опухолевого очага.

2. При кровоизлиянии в ВП после БТ МХ эндовитреальное вмешательство следует проводить через 2-3 месяца после его возникновения в случае неэффективности консервативного лечения. Удаление остаточного опухолевого очага без признаков активности следует проводить через 1,5-2 года после ранее проведенной БТ.

3. Перед ЭХ после БТ МХ необходимо проводить предоперационную подготовку с проведением сосудоукрепляющей и гемостатической терапии, а также отменить прием пациентами антикоагулянтов и антиагрегантов за 1 неделю до операции.

4. В качестве анестезиологического обеспечения целесообразно проведение ретробульбарной анестезии с акинезией по Ван-Линту.

5. Перед проведением этапов непосредственно ЭХ необходим осмотр склеры и вортикозных вен в проекции основания опухоли на предмет экстрасклерального роста МХ, при выявлении которого необходимо выполнение энуклеации глаза.

6. Целесообразно проводить эндовитреальную операцию без ФЭК с имплантацией ИОЛ с целью снижения количества послеоперационных осложнений.

7. Установка портов в проекции основания МХ должна быть исключена. ЭХ после БТ «больших» МХ целесообразно проводить с использованием 25 G трехпортовой технологии и дополнительного эндоосветителя высокой интенсивности, установленного в проводник 29 G.

8. Проводить удаление опухолевого очага рекомендуется в среде ПФОС в пределах здоровой сосудистой оболочки и сетчатки с максимальным их сохранением. При нависании верхушки опухоли над ее основанием, особенно при парамакулярной локализации МХ, проведение удаления опухолевого очага

целесообразно под видеоэндоскопическим контролем для максимального сохранения макулярной зоны.

9. Материал ЭР в обязательном порядке необходимо отправлять на гистологическое исследование. Для сбора материала ЭР целесообразно использовать разработанный способ, что позволяет получать материал фракционно с быстрой отправкой его на гистологическое исследование без разгерметизации кассеты витреоретинального комбайна и остановки операции.

10. При выявлении во время ЭР МХ признаков ее активности: продолженный рост опухоли после БТ, границы опухолевого очага выходят за пределы зоны постлучевой хориоретинопатии, обильная васкуляризация МХ – необходимо выполнять дополнительную БТ.

11. Если во время операции сетчатая оболочка хорошо прилежит, то операцию целесообразно заканчивать тампонадой ВП газо-воздушной смесью C3F8. Если во время операции имеет место субтотальная отслойка сетчатки, а сформированная коллобома локализуется в нижней полусфере или планируется одномоментная БТ, то ВП следует тампонировать силиконовым маслом. При локализации коллобомы хориоидеи в верхней полусфере глазного яблока рекомендуется использовать силиконовое масло «Oxane1300» либо «Oxane 5700», при локализации в нижней полусфере – «Densiron 68».

12. Удаление силиконового масла целесообразно проводить в сроки 6-12 месяцев после первого этапа ЭХ и возможно его комбинирование с ФЭК с имплантацией ИОЛ.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яровой, А.А. Современные подходы к эндорезекции меланомы хориоидеи / А.А. Яровой, И.М. Горшков, **Е.Н. Коробов** // **Практическая медицина.** – 2017. – № 9 (110). – С. 272-275.
2. Яровой, А.А. Современные аспекты первичного эндовитреального удаления меланомы хориоидеи / А.А. Яровой, И.М. Горшков, **Е.Н. Коробов**, В.А. Яровая // **Злокачественные опухоли.** – 2017. – 7 (3s1). – С. 155.
3. **Коробов, Е.Н.** Эндорезекция меланомы хориоидеи средних и больших размеров после брахитерапии Ru-106 как альтернатива энуклеации глаза / Е.Н. Коробов, А.А. Яровой, И.М. Горшков, О.В. Голубева, С.С. Клеянкина // **Практическая медицина.** – 2018. – № 3 (114). – С. 93-97.



4. Яровой, А.А. О возможностях одновременно «радикального и щадящего» эндовитреального удаления меланомы хориоидеи / А.А. Яровой, И.М. Горшков, **Е.Н. Коробов**, В.А. Яровая // **Офтальмологические ведомости**. – 2018. – Т. 11. – № 3. – С. 57-62.
5. Яровая, В.А. Молекулярное тестирование увеальной меланомы / В.А. Яровая, А.А. Яровой, Б.Э. Малюгин, Л.В. Демидов, Л.В. Чудакова, В.В. Назарова, **Е.Н. Коробов**, А.Р. Зарецкий // **Злокачественные опухоли**. – 2018. – 8 (3s1). – С. 263.
6. Яровая, В.А. «Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи / В.А. Яровая, А.А. Яровой, Л.В. Демидов, В.В. Назарова, Б.Э. Малюгин, Л.В. Чудакова, А.М. Чочаева, **Е.Н. Коробов**, А.Р. Зарецкий // **Head and neck / голова и шея**. – 2019. – № 2. – С. 46-47.
7. Яровой, А.А. Лечение больших меланом хориоидеи методом брахитерапии с рутением-106 и витреоретинальной хирургии [электронный ресурс] / А.А. Яровой, И.М. Горшков, Л.В. Демидов, **Е.Н. Коробов**, В.А. Яровая // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29073> (дата обращения: 19.08.2019).
8. **Коробов, Е.Н.** Первичная эндорезекция меланомы хориоидеи: метаанализ публикаций / Е.Н. Коробов, А.А. Яровой, И.М. Горшков // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2017. – № 1. – С. 142-145.
9. **Коробов, Е.Н.** Способ радикального удаления меланомы хориоидеи при эндовитреальном вмешательстве / Е.Н. Коробов, А.А. Яровой, И.М. Горшков, В.А. Яровая // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2017. – №4. – С. 119-122.
10. Яровая, В.А. «Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи: за и против / В.А. Яровая, А.А. Яровой, А.Р. Зарецкий, Л.В. Демидов, В.В. Назарова, **Е.Н. Коробов** // **Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины: Научно-практ. конф.: Сб. науч. тр.** – Спб., 2017. – С. 94-96.
11. Яровой, А.А. Первые результаты сравнительного анализа эндорезекции и брахитерапии при лечении меланомы хориоидеи больших размеров / А.А. Яровой, И.М. Горшков, **Е.Н. Коробов**, В.А. Яровая, Р.А. Логинов // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2018. – № 1. – С. 445-447.
12. **Коробов, Е.Н.** Результаты эндорезекции меланомы хориоидеи после ранее проведенной брахитерапии и стереотаксической радиохирургии / Е.Н. Коробов, А.А. Яровой, И.М. Горшков, В.А. Яровая // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2018. – № 4. – С. 109-111.
13. Яровой, А.А. Эффективность вторичной эндорезекции меланомы хориоидеи после лучевой терапии / А.А. Яровой, И.М. Горшков, **Е.Н. Коробов**, В.А. Яровая, Р.А. Логинов // **Новые технологии в офтальмологии: Всерос. научно-практ. конф.: Сб. науч. тр.** – Казань, 2018. – С. 156-158.
14. Яровой, А.А. Эффективность эндовитреального вмешательства после брахитерапии больших меланом хориоидеи / А.А. Яровой, И.М. Горшков, **Е.Н. Коробов**, А.В. Шацких, В.А. Яровая, Р.А. Логинов // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2019. – № 3. – С. 226-229.

15. **Korobov, E.N.** Combined treatment of choroidal melanoma with brachytherapy and endoresection / E.N. Korobov, I.M. Gorshkov, V.A. Yarovaya, A.A. Yarovoy // 53<sup>rd</sup> OOG Spring Meeting and EuRTB Meeting: Abstract book. – Siena, 2018. – P. 97.

16. Yarovaya, V.A. Comprehensive genetic testing of uveal melanoma in eye-sparing treatment / V.A. Yarovaya, A.A. Yarovoy, A.R. Zaretsky, L.V. Demidov, V.V. Nazarova, **E.N. Korobov** // 53<sup>rd</sup> OOG Spring Meeting and EuRTB Meeting: Abstract book. – Siena, 2018. – P. 63.

17. Yarovaya, V.A. Prognostic biopsy of choroidal melanoma: results and genetic findings / V.A. Yarovaya, A.A. Yarovoy, A.R. Zaretsky, L.V. Demidov, V.V. Nazarova, L.V. Chudakova, **E.N. Korobov** // WOC: Abstract book. – Barcelona, 2018.

18. Yarovoy, A. What will be with an eye after Ru-106 irradiation with a scleral dose over 5000Gy? / A. Yarovoy, A. Shatskikh, V. Yarovaya, E. Korobov, R. Loginov // ISOO: Abstract book. – Los Angeles, 2019.

19. Yarovaya, V. Cytogenetic and Molecular genetic prognostic classifications of uveal melanoma: do they match? / V. Yarovaya, A. Yarovoy, A. Zaretsky, L. Chudakova, B. Malyugin, **E. Korobov** // ISOO: Abstract book. – Los Angeles, 2019.

20. **Korobov, E.N.** Combined treatment of choroidal melanoma with brachytherapy and endoresection / E.N. Korobov, I.M. Gorshkov, V.A. Yarovaya, A.A. Yarovoy // 55<sup>th</sup> OOG Spring Meeting: Abstract book. – London, 2019.

#### Патенты РФ по теме диссертации

1. Лыскин П.В., Згоба М.И., **Коробов Е.Н.** Способ полной газовой тампонады витреальной полости. Патент РФ № 2635452. Оpubл. 13.11.2017 (Приоритет от 26.01.2017).

2. Яровой А.А., Горшков И.М., **Коробов Е.Н.**, Яровая В.А. Способ эндовитреального удаления меланомы хориоидеи. Патент РФ № 2653271. Оpubл. 07.05.2018 (Приоритет от 29.03.2017).

3. Яровой А.А., Горшков И.М., **Коробов Е.Н.**, Яровая В.А. Способ эндовитреального удаления парамакулярной меланомы хориоидеи грибовидной формы (варианты). Патент РФ № 2662421. Оpubл. 25.07.2018 (Приоритет от 05.10.2017).

4. Яровой А.А., Горшков И.М., **Коробов Е.Н.**, Яровая В.А. Фильтр для сбора биологического материала при эндовитреальных операциях. Патент РФ № 2669859. Оpubл. 16.10.2018 (Приоритет от 18.01.2018).

5. Яровой А.А., Горшков И.М., **Коробов Е.Н.**, Яровая В.А. Способ эндовитреального удаления меланомы хориоидеи с профилактикой метастазирования и тромбоземболии. Патент РФ № 2688966. Оpubл. 23.05.2019 (Приоритет от 28.06.2018).

## БИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Коробов Егор Николаевич, 1991 года рождения. В 2014 г. с отличием окончил ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». С 2014 по 2016 гг. проходил обучение в клинической ординатуре по специальности «Офтальмология» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. С 2016 по 2019 гг. проходил обучение в очной аспирантуре по специальности «Глазные болезни» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Автор 20 научных работ, из них 7 – в журналах, рецензируемых ВАК РФ, в том числе 6 – в зарубежной печати, 5 патентов РФ на изобретение. Призер XII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2017), XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018), XXII Российского онкологического конгресса (Москва, 2018).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗН – атрофия зрительного нерва	МХ – меланома хориоидеи
БТ – брахитерапия	ОГ – основная группа
БТ+ЭХ – брахитерапия с последующей эндовитреальной хирургией без эндорезекции	ПФОС – перфторорганическое соединение
БТ+ЭХ+ЭР – брахитерапия с последующей эндовитреальной хирургией с эндорезекцией	СЗФ8 – офтальмологический газ перфторпропан
ВП – витреальная полость	ТТТ – транспупиллярная термотерапия
ДЗН – диск зрительного нерва	УБМ – ультразвуковая биомикроскопия
ИОЛ – интраокулярная линза	УЗИ – ультразвуковое исследование
КГ – контрольная группа	ФЭК – факоэмульсификация катаракты
МДО – максимальный диаметр основания	ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва
МКОЗ – максимально корригированная острота зрения	ЭХ – эндовитреальная хирургия
	ЭЛК – эндолазеркоагуляция
	ЭР – эндорезекция