

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Яровой Андрей Александрович

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Демидов Лев Вадимович

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эпидемиология меланомы хориоидеи.....	13
1.2 Методы лечения меланомы хориоидеи	14
1.3 Сложности в выборе метода лечения «больших» меланом хориоидеи.....	16
1.4 Лечение «больших» меланом хориоидеи методом брахитерапии с рутением-106.....	19
1.5 Эндовитреальная хирургия после лучевой терапии меланомы хориоидеи.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	34
2.1 Общая характеристика материала клинических исследований.....	34
2.2 Методы обследования пациентов.....	35
2.3 Оборудование и инструментарий для проведения эндовитреальной хирургии.....	38
2.4 Методы статистического анализа результатов исследования.....	40
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С «БОЛЬШОЙ» МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ, ЛЕЧЕННЫХ БРАХИТЕРАПИЕЙ С РУТЕНИЕМ-106.....	41
3.1 Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 без дополнительного лечения.....	41
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭНДОРЕЗЕКЦИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ.....	47
4.1 Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией.....	48
4.2 Стандартизация пациентов в группах.....	53
4.3 Предоперационная подготовка пациентов и интраоперационное анестезиологическое пособие.....	55

4.4 Хирургическая техника эндорезекции меланомы хориоидеи.....	57
4.5 Результаты гистологического исследования материала эндорезекции.....	68
4.5.1 Общая характеристика материала гистологических исследований... ..	68
4.5.2 Подготовка материала эндорезекции меланомы хориоидеи для гистологического исследования.....	69
4.5.3 Гистологическая проводка материала эндорезекции.....	71
4.5.4 Результаты морфологического исследования материала эндорезекции.....	71
4.6 Критерии оценки эффективности лечения.....	79
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ, ПРОЛЕЧЕННЫХ БРАХИТЕРАПИЕЙ С РУТЕНИЕМ-106.....	82
5.1 Результаты непосредственно эндовитреальной хирургии у пациентов с «большой» меланомой хориоидеи после брахитерапии.....	82
5.1.1 Течение послеоперационного периода.....	82
5.1.1.1 Течение раннего послеоперационного периода.....	82
5.1.1.2 Течение позднего послеоперационного периода.....	86
5.1.2 Местная эффективность эндовитреальной хирургии.....	89
5.1.3 Анализ осложнений эндовитреальной хирургии.....	97
5.1.3.1 Ранние послеоперационные осложнения.....	97
5.1.3.2 Поздние послеоперационные осложнения.....	100
5.1.4 Анализ отдаленных результатов эндовитреальной хирургии.....	107
5.1.4.1 Энуклеации.....	107
5.1.4.2 Метастазы и выживаемость.....	110
5.1.4.3 Общая эффективность.....	114
5.1.5 Функциональные результаты эндовитреальной хирургии.....	116
5.2 Сравнительный анализ результатов лечения «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией и брахитерапией как монотерапией.....	119
5.2.1 Локальная эффективность.....	120

5.2.2 Результаты сравнительного анализа осложнений.....	123
5.2.3 Результаты сравнительного анализа по продолженному росту меланомы хориоидеи.....	128
5.2.4 Сохранение глаза.....	131
5.2.5 Метастазы и выживаемость.....	134
5.2.6 Результаты сравнительного анализа общей эффективности.....	137
5.2.7 Сравнительный анализ функциональных результатов.....	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	145
ВЫВОДЫ.....	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи (МХ) – злокачественная внутриглазная опухоль собственно сосудистой оболочки глаза меланоцитарного происхождения. МХ составляет у взрослых около 85% случаев внутриглазных опухолей (Shields C.L. et al, 2009), характеризуется прогрессирующим течением с чрезвычайно серьезным прогнозом в плане сохранения жизни пациента, риском потери глаза как органа и зрения.

Основной тенденцией современного лечения МХ является не только сохранение жизни пациента, сохранение глаза с косметической целью, но и сохранение зрительных функций как основного фактора, определяющего качество жизни (Lee P.P., 1997). В качестве органосохраняющего лечения МХ используются транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия (БТ), протонотерапия (ПТ), стереотаксическая радиохирургия, локальное хирургическое удаление опухоли. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения МХ является БТ, позволяющая достичь не только регрессии опухоли, но и сохранить глаз как косметический орган, а в ряде случаев и сохранить зрение (Яровой А.А., 2012; Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), 2004).

БТ с Ru-106 в лечении МХ имеет ограничения в показаниях, основным из которых является высота опухоли до 5,5-6 мм (Бровкина А.Ф., 2005; Чесалин И.П., 2016; Heindl L.M. et al, 2007). При БТ МХ частота и количество осложнений увеличиваются по мере увеличения высоты опухоли. К основным постлучевыми осложнениям БТ относятся оптическая нейропатия, лучевая ретинопатия, экссудативная макулопатия, серозная отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома, гемофтальм, катаракта, которые увеличивают риск вторичной энуклеации (Хиониди Я.Н., 2013; Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 2007; Finger P., 2012; Groenewald C., 2013; Sago M.S., 2014).

Учитывая вышеперечисленное, вопрос о возможности проведения органосохраняющего и функциональносберегающего лечения «больших» МХ с высотой опухолевого очага от 6 мм до 10 мм остается открытым. Большинство

офтальмологов, как в России, так и за рубежом в таких ситуациях считают показанной энуклеацию глаза. В качестве альтернативы энуклеации может быть проведена БТ большими дозами, как наиболее безопасный метод лечения в плане локальных рецидивов и метастазов (Яровой А.А., 2010; Kaiserman I., 2002; Naseripour M. et al., 2016). Однако после БТ МХ большими дозами могут возникать вышеописанные осложнения, для лечения которых необходимо прибегать к хирургическим методам лечения, в частности к витреоретинальной хирургии (Seibel I., 2015; McCannel T.A., 2016; Cho Y., 2018). Принимая во внимание, что после БТ «больших» МХ в значительном числе случаев наблюдается частичная регрессия опухоли или стабилизация процесса (Чесалин И.П., 2016), а остаточная опухоль несет в себе риск продолженного роста и метастазирования, необходимо проведение дополнительного лечения по разрушению этого очага с помощью дополнительной лучевой терапии и/или локального хирургического удаления опухоли. Однако проведение повторного лучевого лечения МХ больших размеров в случаях частичной регрессии опухоли или стабилизации процесса закономерно ведет к снижению функционального исхода лечения, особенно при юкстапапиллярной (ЮП) и парамакулярной (ПМ) локализации опухоли, и резко увеличивает количество постлучевых осложнений, которые увеличивают риск вторичной энуклеации. Поэтому для борьбы с остаточной опухолью в качестве альтернативы энуклеации может быть выполнено хирургическое удаление опухоли (Синявский О.А., 2016; Яровой А.А., 2017; Vechrakis N.E, 2009; Biewald E., 2016).

На сегодняшний день остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся техники проведения данного вмешательства, современного инструментального обеспечения, в том числе выбора оптимального калибра инструментов, использования вспомогательных материалов, в частности перфторорганических соединений (ПФОС), а также мер профилактики и борьбы с интраоперационными осложнениями, такими как кровотечение из ткани опухоли (Шишкин М.М., 2014; Garcia-Agumi J., 2000), риска перфорации склеры, диссеминации опухолевых клеток в полости глаза и через участки склеротомий (Joussen A.M., 2014; Wong D.,

2015). Не освещен вопрос возможности полного удаления опухоли в пределах «здоровых» тканей из-за отсутствия точных способов интраоперационной локализации границ ложа опухоли и полноты ее удаления. Кроме вышеперечисленного, остаются нерешенными вопросы, касающиеся интраоперационного и послеоперационного медикаментозного сопровождения, необходимости и особенностей дополнительных видов хирургических вмешательств (факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, удаление силикона) и сроках их проведения. В проанализированной литературе нет четкого представления о показаниях и противопоказаниях для проведения эндовитреального удаления опухоли. Отсутствие ясности в показаниях к эндорезекции (ЭР) МХ может приводить к неадекватному применению метода, нерадикальному удалению опухоли, к локальной и системной диссеминации опухолевых клеток, снижению функциональных результатов (Joussen A.M., 2015; Damato V.E., 2015). Не вполне ясен вопрос комбинирования ЭР МХ с БТ, а именно особенности использования адъювантного облучения ложа опухоли и его целесообразность после ЭР ранее облученной МХ. Отечественные работы по ЭР МХ содержат недостаточное количество клинических случаев для достоверных выводов. Таким образом, проведение исследования, направленного на развитие метода БТ с последующей эндовитреальной хирургией (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.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **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 практику

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

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на еженедельных научно-практических конференциях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ (Москва, 2018, 2019), 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).

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 диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология меланомы хориоидеи

Меланома хориоидеи (МХ) - злокачественная внутриглазная опухоль собственно сосудистой оболочки глаза, развивающаяся из меланоцитов и характеризующаяся прогрессирующим течением процесса с чрезвычайно серьезным прогнозом в плане сохранения жизни пациента, риском потери глаза как органа и зрения [4, 9, 19, 20, 24].

Среди меланомы глаза и его придаточного аппарата 93% приходится на увеальную меланому, 5% - на конъюнктиву и 2% - на другие структуры придаточного аппарата глаза [4, 53, 192, 205]. В большинстве случаев увеальной меланомы встречается МХ, на ее долю приходится порядка 85-90% случаев [4, 177].

Заболеваемость МХ в мире насчитывает в последнее время 1-10 случаев на 1 млн населения в год. В Америке частота встречаемости МХ составляет 5,1 чел. на 1 млн. взрослого населения в год [192], в Европе – 1,3-8,6 чел. на 1 млн. населения в год [205], в Азии и Африке – 0,2-0,3 чел. на 1 млн. населения в год [113, 147], в России – 6,23-8 чел. на 1 млн. населения в год [7, 10, 19]. Чаще всего МХ встречается у людей более старших возрастных групп. Средний возраст пациентов, страдающих МХ составляет 59-62 года [28, 30, 177, 192]. С возрастом встречаемость МХ прогрессивно растет, достигая пика в 70 лет, после указанного возраста частота встречаемости примерно одинаковая [28, 107, 188, 192, 200, 205]. В последнее время наблюдается тенденция в плане «омоложения» опухоли, так как все чаще встречаются случаи поражения лиц трудоспособного возраста и подростков [9, 182]. У детей МХ встречается редко, а врожденная МХ встречается крайне редко [182, 187, 188]. Все выше перечисленное определяет социальную значимость данного заболевания [4, 13, 15, 16, 21].

Существуют факторы риска развития МХ, которые можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы риска подразумевают под собой те факторы, которые оказывают влияние на восприимчивость организма к

ультрафиолету. К ним относятся: светлый цвет волос и кожи, светлый цвет радужки, неспособность загорать [207], наличие окулодермального меланоцитоза [172, 189], наличие невуса хориоидеи, невуса радужки [32, 97, 152, 153, 173, 175, 181, 186, 208], наличие мутации ВАР-1 – ядерного белка, кодируемого геном-супрессором опухоли, расположенном на хромосоме 3p21 [50, 94]. К внешним факторам риска развития МХ относятся длительное воздействие солнечного света и искусственных источников ультрафиолета [78, 86, 91, 101, 164, 169].

Выделяют прогностически неблагоприятные факторы МХ в плане развития метастатической болезни. К клиническим факторам относят: пожилой возраст, мужской пол, большой диаметр основания опухоли, увеличение толщины опухоли, распространение опухоли на цилиарное тело, диффузную конфигурацию опухоли, наличие глазного или окулодермального меланоцитоза, экстраокулярный рост опухоли. К гистопатологическим факторам относят: эпителиоидный тип опухолевых клеток, высокую митотическую активность РС-10 / Ki-67, высокие значения среднего диаметра 10 крупнейших ядрышек, высокую микрососудистую плотность, микрососудистые петли и узоры, инфильтрацию опухоли лимфоцитами и макрофагами, высокую экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора-роста 1, высокую экспрессию HLA I, II. К цитогенетическим факторам относят: моносомию 3 пары хромосом, трипликацию или моносомию 8 пары хромосом, потерю короткого плеча 1 и 6 хромосомы. Факторы транскрипции представлены выраженной экспрессией генов 2 класса [76, 77, 80, 106, 123, 142, 171, 174, 180, 214].

1.2. Методы лечения меланомы хориоидеи

Важным аспектом является выбор метода лечения МХ, который определяется расположением, размерами, типом опухоли, функциональными показателями глаза и общим состоянием пациента [183, 192].

В связи с поздней обращаемостью пациентов, низким уровнем научного и технологического развития, наличия слаборазвитой самой офтальмологической

службы, до 1960-х гг. основным методом лечения МХ была энуклеация глаза [183, 184, 211].

С 1970-х гг. за счет появления новых методов диагностики опухолей, развития научно-технического прогресса, улучшения офтальмологической службы стали развиваться органосохраняющие методы лечения МХ. В эти годы стала наблюдаться тенденция не только предотвратить метастазирование МХ, но и сохранить глаз как орган. Начали разрабатываться такие альтернативные энуклеации методы лечения, как лазеркоагуляция [144], брахитерапия (БТ) [2, 20, 24, 35, 38, 46, 71, 81, 93, 125, 126, 148, 160, 170, 178], протонотерапия (ПТ) [75, 88, 89, 210], транспупиллярная термотерапия (ТТТ) [23, 24, 26, 87, 102, 115, 143, 179, 190], стереотаксическая радиохирurgia с помощью аппарата «Гамма-нож» [1, 6, 83, 104, 116, 133, 195, 201, 209, 213] и хирургическое удаление опухоли [63, 68, 114, 117, 118, 150, 151, 183, 185, 204], которые эффективно используются в современном лечении МХ.

Наибольшую распространенность среди перечисленных выше органосохраняющих методов лечения МХ получила БТ, в частности с Ru-106+Rh-106 [24, 40, 125, 148, 158], в связи с высокой эффективностью, в том числе функциональной, а также с наибольшей доступностью данного метода лечения.

На сегодняшний день БТ зарекомендовала себя как эффективный локальный метод лечения и является «золотым стандартом» среди существующих органосохраняющих методов лечения МХ, о чем свидетельствуют публикации отечественных и зарубежных ученых [14, 24, 121, 154, 206]. При этом уровень метастазирования и специфической выживаемости пациентов схож с другими методами лечения МХ [120, 130, 177]. Вместе с тем использование БТ до сих пор сопряжено с рядом нерешенных проблем, которые требуют дальнейшего разрешения. По-прежнему не существует однозначных показаний к данному методу лечения МХ. Возможно, это связано с большим количеством различных клинических проявлений данной опухоли, обусловленных локализацией, размерами, типом патогистологического строения, степенью васкуляризации МХ, а также отсутствием стандартизированных подходов к лечению, оценки

результатов лечения МХ и четких протоколов ведения пациентов в послеоперационном периоде [40, 159, 168].

Технически БТ можно использовать при МХ любой локализации. При юкстапапиллярном (ЮП) расположении опухоли эффективность БТ существенно снижается, увеличивается количество послеоперационных осложнений [2, 24, 71, 126, 136, 145], а при перипапиллярной локализации, когда опухоль располагается на поверхности зрительного нерва или прорастает в него, единственным методом лечения МХ, даже малых, остается энуклеация.

Одним из наиболее важных ограничивающих факторов использования БТ являются размеры опухолевого очага. I-125 офтальмоапликаторы (ОА) являются источниками γ -излучения, проникающая способность которого в ткани глаза составляет до 10 мм [58, 194], и позволяют облучать опухоли до указанной высоты [93, 178]. Рутениевые ОА являются источниками β -излучения. Учитывая проникающую способность β -излучения в биологические ткани до 6 мм, показаниями к БТ с Ru-106 считаются МХ с высотой до 6 мм, а по некоторым данным даже до 5 мм, и протяженностью основания опухоли до 15-16 мм [4, 5, 20, 48, 126, 194]. Поэтому большинство исследований БТ с Ru-106 посвящены данной категории опухолей и имеют наиболее изученные результаты лечения МХ высотой до 5-6 мм.

1.3. Сложности в выборе метода лечения «больших» меланом хориоидеи

В лечении МХ высотой до 5-6 мм, несмотря на разнообразие методов, имеется некоторая определенность с выбором оптимального подхода, что нельзя сказать о лечении опухолей с высотой от 6 мм до 10 мм («большие» МХ) – вопрос остается открытым до сегодняшнего дня. По-прежнему, не существует единого мнения в выборе метода лечения МХ таких размеров.

Так как в литературе имеются данные о возрастающем риске метастазирования МХ по мере увеличения ее размеров (в частности проминенции) [61, 123, 177, 178], ряд офтальмоонкологов при «больших» МХ считают нецелесообразным использование органосохраняющих методов лечения

и даже жизнеугрожающими, и рекомендуют в таких случаях энуклеацию глаза [4, 5, 20, 100]. Но многие пациенты с «большой» МХ отказываются от данного вида лечения, особенно при наличии единственного видящего глаза. По опросам пациентов, перенесших энуклеацию, данный метод лечения ухудшает качество их жизни [7, 11, 44, 134]. Принимая во внимание вышеперечисленное, несоответствие энуклеации современным тенденциям лечения МХ, невозможность ее предотвратить метастазирование опухоли [57, 212], остается открытым вопрос выбора метода лечения МХ с высотой более 6 мм. В литературе имеются работы, где в качестве попытки сохранения глаза при лечении «больших» МХ используются методы наружного облучения такие как ПТ и стереотаксическая радиохирургия [67, 107, 195, 209]. Данные виды облучения позволяют проводить лечение опухолей даже самых больших размеров за счет того, что происходит концентрация дозы непосредственно на сам опухолевый очаг. ПТ является одним из наиболее эффективных методов наружного облучения МХ с хорошими показателями локального контроля опухоли до 90-97% [39, 88, 89, 139] и сохранением глаза до 57-98% [39, 89, 139, 146]. Пятилетний уровень специфической выживаемости пациентов после ПТ составляет – 70-86%, десятилетний – 60,7-67,6% [27, 39, 139, 146]. После стереотаксической радиохирургии уровень локального контроля опухоли, энуклеации и выживаемости пациентов аналогичен другим методам наружного облучения МХ, в частности ПТ [107, 195, 209]. Несмотря на относительно неплохие показатели эффективности лечения МХ с помощью методов наружного облучения, они имеют ограничения для их использования. Оба описанных выше метода наружного облучения требуют хирургического вмешательства для иммобилизации глазного яблока с целью рентген-локализации опухолевого очага. Для ПТ МХ требуется проведение порядка 5 ежедневных сеансов, что вносит погрешность в точность облучаемой зоны. Данные методы лечения требуют дорогостоящего оборудования со сложным программным обеспечением, для работы с которым требуется большой штат специалистов разного профиля. Как и другие лучевые методы лечения МХ, ПТ и стереотаксическая радиохирургия

имеют постлучевые осложнения, степень выраженности которых напрямую коррелирует с размерами опухолевого очага, что существенно снижает функциональный результат лечения. При экваториальной локализации опухоли облучению могут подвергаться цилиарное тело, радужка, хрусталик, роговица, конъюнктура и даже слезная железа при плохой иммобилизации глазного яблока. Это приводит к развитию таких серьезных осложнений, как неоваскулярная глаукома в 30-40% [89, 139, 146], которая является одной из основных причин вторичной энуклеации [75, 89, 139, 146]. Другими частыми осложнениями ПТ и стереотаксической радиохирургии являются ретинопатия, макулопатия, оптическая нейропатия, катаракта, интравитреальные и интраретинальные кровоизлияния, иридоциклит, кератит, синдром сухого глаза, отслойка сетчатки [107, 139, 146, 195, 209]. По данным литературы острота зрения 0,1 и выше после лечения МХ наружными методами облучения наблюдается у 8,7-34% пациентов [107, 139, 146, 195, 209].

Также в литературе имеются работы, где в качестве попытки сохранения глаза при лечении «больших» МХ, используются методы локального хирургического удаления опухолевого очага. Существуют два варианта локального хирургического удаления опухоли: трансклеральная резекция или так называемая «блокэксцизия» (склерувеоэктомия) [33, 60, 68, 70, 98, 150, 185] и трансклеральная резекция или «эндорезекция» (ЭР) [18, 85, 117, 197, 204]. Склерувеоэктомия является технически сложной методикой и сопряжена с рядом сложностей. Методика требует выполнения данной операции в условиях медикаментозного сна и общей гипотонии на протяжении нескольких часов [68], что может увеличивать риск тромбоэмболии легочной артерии. Частыми осложнениями после трансклеральной резекции являются гемофтальм и отслойка сетчатки [36, 37, 70, 92], для борьбы с которыми необходимо выполнение эндовитреальной хирургии (ЭХ). Еще одним отрицательным моментом склерувеоэктомии является частое удаление МХ по тканям, содержащим опухолевые клетки, с развитием продолженного роста [70, 185].

Также блокэксцизия МХ, в основном, применяется при локализации опухолевого очага от крайней периферии до экватора.

Для лечения МХ, расположенных в заднем полюсе глаза, применяют «резекцию *ab interno*» [149] или ЭР – наиболее употребляемый на сегодняшний день термин, который ввел В. Damato для определения удаления внутриглазной опухоли с помощью витреотома [64]. Она была впервые предложена в 1983 году Л.Ф. Линником, в качестве экспериментальной модели интраокулярного удаления опухолей сосудистой оболочки глаза [12]. В 1986 году G. Reuman и S. Cohen провели внутриглазное удаление МХ на человеческих глазах, с локализацией опухоли на расстоянии 1-2 диаметров диска зрительного нерва от его края [149]. Данный метод используется крайне редко по причине сложностей хирургической техники, интра- и послеоперационных осложнений, риска локальной и системной диссеминации опухолевых клеток [66, 74, 95, 137, 157, 162].

Указанные недостатки описанных выше методов лечения «больших» МХ сдерживают их широкое распространение, а учитывая значительное количество пациентов с МХ высотой более 6 мм [20, 24, 105, 119], приходится расширять показания для применения БТ с Ru-106.

1.4. Лечение «больших» меланом хориоидеи методом брахитерапии с рутением-106

В мировой литературе имеется единичное количество статей, посвященных БТ с Ru-106 для лечения «больших» МХ, некоторые авторы используют комбинированные методы лечения МХ БТ с Ru-106 и ТТТ [24, 40, 105, 119, 140, 176].

При БТ МХ частота и количество осложнений увеличиваются по мере увеличения высоты опухоли в основном из-за необходимости увеличения дозы облучения. К основным постлучевым осложнениям БТ относятся оптическая нейропатия (7-23%) [81, 126, 160, 178], лучевая ретинопатия (40-87%) [81, 159, 160, 178], экссудативная макулопатия (15-78%) [81, 159, 160, 178, 196], серозная отслойка сетчатки и сосудистой оболочки (1,5-40%) [42, 90, 125, 196],

неоваскулярная глаукома (6-43%) [125, 128, 160, 178, 196], гемофтальм (3,2-29%) [125, 140, 178], катаракта (9-57%) [41, 58, 59, 159, 178], склеромаляция (7%) [178]. Также к числу осложнений БТ «больших» МХ следует отнести продолженный рост, отсутствие ответа опухоли или стабилизация процесса после проведенного облучения, так называемый «отрицательный результат местной эффективности» БТ (8-53%) [2, 4, 20, 24, 105, 119, 140, 198].

Наиболее значимыми осложнениями БТ являются неоваскулярная глаукома, отслойка сетчатки с риском развития субатрофии/атрофии глазного яблока, которые являются основными факторами риска вторичной энуклеации [40, 140, 159]. Немаловажными осложнениями БТ являются кровоизлияние в витреальную полость (ВП) и катаракта, которые затрудняют визуализацию глазного дна и не позволяют проводить адекватную оценку локальной эффективности БТ. Большинство специалистов в такой ситуации дают оценку лечения по данным В-сканирования, однако при продолженном плоскостном росте опухоли данный метод может иметь низкую информативность. При катаракте, а особенно при гемофтальме придерживаются тактики консервативного лечения с переходом на вторичную энуклеацию при отсутствии положительного эффекта. В литературе практически в каждой статье по БТ МХ описаны всевозможные осложнения данного метода, но имеется единичное количество статей, посвященных способам их лечения.

1.5. Эндовитреальная хирургия после лучевой терапии меланомы хориоидеи

Учитывая, что после БТ «больших» МХ достаточно часто не удается достигнуть положительной локальной эффективности, развиваются такие осложнения, как кровоизлияние в ВП и отслойка сетчатки, а консервативные методы лечения имеют при этом низкую эффективность, были приняты попытки проведения ЭХ для уменьшения количества вторичных энуклеаций. Объем ЭХ после ранее проведенного лечения может быть разный – с удалением или без удаления остаточного опухолевого очага.

Количество статей по данной проблеме представлено небольшим числом, в большей части из которых описаны случаи ЭР МХ после ранее проведенного лечения (ПТ, стереотаксическое облучение, БТ, транссклеральная термотерапия) [1, 17, 22, 34, 43, 52, 98, 165, 166]. ЭХ после ранее проведенного лечения МХ без удаления опухолевого очага посвящено единичное количество статей в зарубежной литературе [31, 42, 55, 56, 82, 96, 127, 129, 167, 193, 199], а в отечественной – таких данных нет. Основными сдерживающими факторами проведения ЭХ с удалением или без удаления МХ, в том числе и леченой МХ, являются опасения повышения метастазирования МХ, диссеминации опухолевых клеток в ВП [66, 74, 95, 137] с развитием новых очагов и имплантацией клеток в местах установки инструментов [162].

На сегодняшний день не определены четкие показания к ЭХ после ранее проведенного лечения. Из описанных в литературе статей, у разных авторов свое понимание подхода к ЭХ, несмотря на то, что все они направлены на устранение и/или предотвращение осложнений или неэффективности ранее проведенного лечения. W.J. Foster с соавт. представили результаты pars plana витрэктомии у 9 пациентов с МХ после БТ (7 пациентов) и ТТТ (2 пациента) по причине гемофтальма (5 пациентов), макулярного отека (2 пациента), макулярного разрыва (1 пациент) и регматогенной отслойки сетчатки (1 пациент) [82]. A.S. Bansal с соавт. [31] продемонстрировали, что витрэктомия может быть использована после БТ у пациентов с МХ. Основным показанием к витрэктомии было кровоизлияние в стекловидное тело после облучения. M. Lonngi с соавт. [127] также показали на 102 облученных глазах после БТ с I-125, что витрэктомия можно успешно применять для лечения плохо рассасывающегося кровоизлияния в стекловидное тело или отслоения сетчатки. G. Veukin с соавт. [42] описали эффективность микроинвазивной витрэктомии с тампонадой ВП силиконовым маслом при лечении тракционной и тракционно-регматогенной отслойки сетчатки у 7 пациентов после БТ. Они сообщили, что во всех случаях сетчатая оболочка прилежала, и у нескольких пациентов была улучшена острота зрения при сроке наблюдения 18,4 месяцев после витрэктомии. S. Oliver с соавт. провели

экспериментальное исследование, в котором предлагали выполнять ЭХ с тампонадой ВП силиконовым маслом при БТ с целью снизить лучевую нагрузку на непораженные МХ структуры глаза и таким образом уменьшить количество постлучевых осложнений, примерно на 50% [141]. S.N. Chia с соавт. провели ЭХ на 16 глазах после БТ. Основными показаниями к витрэктомии в их исследовании были рецидивирующее кровоизлияние в ВП (63%), отслойка сетчатки (31%), одновременное кровоизлияние в ВП с отслойкой сетчатки (6%) [55]. Некоторые авторы для снижения риска развития неоваскулярной глаукомы после ранее проведенного облучения МХ предлагали проводить ЭХ с ЭР опухолевого очага [52, 79]. Другие исследователи с целью снижения лучевой нагрузки на «здоровые» ткани глаза при лечении МХ больших размеров предлагали через несколько дней - недель после предшествующего облучения (ПТ, стереотаксическое облучение, БТ) проводить ЭХ с удалением опухолевого очага [1, 17, 22, 34, 36, 163, 165]. Есть исследования, в которых ЭХ МХ проводили в отдаленные сроки после ранее проведенного лечения МХ по причине слабой регрессии опухоли с целью уменьшить проявления так называемого «токсического синдрома опухоли» [25, 132, 166]. В описанных выше исследованиях данных о противопоказаниях к ЭХ нет. Учитывая небольшое количество исследований, посвященных ЭХ после БТ МХ, остается актуальным вопрос об определении точных показаний и противопоказаний к проведению ЭХ с удалением или без удаления опухолевого очага после БТ МХ.

Остается нерешенным вопрос в определении сроков проведения ЭХ после одного из первичных лучевых методов лечения МХ (БТ, ПТ, стереотаксическое облучение), особенно это касается ЭР МХ. Как уже было описано выше одни авторы предлагали проводить ЭХ без удаления МХ одновременно с лучевыми методами лечения [131, 141], другие выполняли ЭР опухоли в течение нескольких дней [1, 17, 22, 36, 163, 165] или месяцев [25, 132, 166] после первичного лечения МХ. По данным ряда публикаций ЭХ без ЭР опухоли проводили в разные сроки после БТ в период развития постлучевых осложнений [25, 42, 55, 82]. Также нет данных о сроках проведения ЭХ после развития постлучевого осложнения, а

именно стоит ли проводить какое-либо консервативное лечение с последующим переходом к ЭХ или стоит сразу выполнять ЭХ после выявления осложнений ранее проведенного лечения МХ.

Принимая во внимание, что после БТ «больших» МХ в значительном числе случаев наблюдается частичная регрессия опухоли или стабилизация процесса, а остаточная опухоль несет в себе риск продолженного роста и метастазирования, необходимо проведение дополнительного лечения по разрушению этого очага с помощью лучевой терапии или локального хирургического удаления опухоли. Однако проведение повторного лучевого лечения МХ больших размеров в случаях частичной регрессии опухоли или стабилизации процесса закономерно ведет к снижению функционального исхода лечения, особенно при ЮП и парамакулярной (ПМ) локализации опухоли, и резко увеличивает количество постлучевых осложнений. Поэтому для борьбы с остаточной опухолью в качестве альтернативы энуклеации может быть выполнена ЭХ с ЭР облученной ранее опухоли [33, 79, 132, 166]. Но в то же время не определены точные размеры остаточной МХ, при которых следует проводить ЭР опухолевого очага, а при которых проводить ЭХ без удаления остаточной опухоли. Особенно это актуально при наличии остаточной МХ с гемофтальмом и/или отслойкой сетчатки. Так, A.S. Vansal с соавт. [31] выполняли витрэктомию по причине кровоизлияния в стекловидное тело после облучения МХ с средней высотой опухоли перед витрэктомией – 3 мм. Veuykin с соавт. [42] проводили микроинвазивную витрэктомию при лечении тракционной и тракционно-регретогенной отслойки сетчатки у пациентов после БТ с высотой остаточной опухоли после БТ от 2 мм до 5,3 мм. В то же время Т.А. McCannel проводила ЭР МХ после БТ в сроки от 13 до 62 месяцев с высотой остаточной опухоли от 2,0 до 8,9 мм [132]. S.N. Chia с соавт. [55] описывали, что у пациентов после БТ МХ в сроки до 6 месяцев проводили ЭХ по поводу отслойки сетчатки и гемофтальма со средней высотой остаточной опухоли 6,8 мм, а в сроки более 6 месяцев после БТ – со средней высотой остаточной опухоли 4,4 мм. I. Seibel с соавт. [166] выполняли ЭР после ПТ у пациентов с остаточной МХ высотой более 7 мм,

однако в тех случаях, когда невозможно было выполнить ЭР МХ (прием пациентом антикоагулянтов, гипертоническая болезнь 3-4 стадии, поражение опухолью цилиарного тела или макулы, диаметр основания опухоли более 18 мм) проводили «эндодренажвитректомию» без удаления опухолевого очага при аналогичной высоте остаточной опухоли. S. Schonfeld с соавт. [165] осуществляли эндовитреальное удаление остаточной опухоли после ПТ с средней высотой 7,6 мм. Учитывая неоднозначность показаний к выбору объема ЭХ на основании размеров леченой опухоли, данный вопрос остается нерешенным.

Одним из ключевых моментов в применении ЭХ при леченой и не леченой ранее МХ выступает технология проведения самой операции. Что касается ЭХ без удаления опухолевого очага, то особых разногласий по методике проведения данного вмешательства в описанных ранее источниках литературы нет. В основе такого подхода лежат те же принципы, которые уже десятилетиями применяются в витреоретинальной хирургии по поводу гемофтальма и отслойки сетчатки в глазах, непораженных МХ – субтотальная витректомия, удаление эпиретинальных мембран, тяжей, использование перфторорганических соединений (ПФОС), эндолазеркоагуляция (ЭЛК) вокруг имеющихся разрывов сетчатки, тампонирование ВП различными заместителями стекловидного тела [31, 42, 55, 56, 79, 82, 96, 127, 129, 167, 193, 199]. Но при этом ни в одной из вышеуказанных статей не описано, как правильно и в каких квадрантах делать склеротомии.

Наиболее актуальным является вопрос о технологии проведения ЭР ранее леченой МХ, так как при таком вмешательстве имеются высокие риски интраоперационных осложнений. На сегодняшний день отсутствует четко разработанная методика выполнения эндовитреального удаления опухоли, каждый автор придерживается своей тактики. Ни в одном из имеющихся источников литературы не указана предоперационная подготовка пациентов по соматическому состоянию и глаза в частности, несмотря на то что предстоит трудная долгосрочная операция в условиях общей анестезии, которая имеет не только риски для глаза, но и организма в целом. В 1998 году вышла в свет статья

В. Damato [64], в которой он впервые описал технику ЭР не леченой МХ. Он предложил проводить удаление опухоли в среде физиологического раствора от ее вершины к основанию, предварительно произведя периферическую ретинотомию на 180° и откидывание сетчатки в виде клапана над опухолью, после удаления опухоли проводить ЭЛК по внутренней поверхности сформированной колобомы и по краю хориоидеи с целью разрушить остаточные опухолевые клетки. Кроме этого в тех случаях, когда основание МХ имело не четкие границы или доходило до крайней периферии, для достижения этой же цели он проводил адьювантную БТ с Ru-106. Из-за того, что при ЭР МХ удаление опухолевого очага происходит не единым блоком, а по маленьким фрагментам, то на место склеротомий автором проводилась криодеструкция для разрушения возможно попавших в эту зону опухолевых клеток.

Выбор калибра инструментов для витреоретинальной хирургии имеет большое значение. Многие авторы, опубликовавшие результаты ЭР МХ, выполняли операции с использованием инструментов 20 G и без установки портов, что, по их мнению, сокращает время операции и уменьшает фрагментацию опухоли [36, 43, 64, 85, 111, 132, 149, 166]. Однако беспортовая технология увеличивает риск интраоперационных осложнений в виде кровоизлияний, отслойки сетчатки и сосудистой оболочки в местах склеротомий, а также постоянный динамический контакт микрохирургических инструментов с оболочками глаза в этих зонах способствует излишней травматизации и увеличивает вероятность субхориоидального, интра- и экстрасклерального распространения клеток МХ [66, 162]. В последнее время с развитием витреоретинальной хирургии появились единичные публикации по микроинвазивной ЭР МХ с использованием портов 23G и 25G [1, 17, 22, 25, 109, 202, 204], которые имеют меньшее количество описанных выше осложнений беспортовой витреэктомии, но увеличивают время проведения операции. Таким образом, несмотря на стремительное развитие витреоретинальной хирургии в сторону микроинвазивных вмешательств, выбор необходимого калибра инструментов для ЭР МХ остается неопределенным.

Основным осложнением, с которым хирурги сталкиваются во время ЭР МХ, является массивное интравитреальное кровотечение, затрудняющее выполнение операции [63, 64, 149]. Некоторые авторы предлагают для профилактики кровотечения выполнять резекцию опухоли в условиях повышенного ВГД, путем увеличения подачи физиологического раствора [36, 43, 109], что может привести к окклюзии центральной артерии сетчатки с развитием ишемической ретинопатии. Другие исследователи предлагают проводить резекцию МХ в условиях газовой тампонады, что имеет риск летального исхода в первые часы после операции по причине развития воздушной эмболии [103, 156]. Есть публикации, в которых предлагается проводить удаление опухолевого очага в условиях тампонады ПФОС [25, 43, 166], при использовании которых существует риск затекания их под сосудистую оболочку.

Еще одним нерешенным вопросом эндовитреального удаления МХ является то, что при выполнении ЭР опухоли с помощью витреотома происходит фрагментация опухоли с распространением опухолевых элементов в ВП, что увеличивает риск локальной диссеминации МХ [63, 66, 95, 137, 157]. Также в литературе имеются данные по распространению опухолевых клеток в ВП при ЭХ без ЭР опухоли у пациентов с распылением пигмента МХ в стекловидное тело. С. Metz с соавт. провели витрэктомию у 23 пациентов с отсевом пигмента в стекловидное тело над очагом МХ. У 4 пациентов отсевы были до локального лечения МХ, у 19 – после проведенного лечения МХ методом БТ и ПТ. Из 19 пролеченных пациентов в 10 случаях в стекловидном теле были обнаружены меланофаги и в 9 – живые опухолевые клетки. Однако по данным отдаленных результатов авторы не наблюдали повышенного риска метастазирования у пациентов в группе с живыми опухолевыми клетками по сравнению с пациентами группы меланофагов [135]. W.J. Foster с соавт. представили результаты *pars plana* витрэктомии у 9 пациентов с МХ после БТ (7 пациентов) и ТТТ (2 пациента). По результатам цитологического исследования стекловидного тела только в одном случае были выявлены опухолевые клетки. В этом же случае наблюдали диссеминацию опухолевых клеток в ВП спустя 54 месяца после витрэктомии. Ни

у одного из пациентов при сроке наблюдения 24 месяца после витрэктомии метастазов выявлено не было [82]. По данным других авторов, ЭХ с удалением или без удаления МХ имеет низкий риск развития внутриглазного, локального, орбитального распространения опухоли, особенно после ранее проведенного лечения [25, 31, 36, 85, 127, 166]. Принимая во внимание различные данные по локальной диссеминации опухолевых клеток, данная проблема сохраняется, для устранения которой на сегодняшний день не найдено практического решения.

Важным нерешенным вопросом технологии ЭР «больших» МХ является полнота удаления опухолевого очага и борьба с возможными остаточными интрасклеральными опухолевыми клетками [63, 65]. По данным Avery R.V., согласно результатам гистологического исследования, склеральная инвазия «больших» МХ наблюдалась в 60% энуклеированных после БТ глаз [29]. При ЭР МХ сложно выполнить удаление склеральных слоев, в которых теоретически могут присутствовать клетки МХ, из-за риска перфорации глазного яблока [66]. М. Modarres и соавторы представили случай рецидива и массивного экстрасклерального роста опухоли спустя 11 лет после ЭР «большой» МХ без дополнительного лечения, при которой изначально была показана энуклеация глаза [138]. При гистологическом исследовании 12 глаз, которые были энуклеированы после первичной ЭР у группы из 61 пациента с МХ, P. Hadden и соавторы обнаружили, что рецидивы МХ возникали на месте локализации первичной опухоли, за исключением 1 случая многочисленных отсеков опухоли по заднему полюсу глаза, вероятнее всего, из-за вовремя не пролеченного краевого рецидива [95]. Поэтому необходимо дополнительно принять меры по разрушению возможных остаточных интрасклеральных опухолевых клеток. В. Damato с коллегами сообщили о случае МХ, пролеченной методом первичного эндовитреального удаления, в котором через 4,5 года после ЭР была выполнена энуклеация глаза по причине лентовидной кератопатии, затрудняющей проведение адекватного офтальмоскопического контроля за хирургической колобомой на предмет наличия рецидива опухоли. По результатам гистологического исследования, выявлен рецидив МХ, инкапсулированный в

интрасклеральном пространстве. Авторы отметили, что ЭЛК, которую они провели по поверхности склерального ложа колобомы не эффективна, либо не проводилась в том месте где возник рецидив [66]. Некоторые авторы рекомендуют после проведения ЭР ранее не леченой МХ выполнять адьювантную БТ для разрушения любых оставшихся жизнеспособных опухолевых клеток, а также для обеспечения адекватного облучения края резекции [25, 64, 85, 98]. Однако несмотря на адьювантную БТ после ЭР ранее не леченой МХ, случаются рецидивы в месте сформированной хирургической колобомы. D. Susskind с соавт. в 22,9% случаев наблюдали рецидивы МХ после ЭР опухоли с адьювантной БТ, из них были случаи с рецидивами по краю сформированной колобомы и на удаленном от нее месте [197]. При проведении отсроченного эндовитреального удаления опухоли, также имеют место рецидивы МХ. E. Viewald с соавторами оценили эффективность ЭР «больших» МХ с предоперационным стереотаксическим облучением опухоли. Серия пациентов включала 200 случаев «больших» МХ, в большинстве из которых ЭР была выполнена с адьювантной БТ с Ru-106. Средний срок наблюдения пациентов составил 32,3 месяцев. При указанном сроке наблюдения у 5% случаев выявлены локальные рецидивы МХ [43]. S. Sconfeld с соавт., провели эндовитреальное удаление МХ после ПТ у 62 пациентов, среди которых локальные рецидивы были выявлены у 2-х [165]. Таким образом вопрос борьбы с остаточными интрасклеральными опухолевыми клетками МХ остается открытым.

Также актуальной является проблема удаления опухоли в пределах здоровой сосудистой оболочки. Для этого в основном проводят удаление опухолевого очага по видимым в операционный микроскоп границам с захватом 2-3 мм окружающей сосудистой оболочки [43, 52, 103, 165, 166], что с одной стороны не исключает наличия остаточных клеток МХ по краю колобомы, а с другой стороны не всегда обоснованно приводит к расширению границ резекции, за чем следует неизбежная потеря центрального зрения при ПМ локализации опухоли.

В литературе нет точных данных относительно способа тампонады ВП в завершении операции ЭР МХ. Одни авторы в качестве заменителя стекловидного тела предлагают силиконовое масло [36, 43, 64, 85, 111, 166], другие – газо-воздушную смесь [122, 124].

При ЭХ с удалением МХ возможно провести морфологическое исследование полученного материала с определением клеточного типа опухоли, структуры опухоли, что может иметь большую практическую значимость. Особенно это актуально для ЭР ранее леченой опухоли, так как по результатам гистологического исследования можно оценить наличие лечебного патоморфоза МХ. Также полученный во время ЭР материал МХ может быть использован для молекулярно-генетического исследования с определением генотипа опухоли и наличия определенных мутаций, которые могут иметь значение для прогноза развития метастазов МХ [203, 73]. Вопреки такой большой практической значимости полученного при ЭР МХ материала, в литературе нет данных о сборе материала ЭР с его максимальным сохранением до и во время гистологической проводки.

ЭХ с удалением ранее леченой МХ представляет собой объемную операцию, которая оказывает непосредственное влияние на структуры глаза. И несмотря на то, что данное вмешательство направлено на устранение осложнений предшествующего облучения, оно само может приводить к ряду послеоперационных осложнений. Наиболее распространенными из них являются отслойка сетчатки, катаракта, вторичная глаукома, эфиретинальный фиброз, субатрофия глаза. По данным N.E. Vecchakis наиболее частыми осложнениями после ЭР леченой ПТ МХ были катаракта (46,6%), отслойка сетчатки (32,1%), макулярный разрыв (4%) [36]. E. Biewald с соавт. описывали в качестве основных осложнений ЭР МХ после стереотаксической радиохирургии отслойку сетчатки (30%), катаракту (70%), гифему и выход силикона в переднюю камеру (16,5%) [43]. I. Seibel с соавт. после ЭР МХ, леченой ранее ПТ, наблюдали в качестве наиболее значимого осложнения ЭХ неоваскулярную глаукому (12,1%) [166]. Таким образом осложнения ЭР ранее облученной МХ примерно одинаковые у

разных авторов, на уровень которых оказывает также влияние ранее проведенное облучение.

Специфическими показателями эффективности эндовитреального удаления опухоли, как и для остальных органосохраняющих методов лечения, являются количество вторичных энуклеаций, метастазирование и выживаемость пациентов. Их оценка особенно актуальна для данного метода, потому что удаление МХ происходит не единым блоком, чего требует абластика при хирургическом удалении злокачественных опухолей других локализаций. Теоретически по мнению ряда авторов при эндовитреальном удалении ранее не леченой МХ риски метастазирования опухоли должны быть выше, чем при ЭР МХ после облучения [17, 43, 163, 165, 209]. L. Konstantinidis с соавторами представили результаты 71 случая первичной ЭР МХ с средним сроком наблюдения после операции 49,2 месяцев. Средняя высота и диаметр основания опухоли в их исследовании составили 4,4 мм и 9,5 мм соответственно. У двух пациентов после операции были выявлены рецидивы МХ по краю колобомы. Энуклеация глаза была проведена в трех случаях из-за рецидива МХ и выраженной пролиферативной витреоретинопатии. Пять пациентов умерли от метастатической болезни МХ [117]. J. Garcia-Arumi с коллегами [85] оценили отдаленные результаты пациентов с «большой» задней МХ, пролеченных с помощью ЭР с/без адьювантной БТ. В 87,8% случаев глаза удалось сохранить, основными причинами вторичной энуклеации были рецидивы МХ и субатрофия глазного яблока. При пятилетнем сроке наблюдения у 3 пациентов (7,3%) выявлены метастазы в печень. По оценке Каплан-Майера, десятилетняя специфическая смертность составила 2,4%. У Damato с соавт. [64] в группе из 41 пациента, которым проведена первичная ЭР, один пациент умер от метастазов спустя 41 месяц после операции. S. Schonfeld с соавторами оценили эффективность ЭР после ПТ МХ у 44 пациентов. Авторы пришли к заключению, что при ПТ МХ больших размеров следует в последующем проводить ЭР опухоли для снижения риска постлучевых осложнений. Их исследование показало, что ЭР не способствует развитию метастазов из-за удаления нежизнеспособных после облучения клеток [165]. Н.

Schilling с соавторами оценили эффективность ЭР «большой» МХ после предшествующего стереотаксического облучения. В исследование вошли 46 пациентов с «большой» МХ. При среднем сроке наблюдения 13,6 месяцев 13% глаз были энуклеированы, в 15% случаев были выявлены метастазы и ни у одного из пациентов не было обнаружено локальных рецидивов [163]. E. Viewald с соавт. [43] оценили эффективность ЭР «больших» МХ после стереотаксического облучения. При среднем сроке наблюдения пациентов 32,3 месяцев в 15,5% выявлены метастазы и у 5% случаев выявлены локальные рецидивы МХ. Таким образом, ЭР после облучения МХ не приводит к существенным изменениям по уровню метастазирования, что вписывается в современную концепцию, согласно которой уровень метастазирования МХ не зависит от вида проведенного лечения и происходит на микроскопическом уровне за некоторый промежуток времени до диагностирования МХ [191].

Исследования, посвященные сравнению ЭР с другими методами лечения МХ имеют большое значение для объективной оценки эффективности ЭР у пациентов с МХ. На сегодняшний день существует всего несколько таких исследований. Так J. Saminal с коллегами в 2013 году представили результаты своей работы, цель которой заключалась в оценке эффективности ЭР в сравнении с БТ с I-125 при лечении МХ. Был пролечен 81 пациент с МХ, среди них 27 – проведена ЭР и 54 – БТ с I-125. Средний срок наблюдения в группе БТ составил 70,5 месяцев и в группе ЭР – 59,4 месяцев. Метастазы были выявлены у 20,4% пациентов из группы БТ и только у 3,7% пациентов из группы ЭР. У 7,4% пациентов из группы ЭР и у 1,8% пациентов из группы БТ с I-125 обнаружены рецидивы МХ. Пятилетний уровень сохранения глаз, рассчитанный по Каплан-Майеру для ЭР и БТ с I-125, составил 87,8% и 85,7% соответственно [49]. N. Vecchakis с соавт. [36] исследовали 292 пациента с «большой» МХ, которым проведена хирургическая резекция опухоли. У 150 пациентов выполнена трансклеральная резекция опухоли с адьювантной БТ с Ru-106 и у 142 пациентов проведена ПТ с последующей ЭР опухоли. Средний срок наблюдения пациентов в группе с ЭР составил 30 месяцев и в группе с трансклеральной резекцией – 45,6

месяцев. Локальный контроль опухоли в указанные сроки был достигнут в 98% и 76% соответственно. Пятилетний уровень метастазирования для ЭР и транссклеральной резекции по Каплан-Майеру составил 21% и 28% соответственно и процент сохранения глаза – 97% и 82% соответственно. J.C. Rice с соавт. сравнили результаты лечения между БТ с I-125 и ЭР МХ [155]. В их исследование вошли 148 пациентов с МХ, пролеченных БТ с I-125, и 22 пациента после ЭР ранее не леченой МХ. Уровень локальных рецидивов был несколько выше у пациентов после ЭР, чем у пациентов после БТ (18,2% и 14,9% соответственно) без статистической значимости. Однако количество энуклеаций было несколько выше у пациентов после БТ (10,8% и 4,6% соответственно). При анализе по Каплан-Майеру 5-летняя выживаемость без метастазов составила 90% у пациентов после ЭР МХ и 87% - после БТ. Все эти исследования проводились между не стандартизированными группами пациентов, что подразумевает под собой не совсем объективное сравнение. В литературе нет исследований по сравнительному анализу результатов лечения между группами пациентов, леченных БТ и БТ с последующей ЭХ, направленных на оценку роли ЭХ в лечении пациентов с «большой» МХ.

Таким образом, несмотря на описанные в литературе возможности ЭХ в лечении «больших» МХ, остаются нерешенными многие вопросы, отмеченные выше. В проанализированной литературе нет четкого представления о показаниях и противопоказаниях для выполнения ЭХ, в каком объеме и в какие сроки после ранее проведенного лечения его нужно проводить, нет детализированного анализа ранних и поздних послеоперационных осложнений, принципов их профилактики. Отсутствие ясности в показаниях к ЭР МХ, а также четко разработанной техники операции, может приводить к неадекватному применению метода, нерадикальному удалению опухоли, к локальной и системной диссеминации опухолевых клеток, снижению функциональных результатов [63, 103, 137, 138]. Не вполне понятны показания для адьювантной БТ после ЭР ранее облученной МХ. Не проведен сравнительный анализ результатов, преимуществ и недостатков эндовитреального удаления «больших» МХ после БТ в сравнении с БТ с

рутением-106 в стандартизированных группах пациентов. Большинство отечественных работ по витреоретинальной хирургии у пациентов с МХ содержат недостаточное количество клинических случаев для достоверных выводов. Таким образом, проведение исследования, направленного на развитие метода БТ «больших» МХ с последующей ЭХ и определения его эффективности является весьма актуальным и оправданным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика материала клинических исследований

Исследование проводилось в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии. В клиническую часть исследования включено 134 пациента (134 глаза) с МХ высотой опухоли более 6 мм и диаметром основания опухоли не более 16,5 мм. Все пациенты были проинформированы о своем диагнозе, возможных методах лечения данного заболевания с их преимуществами и недостатками. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение.

Возраст пациентов составил от 23 до 88 лет, в среднем – $55,8 \pm 12,5$ лет. Мужчин было 52 (39%), женщин – 82 (61%). В 75 случаях (56%) поражен правый глаз, в 59 случаях (44%) – левый глаз.

Средняя высота МХ до лечения составила $7,5 \pm 1,1$ мм, диапазон от 6,0 до 10,9 мм. Средний максимальный диаметр основания опухоли (МДО) составил $12,1 \pm 2,1$ мм, диапазон от 7,0 до 16,2 мм. Согласно Международной классификации опухолей по системе TNM от 8 издания [47] у 63 пациентов (47%) опухоли соответствовали стадии T2aN0M0, у 71 (53%) – стадии T3aN0M0.

Пациентам с МХ стадии T3N0M0 в качестве первичного метода лечения была показана энуклеация глаза, однако учитывая категорический отказ пациентов от данного метода лечения, в качестве альтернативы была предложена БТ с рутением-106.

Все пациенты на момент лечения не имели признаков экстрасклерального роста опухоли и метастазов.

Средний срок наблюдения всех пациентов составил $58,6 \pm 33,3$ месяцев (от 12 до 204 месяцев). При этом 1 год и более наблюдались 134 человека, среди них 3 года и более наблюдались 103 пациента, в свою очередь среди которых 5 лет и более наблюдались 55 пациентов.

В качестве первичного органосохраняющего метода лечения МХ всем пациентам проведена БТ с рутением-106 по ранее описанной методике [24]. Учитывая физические характеристики бета-излучения радионуклида Ru-106+Rh-106 (пробег электронов в тканях до 5,5-6 мм), а также проминенцию опухоли более 6 мм у всех пациентов нашего исследования, расчет дозы производили таким образом, чтобы на глубине тканей 5,5-6мм поглощенная доза облучения составляла 120-130 Гр, но доза на склере не превышала 2400 Гр. Средняя доза облучения при расчете на склере составила 1804 ± 215 Гр (от 1183 до 2373 Гр).

Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от проведения последующей после БТ ЭХ:

- Основная группа (ОГ) (59 пациентов (59 глаз)) – пациенты, которым в качестве дополнительного после БТ с Ru-106 лечения проведена ЭХ. ОГ включала в себя две подгруппы:
 - БТ+ЭХ (28 пациентов) – пациенты, которым после БТ проведена ЭХ без удаления остаточной опухоли;
 - БТ+ЭХ+ЭР (31 пациент) – пациенты, которым после БТ проведена ЭХ с удалением остаточной опухоли.
- Контрольная группа (КГ) (75 пациентов (75 глаз)) – пациенты, которым БТ с рутением-106 выполнена в качестве монотерапии.

Более подробно данные подгруппы описаны в разделе 4.1. «Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией».

2.2. Методы обследования пациентов

Всем пациентам после тщательного сбора анамнеза и общего осмотра проводили полное офтальмологическое обследование по стандартным методикам, включающее в себя визометрию, рефрактометрию, кератометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глаза (А- и В-сканирование), оптическую когерентную томографию (ОКТ),

флуоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ), микропериметрию, фоторегистрацию состояния глазного дна.

Исследование остроты зрения проводили без коррекции и с максимальной коррекцией с помощью проектора знаков «Торсон» (Япония), электронного фороптера «Торсон» (Япония) и стандартного набора очковых линз «Торсон» (Япония). При отсутствии предметного зрения светопроекцию и светоощущение определяли с помощью прямого офтальмоскопа «Carl Zeiss» (Германия). Рефрактометрию и кератометрию определяли на автокераторефрактометрах фирмы «Торсон», «Nidek», «Humphrey» (Япония). Тонometriю (определение внутриглазного давления) проводили с помощью аппланационного тонометра Маклакова весом 10 граммов или с помощью бесконтактного компьютерного тонометра «Торсон» (Япония). Периферическое поле зрения исследовали с помощью проекционного периметра ПРП-60 (Россия) с использованием объекта белого цвета различной величины с интервалом в 30 градусов. Для более детального исследования центрального поля зрения проводили автоматизированную статическую периметрию на компьютерном периметре «Field Analyzer» фирмы «Humphrey» (США). Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили на щелевой лампе «Carl Zeiss Meditec AG SL-120» (Германия). Офтальмоскопию за щелевой лампой проводили с использованием высокодиоптрийных асферических бесконтактных линз +78,0 («Ocular Instruments Max Field», США; «Volk Super Field NC», США) и +90,0 («Volk II BIO», США), а также с использованием контактной трехзеркальной линзы Гольдмана («Keeler», США) и линзы Reichel-Mainster 1X («Ocular Instruments», США). При экваториальной локализации опухоли проводили бинокулярную офтальмоскопию налобным безрефлексным офтальмоскопом «Торсон» (Япония) с асферической линзой +20,0 диоптрий («Ocular Maxlight Triple Two Panfundus», США) для более детального анализа периферии глазного дна и определения передних границ основания опухолевого очага. Прямую офтальмоскопию проводили аппаратом «EuroLight E30» фирмы «KaWe» (Германия). Ультразвуковые исследования (А- и В-сканирование) проводили на аппарате «Ultrascan Imaging System» фирмы

«Alcon» (США), «Ophthalmoscan 200» производства фирмы «Sonometrics Systems Inc» (США). Ультразвуковое В-сканирование использовали не только для оценки состояния стекловидного тела и сетчатки, а в первую очередь для определения размеров и локализации опухолевого очага и контроля этих показателей в послеоперационном периоде для оценки локальной эффективности БТ и ЭХ. При локализации опухоли на крайней периферии для определения ее переднего края и степени вовлечения цилиарного тела проводили ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) и диафаноскопию в темной комнате с использованием трансиллюминатора (диафаноскопа) фирмы «Welch Allyn» (США). При относительно прозрачных оптических средах глаза для определения длины глаза, глубины передней камеры глаза и толщины хрусталика использовали прибор «IOL-Master» фирмы «Carl Zeiss» (Германия). ОКТ проводили с использованием оптического когерентного томографа «RTVue XR Avanti» фирмы «Optovue» (США) и «Cirrus HD-ОСТ 4000» фирмы «Carl Zeiss Meditech AG» (Германия) для оценки структуры сетчатки и хориоидеи в проекции опухолевого очага, в макулярной зоне и по краю сформированной хирургической колобомы после ЭР. ФАГ выполняли с использованием отечественной установки «Сари» и на фотоцелевой лампе SL-75 фирмы «Opton» (Германия). В качестве контрастного вещества использовали раствор флюоресцита 10%-5,0 (Alcon-Laboratories Inc., США), 2,5 мл которого вводили внутривенно. Для оценки функционального состояния сетчатки посредством светочувствительности ее центральной зоны использовали метод компьютерной микропериметрии на аппарате «МАІА», фирмы «Center Vue Inc.» (США). С целью объективизации изменений офтальмоскопической картины до и после лечения проводили цветную фоторегистрацию с использованием фундус-камеры «Visucam 5000» фирмы «Carl Zeiss Meditech AG» (Германия).

Гистологическое исследование энуклеированных глаз после БТ и ЭХ проводили по стандартной методике в патогистологической лаборатории ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. Гистологическое исследование материала после ЭР опухоли и

его предварительную подготовку проводили по методике, описание которой будет представлено в разделе 4.5 «Результаты гистологического исследования материала эндорезекции».

Всем пациентам перед операцией для определения соматического состояния проводили лабораторные исследования крови и мочи, электрокардиографию, консультации стоматолога, оториноларинголога, терапевта, эндокринолога по показаниям.

Обязательными обследованиями перед лечением, а затем каждые полгода были УЗИ/МРТ печени, органов брюшной полости, лимфатических узлов и рентгенография/КТ легких (1 раз в год) с целью выявления метастазов. В случаях подозрения на экстрабульбарный рост МХ проводили МРТ/КТ орбит.

Контроль состояния глаза и МХ в послеоперационном периоде осуществляли ежедневно до выписки пациента из стационара, затем каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем - каждые полгода. Клинико-инструментальное обследование при контрольных осмотрах включало визометрию, периметрию, тонометрию, ультразвуковое В-сканирование, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, цветную фоторегистрацию, при необходимости – ФАГ, ОКТ.

2.3. Оборудование и инструментарий для проведения эндовитреальной хирургии

Все операции проводили под контролем операционного микроскопа «OMS-800 OFFISS» фирмы «TOPCON» (Япония), обеспечивающего четкую стереоскопическую картину структур переднего и заднего отрезка глаза. Для хорошей визуализации деталей ВП на микроскоп надевали насадку бесконтактной широкоугольной системы «BIOM-3, 4», фирмы «OCULUS Optikgerate GmbH» (Германия).

Эндовитреальные операции выполняли с помощью современных комбинированных офтальмологических хирургических систем «EVA» фирмы «Dorc» (Нидерланды) и «CONSTELLATION Vision System» фирмы «Alcon

Laboratories Inc.» (США). Во время проведения операции для поддержания объема ВП использовали ирригационный сбалансированный солевой раствор (BSS) фирмы «Alcon Laboratories Inc.» (США). Для более полного удаления стекловидного тела, а также эпиретинальных мембран, проводили их окрашивание путем интравитреального введения 0,06% раствора трипанового синего «Membrane Blue» фирмы «DORC» (Нидерланды). Для удаления эпиретинальных мембран, внутренней пограничной мембраны использовали микрохирургические пинцеты, соответствующих фирм производителей офтальмологических хирургических систем, на которых проводили операции.

Для интраоперационной тампонады ВП использовали ПФОС - перфтордекалин «DK-line» фирмы «Bausch&Lomb» (США). Для долгосрочной послеоперационной тампонады ВП применяли силиконовое масло «Oxane1300», либо «Oxane 5700» фирмы «Bausch&Lomb» (США), либо «Densiron 68» фирмы «Geuder» (Германия), в зависимости от локализации сформированной хирургической колобомы сетчатки и сосудистой оболочки. Также для долгосрочной тампонады применяли офтальмологический расширяющийся газ перфторпропан (C₃F₈) «Arceole» производитель «ARCAD OPHTA» (Франция) в виде 20% газо-воздушной смеси, при условии, что во время оперативного вмешательства наблюдалась хорошая адаптация сетчатки.

Диатермокоагуляцию сетчатки и сосудистой оболочки выполняли коаксиальным эндодиатермическим электродом фирмы «DORC» (Нидерланды) и «Alcon Laboratories Inc.» (США). ЭЛК сетчатки проводили с помощью аргонового эндолазера «Purepoint» с длиной волны 532 нм фирмы «Alcon Laboratories Inc.» (США).

Криопексию на места склеротомий выполняли на аппарате «CryoStar» фирмы «DORC» (Нидерланды).

В качестве склерального и конъюнктивального шовного материала применяли викрил 7-0 и 8-0 фирмы «Johnson&Johnson International» (США).

Интраокулярную коррекцию после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) проводили интраокулярными линзами (ИОЛ) «AcrySof® Natural» фирмы «Alcon Laboratories Inc.» (США).

2.4. Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 («StatSoft», США) и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США). Рассчитывали среднюю арифметическую величину – M , стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $M \pm \sigma$. Распределение показателей в группах оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении выборок для проверки достоверности различий между средними значениями двух выборок использовался параметрический t -критерий Стьюдента (p), при отсутствии нормального распределения использовали непараметрические методы – U -критерий Манна-Уитни. Корреляционную зависимость определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2 и критерий Фишера. Оценку вероятности отрицательного исхода во времени проводили с использованием метода построения кривых выживаемости Каплана-Майера с проверкой значимости различий по логарифмическому ранговому критерию. Зависимость выживаемости от исходных параметров изучали с помощью оценки регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С «БОЛЬШОЙ» МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ, ЛЕЧЕННЫХ БРАХИТЕРАПИЕЙ С РУТЕНИЕМ-106

Целью данной главы было на основании ретроспективного исследования пациентов с «большой» МХ, леченых БТ с рутением-106, определить эффективность проведенного лечения, и на его основании установить потребность в выполнении ЭХ.

Для решения данной цели необходимо было сформировать группу пациентов с «большой» МХ, которым лечение проведено методом БТ с рутением-106 без дополнительного лечения, определить у них эффективность и уровень витреальных осложнений БТ, и на их анализе выявить потребность в проведении ЭХ.

3.1. Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 без дополнительного лечения

Данную когорту пациентов составили 75 пациентов (75 глаз) КГ, которым БТ выполнена в качестве монотерапии. Возраст пациентов составил от 23 до 81 лет, в среднем – $56 \pm 13,4$ лет. Пятьдесят один (68 %) пациент были старше 50-и лет. Мужчин было 26 (35%), женщин – 49 (65%). В 41 случае (55%) поражен правый глаз, в 34 случаях (45%) – левый глаз.

Средняя высота МХ до лечения составила $7,4 \pm 1,0$ мм, диапазон от 6,0 до 10,6 мм. Средний МДО составил $12,2 \pm 1,87$ мм, диапазон от 7,6 до 15,5 мм. Распределение количества пациентов в зависимости от высоты опухоли представлено на рисунке 3.1.

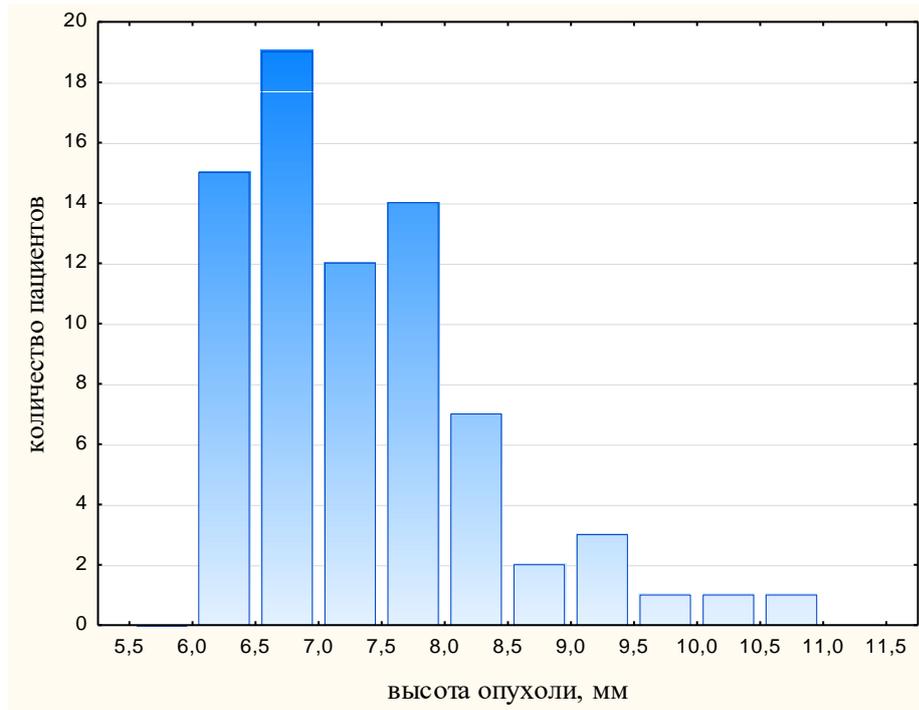


Рисунок-3.1. Распределение МХ по исходной высоте в КГ

МХ локализовалась ЮП у 20 пациентов (27%), ПМ и в макулярной области – у 21 (28%). Преэкваatorialно МХ локализовалась у 23 (31%), экваториально – у 52 (69%). Локализация МХ по квадрантам глазного дна представлена на рисунке 3.2.

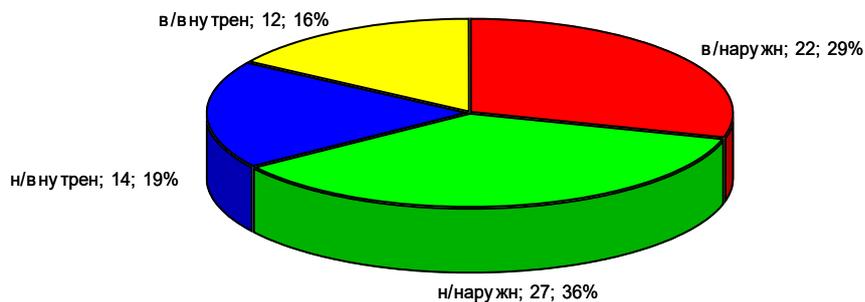


Рисунок-3.2. Локализация МХ КГ по квадрантам глазного дна

Распределение МХ по степени пигментации в КГ представлено на рисунке 3.3.

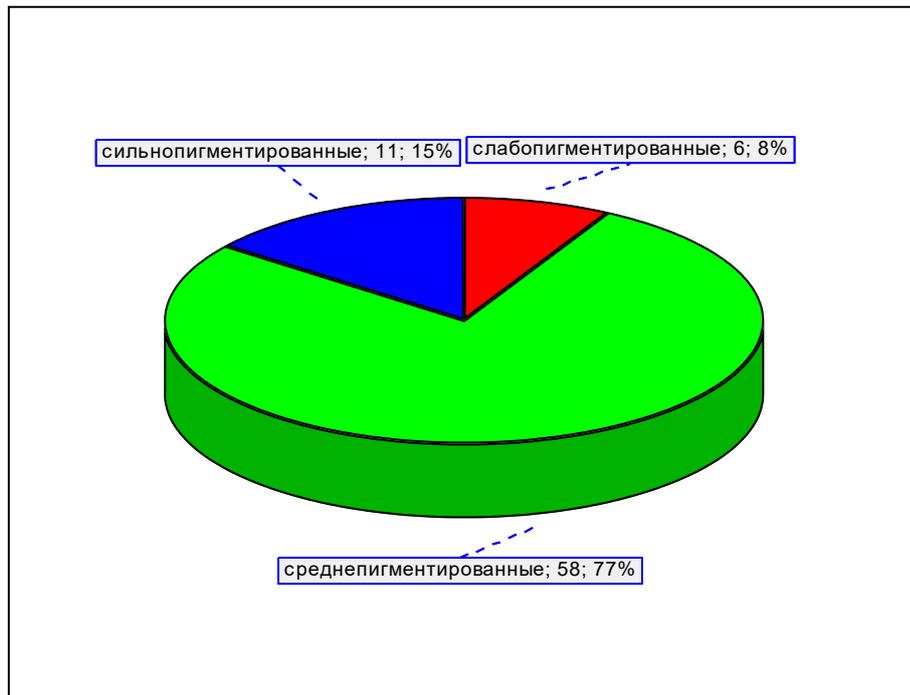


Рисунок-3.3. Распределение МХ КГ по степени пигментации

Согласно Международной классификации опухолей по системе TNM от 8 издания [47] у 35 (47%) пациентов опухоли соответствовали стадии T2aN0M0 и у 40 (53%) – стадии T3aN0M0.

В качестве сопутствующей патологии глаз с МХ были: транссудативная отслойка сетчатки у 67 пациентов (89%), из них у 54 (81%) пациентов она была локальной и у 13 (19%) – субтотальной; катаракта – у 4 (5%).

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до проведения БТ составляла от «движения руки» до 1,0. При этом МКОЗ от 1,0 до 0,5 включительно была у 33 (44%) пациентов, от 0,5 до 0,1 включительно – у 21 (28%) пациента и ниже 0,1 – у 21 (28%) пациента.

По результатам инструментальных исследований ни в одном случае признаков метастазирования до БТ выявлено не было. В качестве сопутствующей соматической патологии пациентов на момент БТ были: гипертоническая болезнь – 21 (28%) пациент, сахарный диабет – 3 (4%) пациента, заболевания легких – 1 (1%) пациент.

Срок наблюдения пациентов составил от 12 до 204 месяцев, средний срок наблюдения – $60,7 \pm 33,6$ месяцев. При этом 1 год и более наблюдались 75 (100%) человек, 3 года и более – 59 (79%); 5 лет и более – 35 (47%). Распределение количества пациентов по годам представлено на рисунке 3.4.

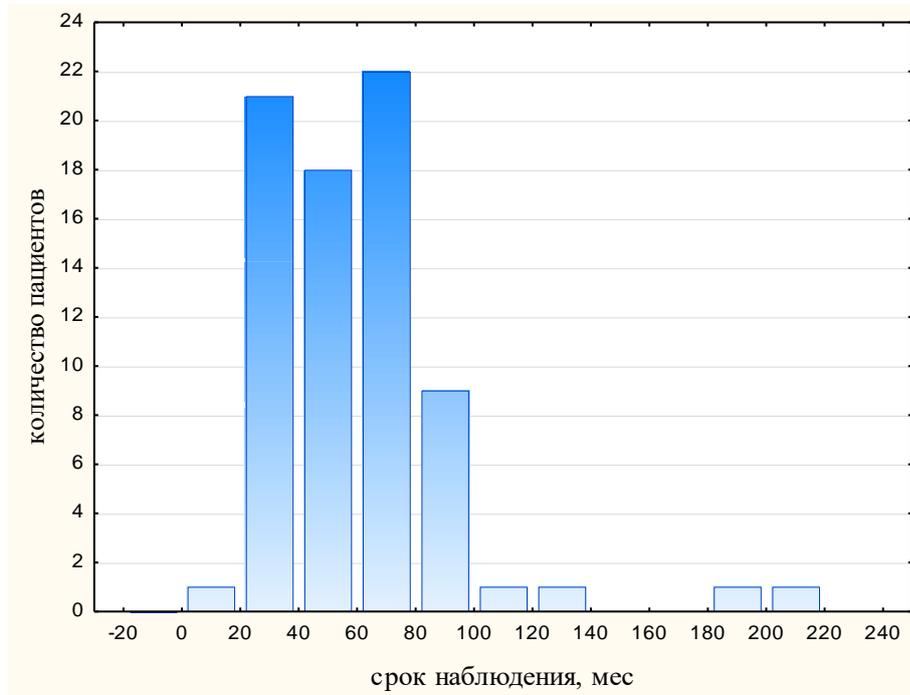


Рисунок – 3.4. Распределение пациентов КГ по сроку наблюдения

После проведения БТ с рутением-106 у пациентов были выявлены поздние постлучевые осложнения, которые представлены в таблице 3.1.

Поздние постлучевые осложнения БТ в КГ

Вид осложнения	Количество осложнений	% осложнений от количества пациентов в группе
Гемофтальм	18	24
Осложненная катаракта	30	40
Постлучевая ретинопатия	28	37
Нейропатия	45	60
Частичная атрофия зрительного нерва	28	37
Отслойка сетчатки	12	16
Атрофия зрительного нерва	19	25
Макулярный отек	10	13
Вторичная глаукома	9	12
Отслойка сосудистой оболочки	2	3
Субатрофия глазного яблока	2	3
Всего:	203	-

Примечание: 1) суммарное количество осложнений в группе превышает количество пациентов в данной группе, так как у одного пациента может быть несколько осложнений после БТ.

Как видно из таблицы 3.1 одними из частых постлучевых осложнений были гемофтальм у 24% и отслойка сетчатки у 16% пациентов, что указывало на достаточно высокий уровень витреальных осложнений у пациентов данной группы. Данные осложнения затрудняют офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом и выступают в роли показаний для проведения вторичной энуклеации глаза.

В КГ отсутствие эффекта, включая продолженный рост МХ после БТ с рутением-106, имели место у 7 (9%) пациентов. Более подробное описание

данных клинических случаев представлено в разделе 5.2.1 «Локальная эффективность».

Положительный непосредственный местный результат в виде регрессии МХ был достигнут у 68 из 75 пациентов (91%) КГ. Однако уменьшение высоты опухолевого очага после БТ составило 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 с рутением-106 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: ТТТ у 11 (15%) пациентов, повторная БТ у 12 (16%) пациентов и вторичная энуклеация у 11 (15%) пациентов (подробное описание представлено в разделе 5.2. «Сравнительный анализ результатов лечения «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией и брахитерапией как монотерапией»).

Таким образом на основании ретроспективного исследования пациентов с «большой» МХ, леченых БТ с рутением-106 определен достаточно высокий уровень поздних витреальных осложнений проведенного лечения, которые значительно снижают функциональные показатели и затрудняют офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом, что увеличивает риск вторичных энуклеаций. БТ с рутением-106 «больших» МХ приводит к регрессии опухолевого очага, однако высота остаточной опухоли имеет большие размеры, что представляет собой риск развития рецидивов и метастазов МХ. На основании анализа осложнений и эффективности проведенной БТ с рутением-106 у пациентов с «большой» МХ выявлена потребность в проведении дополнительной ЭХ, в том числе с ЭР, у 36 (48%) пациентов для купирования осложнений и удаления остаточной опухоли и как следствие уменьшить количество вторичных энуклеаций и повысить функциональные результаты после ранее проведенной БТ.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭНДОРЕЗЕКЦИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Целью данного раздела исследования явилась разработка технологии ЭР опухоли после БТ с рутением-106 «больших» МХ.

Для достижения цели данной главы необходимо было решить следующие проблемы:

- сформировать группу пациентов с «большой» МХ, которым проведено лечение методом БТ с рутением-106 с последующей ЭХ;
- провести стандартизацию ОГ с КГ пациентов по основным характеристикам пациентов (возраст, пол), основным характеристикам МХ (размерам и локализации опухоли, степени пигментации), срокам наблюдения пациентов и параметрам БТ (доза облучения на основании опухоли) для проведения полноценного сравнительного анализа двух подходов лечения «больших» МХ;
- оптимизировать предоперационную подготовку пациентов и интраоперационное анестезиологическое пособие;
- разработать хирургическую технику операции с определением необходимого инструментального обеспечения, параметров работы оборудования;
- разработать методику сбора материала ЭР и его подготовку для гистологической проводки;
- провести анализ результатов морфологического исследования полученного материала с целью верификации опухоли, анализа эффективности предшествующего лечения и особенностям патоморфоза в опухолевой ткани;
- определить критерии эффективности проведенного лечения.

4.1. Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией

Данную когорту пациентов составили 59 пациентов (59 глаз) из ОГ. Возраст пациентов составил от 31 до 88 лет, в среднем – $55,5 \pm 11,4$ лет. Тридцать девять (66%) пациентов были старше 50-и лет. Мужчин было 26 (44%), женщин – 33 (56%). В 34 случаях (58%) поражен правый глаз, в 25 случаях (42%) – левый глаз.

Средняя высота МХ до БТ составила $7,5 \pm 1,2$ мм, диапазон от 6,0 до 10,9 мм. Средний МДО опухоли составил $12,0 \pm 2,3$ мм, диапазон от 7,0 до 16,2 мм. Распределение количества пациентов в зависимости от высоты опухоли представлено на рисунке 4.1.

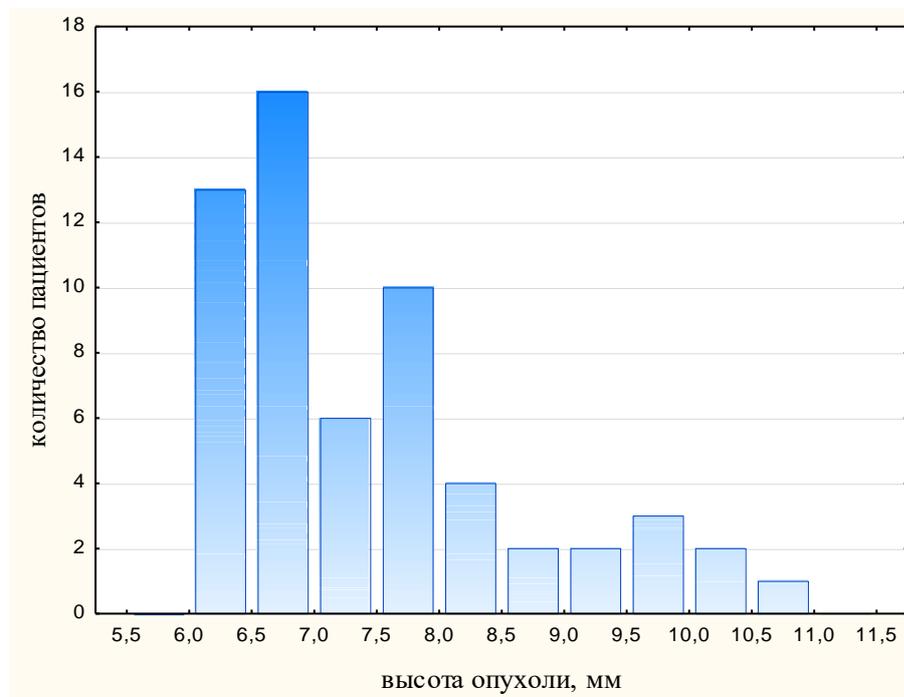


Рисунок – 4.1. Распределение МХ по исходной высоте в ОГ

МХ локализовалась ЮП у 19 пациентов (31%), ПМ и в макулярной области – у 27 (44%). Презэкваториально МХ локализовалась у 30 (51%), экваториально – у 29 (49%). По секторам глазного дна опухоль локализовалась следующим образом: верхненааружный – 21, нижненааружный – 23, нижневнутренний – 8, верхневнутренний – 7. Процентное распределение МХ по секторальной локализации представлено на рисунке 4.2.

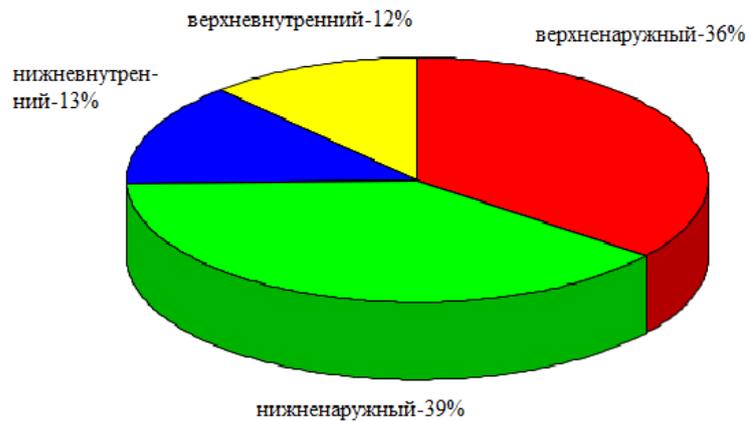
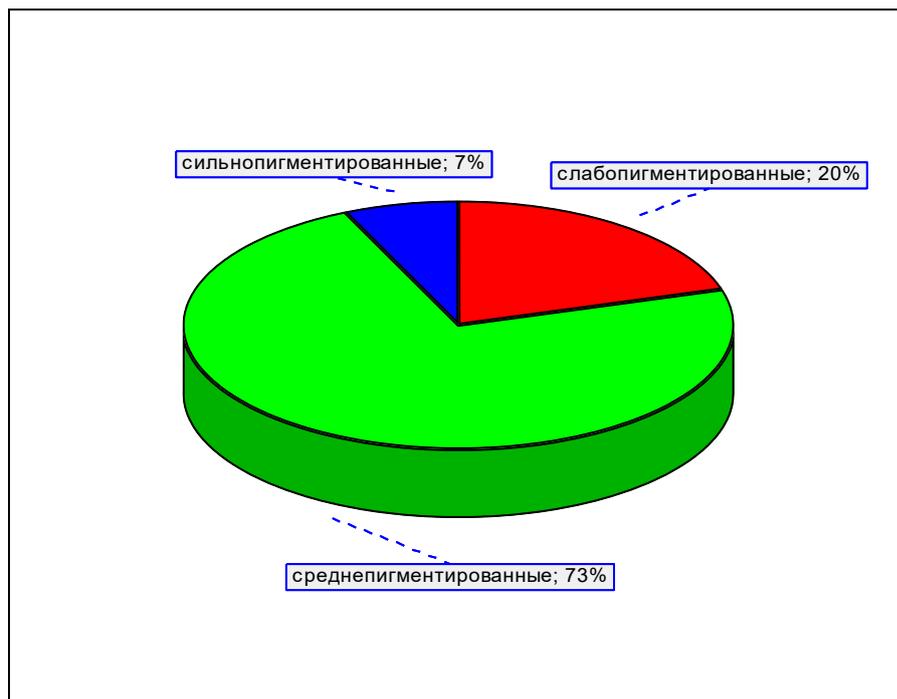


Рисунок –4.2. Процентное распределение МХ по секторальной локализации в ОГ

У 4 (7%) пациентов опухоли были сильнопигментированные, у 43 (73%) – среднепигментированные, у 12 (20%) – слабопигментированные (рисунок 4.3).



Рисунок–4.3. Распределение МХ ОГ по степени пигментации в процентном отношении

Согласно Международной классификации опухолей по системе TNM от 8 издания [47] перед проведением БТ у 28 (47%) пациентов опухоли соответствовали стадии T2aN0M0 и у 31 (53%) – стадии T3aN0M0.

В качестве сопутствующей патологии глаз с МХ были: транссудативная отслойка сетчатки у 48 пациентов (81%) – у 41 (85%) пациентов она была локальной, у 7 (15%) пациентов она была субтотальной.

МКОЗ до проведения БТ составляла от «движения руки» до 1,0. При этом МКОЗ от 1,0 до 0,5 включительно была у 25 (42%) пациентов, от 0,5 до 0,1 включительно – у 20 (34%) пациентов и ниже 0,1 – у 14 (24%) пациентов.

В качестве сопутствующей соматической патологии пациентов на момент БТ были: гипертоническая болезнь – 17 (29%) пациентов, сахарный диабет – 3 (5%) пациентов.

Срок наблюдения пациентов после БТ составил от 21 до 191 месяцев, средний срок наблюдения – $55,9 \pm 33,0$ месяцев. При этом 1 год и более наблюдались 59 (100%) человек, 3 года и более – 44 (75%); 5 лет и более – 20 (34%). Распределение количества пациентов по срокам наблюдения представлено на рисунке 4.4.

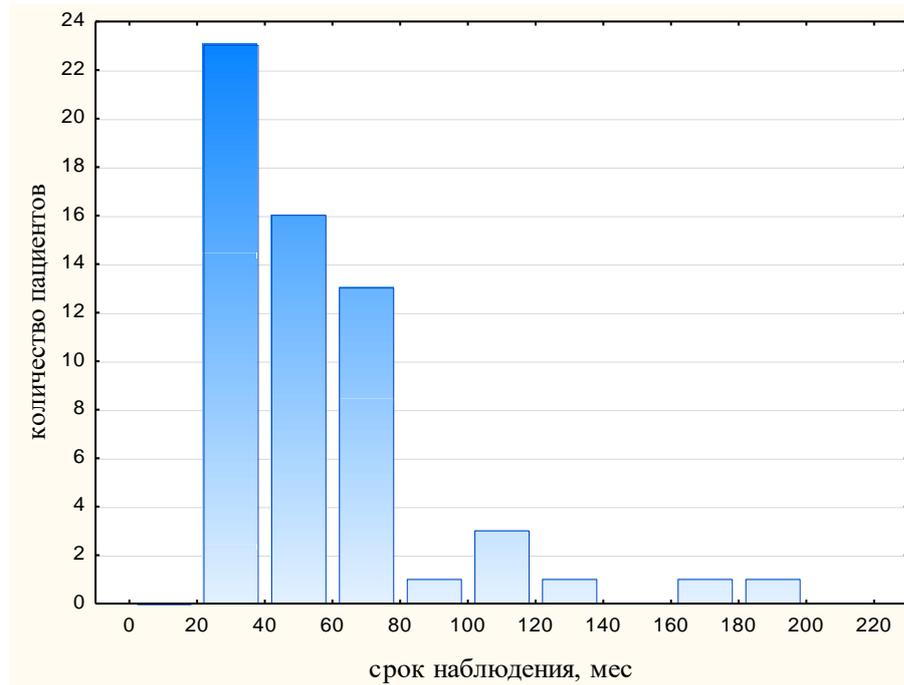


Рисунок-4.4. Распределение пациентов ОГ по сроку наблюдения после БТ

Средний срок наблюдения пациентов от БТ до ЭХ составил 25,1 месяцев, диапазон от 3 месяцев до 167 месяцев. В исследование включены пациенты со сроком наблюдения после ЭХ не менее 12 месяцев. 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), а остальным 28 (47%) пациентам после БТ проведена ЭХ без удаления остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭХ).

Основные характеристики опухоли, функциональные результаты до проведения БТ в каждой подгруппе в отдельности представлены в таблице 4.1.

Основные исходные характеристики опухоли и функциональные результаты в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР

Критерий	Подгруппа БТ+ЭХ	Подгруппа БТ+ЭХ+ЭР	p
Возраст пациентов, лет (M±δ)	56,96±11,9	54,2±10,9	0,35
Пол, n (%)	-	-	
Мужчины	11 (39%)	15 (48%)	0,48
Женщины	17 (61%)	16 (52%)	0,48
Глаз, n (%)	-	-	
Правый	14 (50%)	20 (64%)	0,26
Левый	14 (50%)	11 (36%)	0,26
Высота опухоли, мм (M±δ)	6,9±0,5	8,1±1,4	<0,001
МДО, мм (M±δ)	11,6±2,0	12,4±2,6	0,19
Локализация опухоли, n (%)	-	-	
Верхненааружный сектор	13 (46%)	8 (26%)	0,117
Нижненааружный сектор	8 (29%)	15 (48%)	0,119
Нижневнутренний сектор	4 (14%)	4 (13%)	0,877
Верхневнутренний сектор	3 (11%)	4 (13%)	0,795
Макулярно и парамакулярно	11 (39%)	16 (52%)	0,343
Юкстапапиллярно	12 (43%)	7 (23%)	0,096
Презкваториально	15 (54%)	15 (48%)	0,691
Экваториально	13 (46%)	16 (52%)	0,691
Отслойка сетчатки, n (%)	-	-	
Нет	7 (25%)	4 (13%)	0,233
Локальная	17 (61%)	24 (77%)	0,164
Субтотальная	4 (14%)	3 (10%)	0,585
Тотальная	-	-	
МКОЗ, n (%)	-	-	
[0,5-1,0]	13 (47%)	12 (39%)	0,549
[0,1-0,5)	11 (39%)	9 (29%)	0,406
[0-0,1)	4 (14%)	10 (32%)	0,105
Срок наблюдения, мес (M±δ)	53,1±33,0	58,5±33,4	0,514

Примечание: статистически значимая разница между группами отсутствует (p>0,05).

Основные характеристики опухоли, состояние глаза, функциональные результаты на момент эндовитреального вмешательства в каждой подгруппе в отдельности представлены в таблице 4.2.

Основные характеристики опухоли, осложнения БТ в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР на момент проведения эндовитреального вмешательства

Критерий	Подгруппа БТ+ЭХ	Подгруппа БТ+ЭХ+ЭР	ОГ
Количество пациентов, n	28	31	59
Доза облучения на основание опухоли, Гр (M±δ)	1770±141	1815±204	1794±177
Срок наблюдения до эндовитреального вмешательства, мес (M±δ)	25,9±29,5	24,5±24,3	25,1±26,6
Высота опухоли, мм (M±δ)	2,6±1,1	6,3±1,7	4,6±2,4
МДО, мм (M±δ)	8,9±1,8	11,0±3,0	10,0±2,7
Кровоизлияние в витреальную полость, n (%)	25 (89%)	15 (48%)	40 (68%)
Катаракта, n (%)	15 (54%)	15 (48%)	30 (51%)
Вторичная глаукома, n (%)	1 (4%)	-	1 (2%)
Частичная атрофия зрительного нерва, n (%)	8 (29%)	14 (45%)	22 (37%)
Полная атрофия зрительного нерва, n (%)	7 (25%)	-	7 (12%)
Ретинопатия, n (%)	15 (54%)	15 (48%)	30 (51%)
Нейропатия, n (%)	15 (54%)	14 (45%)	29 (49%)
Макулопатия, n (%)	-	5 (16%)	5 (8%)
Отслойка сетчатки, n (%)	-	-	-
Нет	12 (43%)	7 (22%)	19 (32%)
Локальная	6 (21%)	12 (39%)	18 (31%)
Субтотальная	8 (29%)	9 (29%)	17 (29%)
Тотальная	2 (7%)	3 (10%)	5 (8%)
МКОЗ, n (%)	-	-	-
[0,5-1,0]	-	3 (10%)	3 (5%)
[0,1-0,5)	2 (7%)	7 (22%)	9 (15%)
[0-0,1)	26 (93%)	21 (68%)	47 (80%)

4.2. Стандартизация пациентов в группах

Для проведения сравнительного анализа между ОГ и КГ, провели их стандартизацию между собой по основным характеристикам пациентов (возраст, пол), основным характеристикам МХ (размерам и локализации опухоли, степени

пигментации), срокам наблюдения пациентов и параметрам БТ (склеральная поглощенная доза облучения), являющихся по данным многочисленных авторов [4, 84, 159, 168] наиболее существенными прогностическими факторами в течении данной патологии, в частности после лучевого лечения. Сравнение групп по расположению МХ было проведено по наиболее «неблагоприятной» - ЮП [4, 71, 84, 125] локализации МХ. Следует отметить, что еще одной «неблагоприятной» является локализация МХ с вовлечением цилиарного тела [4, 71, 84]. В наше исследование пациенты с такой локализацией МХ не были включены. Данные по сравнительной характеристике обеих групп по описанным выше критериям суммированы в таблице 4.3.

Таблица 4.3

Сравнительная характеристика групп пациентов по основным исходным показателям

Критерий	ОГ	КГ	р
Количество пациентов, n	59	75	-
Возраст пациентов, лет (M±δ)	55,5±11,4	56±13,4	0,826*
Пол, n (%)	-	-	-
Мужчины	26 (44%)	26 (35%)	0,268**
Женщины	33 (56%)	49 (65%)	0,268**
Высота опухоли, мм (M±δ)	7,5±1,2	7,4±1,0	0,968*
МДО, мм (M±δ)	12,0±2,3	12,2±1,9	0,659*
Степень пигментации МХ: интенсивная/средняя/слабая, n пациентов	4/43/12	11/58/6	0,151** 0,553** 0,038**
ЮП МХ, n (%)	19 (32%)	20 (27%)	0,484**
Доза облучения на основание опухоли, Гр (M±δ)	1794±177	1811±241	0,548*
Срок наблюдения, мес (M±δ)	55,9±33,0	60,7±33,6	0,24*

Примечание: статистически значимая разница между группами отсутствует (p>0,05). * - достоверность, рассчитанная по t-тесту, ** - достоверность, рассчитанная по критерию χ^2 .

Количество пациентов после стандартизации в группах осталось прежним – 59 человек в ОГ и 75 человек в КГ. Как видно из таблицы 4.3 пациенты ОГ и КГ

сопоставимы между собой по основным критериям, влияющим на прогноз течения МХ после БТ. Таким образом, стандартизация пациентов ОГ и КГ позволяет провести глубокий сравнительный анализ между указанными группами.

4.3. Предоперационная подготовка пациентов и интраоперационное анестезиологическое пособие

После офтальмологического и общего обследования, при отсутствии соматических противопоказаний к оперативному вмешательству, пациентов госпитализировали в стационар за 1 день до проведения операции. Важным условием успешного проведения БТ и ЭХ у пациентов с МХ являлась предоперационная подготовка пациента.

Была предложена следующая схема предоперационной подготовки пациентов. Принимая во внимание тот факт, что при выполнении вышеуказанных оперативных вмешательств существует высокий риск интраоперационного кровотечения, обязательным условием являлось проведение сосудоукрепляющей и гемостатической терапии, а также отмена приема пациентами антикоагулянтов и антиагрегантов за неделю до операции. Для сосудоукрепляющей и гемостатической терапии использовали этамзилат при отсутствии противопоказаний к применению данного препарата. Он повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость при патологических процессах, оказывает гемостатическое действие за счет активации формирования тромбопластина в местах повреждения мелких сосудов и нормализации адгезии тромбоцитов. Препарат вводили внутримышечно 250 мг (2 мл раствор для инъекций) за 1 час до операции. Во время операции этамзилат вводили внутривенно 500 мг, затем в послеоперационном периоде вводили внутримышечно 250 мг каждые 8 часов на протяжении 2 дней. Если во время операции гемостатического эффекта от применения этамзилата было недостаточно, то дополнительно внутривенно при отсутствии противопоказаний

вводили раствор транексамовой кислоты (антифибринолитическое средство) из расчета 10 мг/кг массы тела.

За три дня до оперативного вмешательства с целью снижения риска инфекционных, воспалительных осложнений начинали проводить инстилляциии антибактериальных препаратов (моксифлоксацин 0,5%, тобрамицин 0,3% или левофлоксацин 0,5%) и нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин 0,1%, непафенак 0,1% или диклофенак 0,1%) по 1-2 капли в конъюнктивальную полость 4 раза в день с последующим применением препарата на протяжении 3 недель после вмешательства. Вторая группа препаратов также оказывает уменьшение болевого синдрома в области глаза в послеоперационном периоде и, особенно важно, ингибирование миоза во время хирургических вмешательств на глазном яблоке. Для успешного проведения БТ и ЭХ имеет большое значение достижение перед операцией максимального мидриаза для хорошей визуализации деталей глазного дна, в частности опухолевого очага, и хирургических инструментов при выполнении внутриглазных манипуляций. Для этого за час перед операцией проводили трехкратные инстилляциии в конъюнктивальную полость препарата, содержащего фенилэфрина гидрохлорид 5% (неселективный α -адреномиметик) и тропикамид 0,8% (м-холиноблокатор).

Крайне важное значение для успешного проведения БТ и эндовитреальных операций у пациентов с МХ является анестезиологическое пособие. В качестве премедикации за 40-50 мин до начала операции в/м вводили кеторолак трометамин 0,4 мг/кг, диазепам 0,15 мг/кг и тримеперидин 0,2 мг/кг. Операцию проводили под общей или местной ретробульбарной анестезией, в зависимости от планируемого объема операции. Если планировали только БТ или эндовитреальное вмешательство, то 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 уровнем систолического артериального давления примерно 60-70 мм.рт.ст, с целью снижения риска интраоперационного

кровотечения. К концу исследования все операции проводили под местной анестезией и акинезией без рисков развития интраоперационного кровотечения.

После обезболивания проводили обработку кожи век и окологлазничной области антисептиком для наружного применения (0,5% спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата). Затем в конъюнктивальную полость инстиллировали 5% раствора повидон-йода (при наличии аллергической реакции на йод, инстиллировали 0,05% раствор пиклоксидина дигидрохлорида). Дополнительно выполняли эпibuльбарную анестезию путем инстилляции 0,5% раствора проксиметакаина гидрохлорида.

4.4. Хирургическая техника эндорезекции меланомы хориоидеи

Эндовитреальную хирургию без удаления опухоли у пациентов группы БТ+ЭХ выполняли по стандартной трехпортовой методике 25 G с использованием необходимых витреоретинальных инструментов и расходных материалов. Установку портов проводили в 3,5-4 мм от лимба с учетом локализации опухолевого очага, исключая места проекции основания опухоли на склеру. В 14 (50%) случаях выполнена комбинированная операция: ФЭК с имплантацией ИОЛ и ЭХ. Если во время операции были выявлены признаки активности опухоли, то проводили дополнительно БТ с Ru-106 (1 пациент) по методике, описанной ранее, или энуклеацию глаза при обширном плоскостном росте МХ и выраженных вторичных изменениях. В 11 (39%) случаях операцию заканчивали тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Оперативное вмешательство по поводу удаления силиконового масла проводили в сроки от 5 до 6 месяцев.

На сегодняшний день в мировой литературе методики ЭР МХ [1, 17, 22, 64, 85, 204] не описывают способы интраоперационного снижения риска гематогенного метастазирования опухоли и воздушной эмболии легочной артерии, случаи которой описаны в литературе [103, 156]. Для решения данной проблемы нами был предложен соответствующий способ (Патент РФ на изобретение № 2688966, приоритет от 28.06.2018 г.), в котором перед выполнением ЭХ после обработки операционного поля выполняли разрез

конъюнктивы и теноновой оболочки в 5-7 мм от лимба в квадранте глазного яблока, соответствующем локализации опухоли, отсепаровку конъюнктивы и теноновой оболочки, выделение прямых мышц. Затем выделяли две прямые мышцы в квадранте глазного яблока, соответствующего опухоли, на них накладывали уздечные швы (шелк 5-0). Свободные концы нитей фиксировали отдельными зажимами Пеана. После 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, находящихся в квадрантах локализации МХ, на расстоянии не менее 1,5-2,0 см от места выхода вены из склеры (рисунок 4.5).

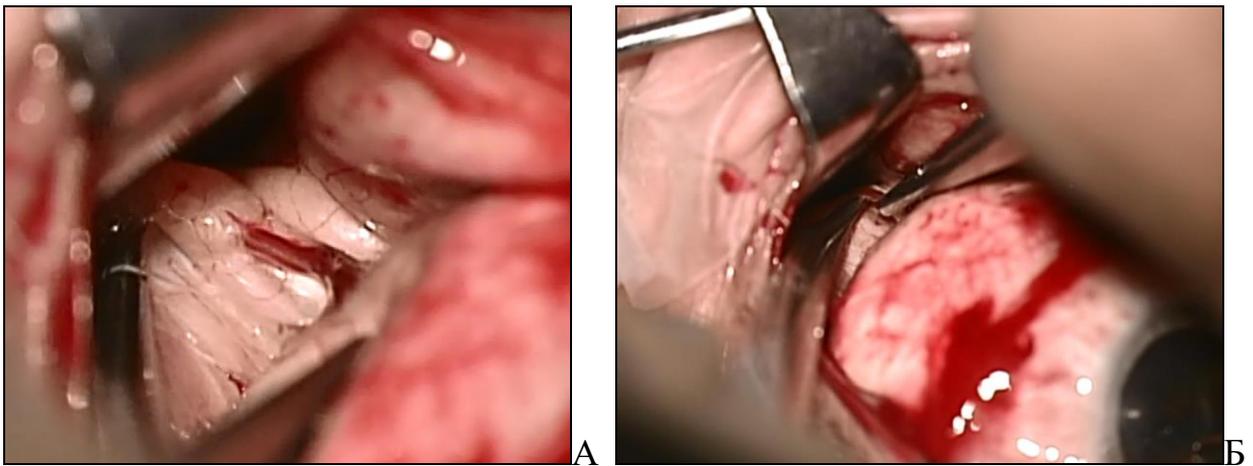


Рисунок – 4.5. Методика блокирования вортикозной вены в проекции локализации опухоли: А – общий вид вортикозной вены; Б – блокирование вортикозной вены

Затем переходили к этапу ЭХ. Некоторые зарубежные авторы при планировании ЭР МХ в качестве обязательного этапа, предшествующего удалению опухоли, выполняли ФЭК с имплантацией ИОЛ [195, 204]. Мы выполняли ФЭК с имплантацией ИОЛ (14 (45%) пациентов), только в тех случаях, когда имелись помутнения в ядерных или кортикальных слоях хрусталика, затрудняющих визуализацию глазного дна, в связи с тем, что данное

дополнительное вмешательство увеличивает травматичность и общее время операции и как следствие увеличивает риск воспалительной реакции глаза в раннем послеоперационном периоде [62]. ФЭК выполняли по стандартной бимануальной технологии с имплантацией 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 в верхненаружном, нижненаружном и верхневнутреннем квадрантах с учетом локализации опухолевого очага, избегая установку портов вблизи основания опухоли. К порту, установленному в нижненаружном сегменте, перпендикулярно плоскости глазной поверхности подключали ирригационную систему, по которой осуществлялась подача раствора BSS/воздуха для поддержания тонуса глаза. Два других порта предназначены для введения в ВП наконечников рабочих инструментов. Дополнительно устанавливали проводник 29 G, в который фиксировали эндоосветитель – шандельер высокой интенсивности «Vivid» (Synergetics, США). Он давал не только дополнительное освещение, но и позволял провести бимануальную технику удаления МХ, что немаловажно в профилактике и борьбе с интраоперационным кровотечением.

Витрэктомию начинали с центральных отделов стекловидного тела с постепенным переходом к задней гиалоидной мембране при работе витреотома 6000-7000 рез/мин. Инициировали заднюю отслойку стекловидного тела с последующим удалением задней гиалоидной мембраны. С помощью ретинального пинцета проводили удаление эпиретинальных мембран, а также участки плотной фиксации стекловидного тела к сетчатке. Старались провести витрэктомию в максимально возможном объеме с целью предотвращения пролиферативной витреоретинопатии. Для этого витрэктомию кортикальных слоев на периферии и базиса стекловидного тела проводили при помощи склерокомпрессии. Витреотом работал в режиме «Shave» - 7000 рез/мин и низком вакууме для уменьшения тракционного воздействия на сетчатку и снижения количества ятрогенных разрывов сетчатки. Следует отметить, что в зоне локализации опухоли склерокомпрессию не проводили.

После удаления стекловидного тела проводили тампонаду ВП ПФОС до плоской части цилиарного тела для одновременного решения нескольких очень важных задач. Во-первых, ПФОС способствует адаптации сетчатки и придает ей анатомическое положение. Во-вторых, ПФОС снижает риск интраоперационного кровотечения. В-третьих, из-за высокой плотности ПФОС отсутствуют вихреобразные движения жидкости, что предотвращает диссеминацию опухолевых клеток в ВП.

Следующим этапом выполняли диатермокоагуляцию сетчатки и сосудистой оболочки вокруг видимого в операционный микроскоп основания опухолевого очага, что также способствовало профилактике интраоперационного кровотечения и диссеминации опухолевых клеток, а также предотвращало затекание ПФОС, силиконового масла под сетчатку и хориоидею. Для тех случаях, когда вершина МХ перекрывала оптическую ось глаза и закрывала границу основания опухоли (5 пациентов) (рисунок 4.6), нами был предложен способ эндовитреального удаления ПМ МХ грибовидной формы (Патент РФ на изобретение № 2662421, приоритет от 05.11.17 г.).

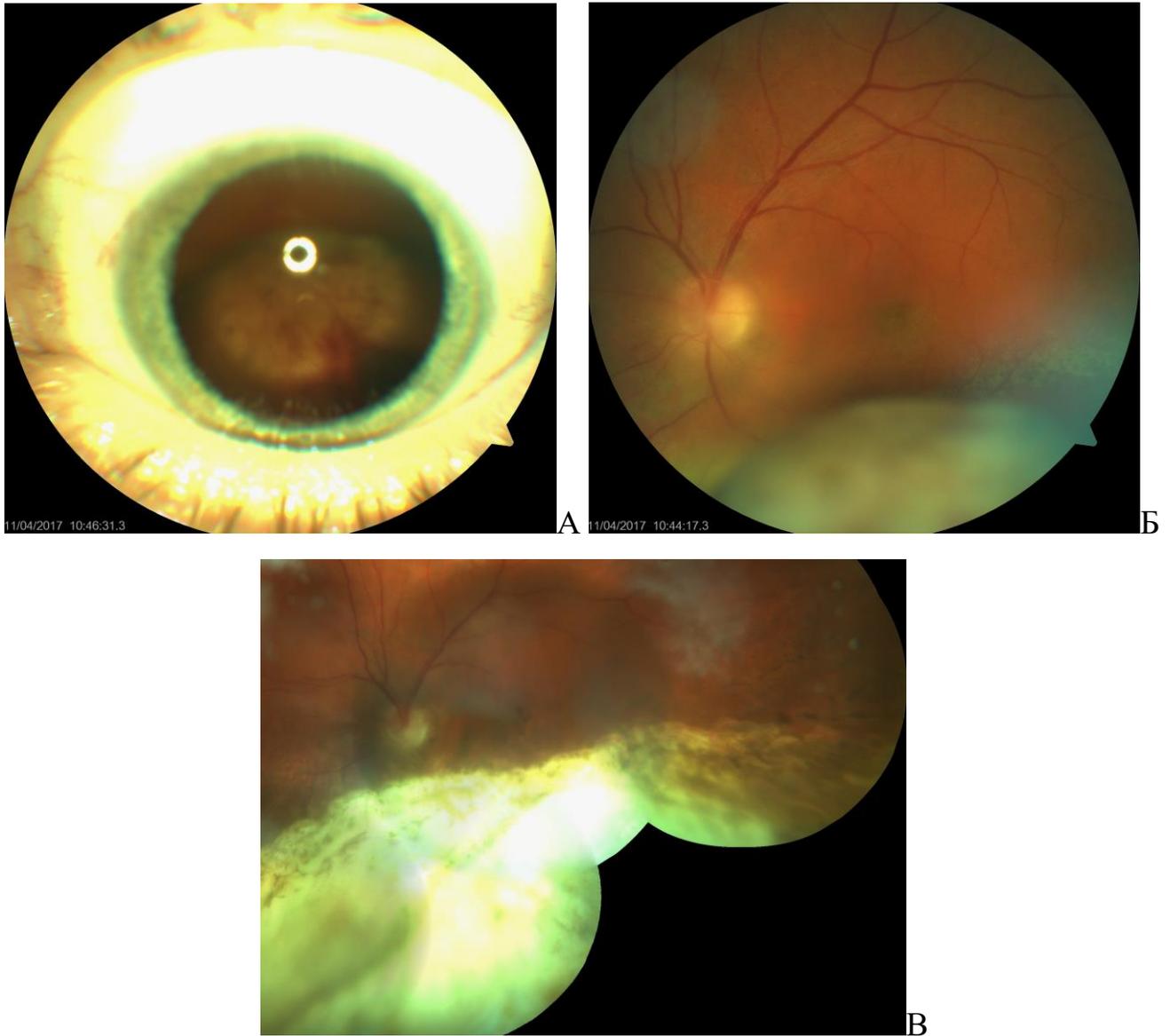


Рисунок – 4.6. Клинический пример. Пациент Д., 53 лет. А, Б – 11 месяцев после БТ: стабилизация процесса – высота опухоли 9,1 мм, МДО 14 мм.

А – опухоль закрывает оптическую ось глаза.

Б – фотография глазного дна: верхушка опухоли перекрывает основание.

В – фотография глазного дна спустя 21 месяц после ЭР МХ.

С использованием офтальмологической эндоскопической системы «Endo Optiks E2» фирмы «Beaver Visitec International Inc.» (США), возможно определить границу основания опухоли и степень вовлечения в патологический процесс макулярной зоны, с помощью чего можно удалить МХ с максимально возможным сохранением «здоровых» функционально значимых окружающих тканей. Если расстояние от фовеа до края основания МХ менее 2 мм, то выполняли диатермокоагуляцию сетчатки и сосудистой оболочки вокруг видимых в

операционный микроскоп границ МХ. Если расстояние от фовеа до края основания опухоли более или равно 2 мм, то сначала выполняли диатермокоагуляцию сетчатки и сосудистой оболочки вокруг доступной визуализации в операционный микроскоп границ основания МХ, затем устанавливали дополнительный порт 23 G через плоскую часть цилиарного тела, в который вводили в ВП наконечник офтальмологического эндоскопа, который подводился к границе основания МХ, недоступной визуализации в операционный микроскоп. Затем выполняли диатермокоагуляцию сетчатки и сосудистой оболочки вокруг основания МХ под видеоэндоскопическим контролем (рисунок 4.7).

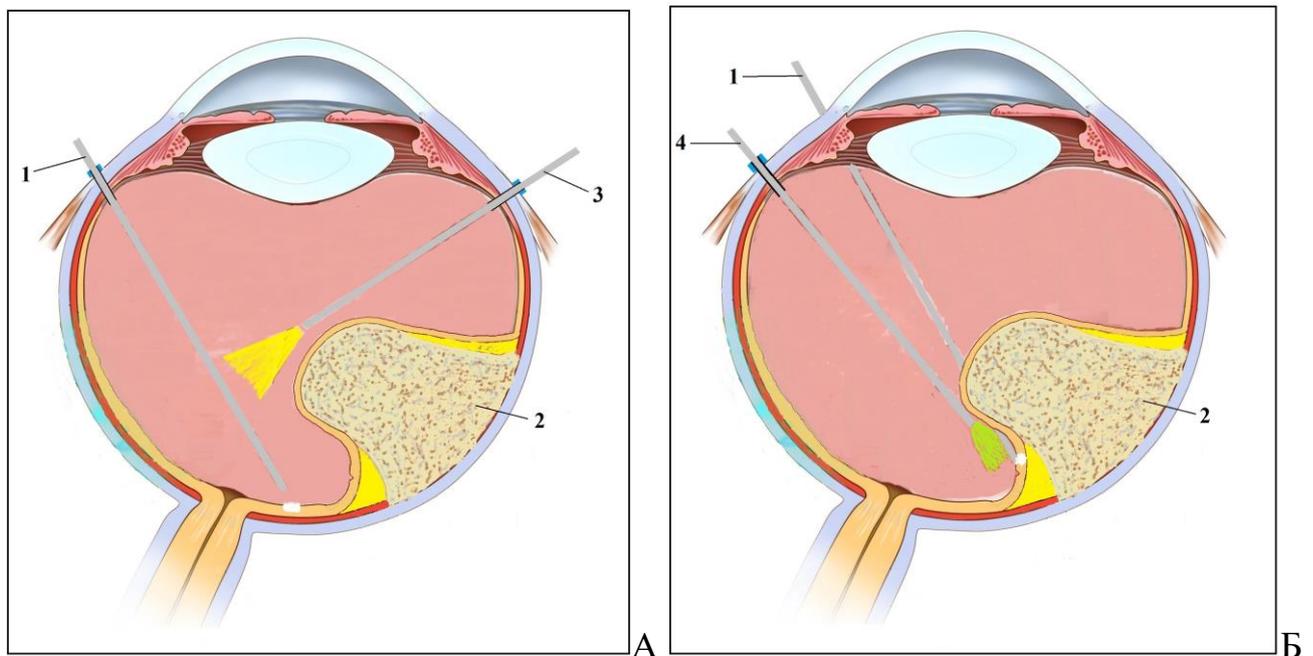


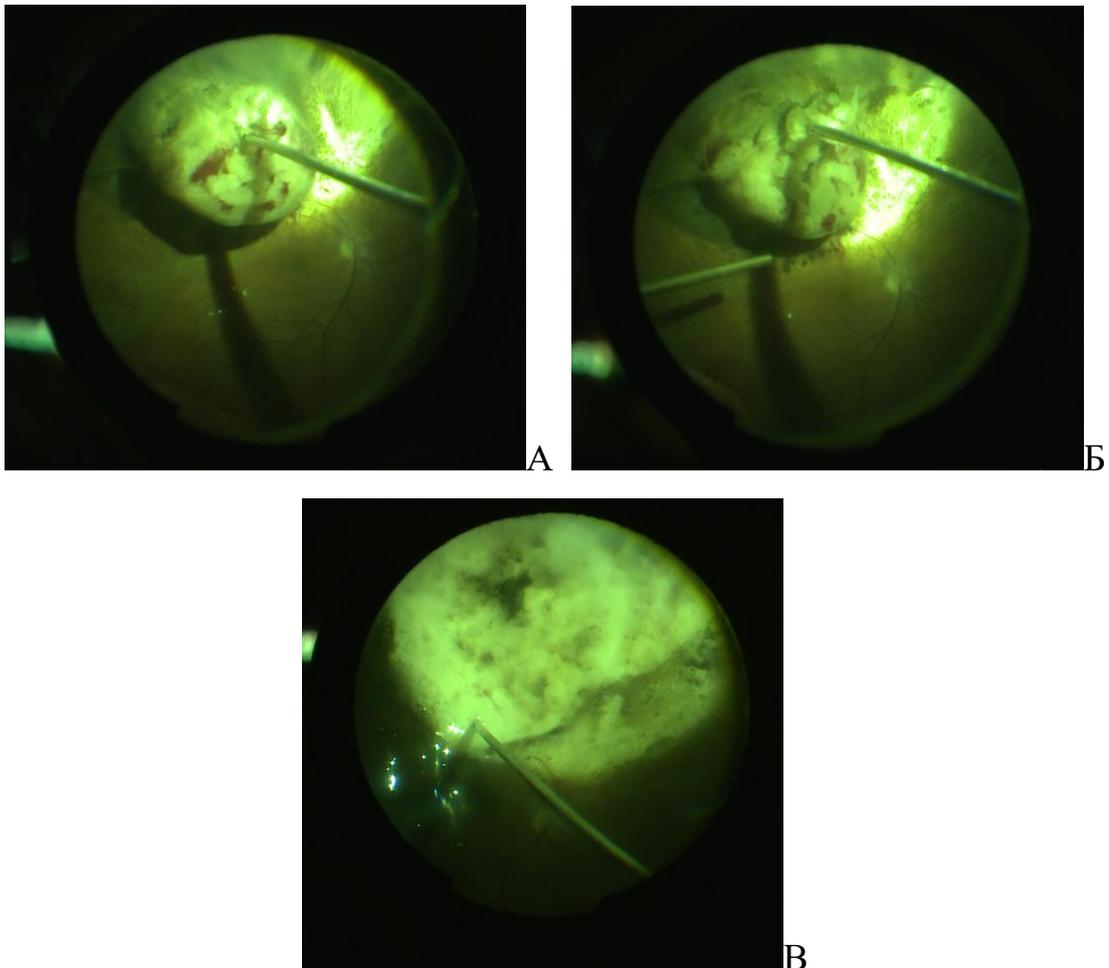
Рисунок – 4.7. Использование видеоэндоскопического контроля при ЭР парамакулярной МХ: 1 – наконечник диатермокоагулятора; 2 – МХ, верхушка которой перекрывает основание и макулу; 3 – эндоосветитель; 4 – наконечник эндоскопической системы.

А – диатермокоагуляция без использования эндоскопической системы.

Б – диатермокоагуляция с использованием эндоскопической системы.

Следующим этапом проводили ретиномомию по границе диатермокоагуляции с последующей ретинэктомией над МХ. Путем добавления ПФОС создавали повышение ВГД до 50 мм.рт.ст на время резекции опухоли, что было направлено на профилактику интраоперационного кровотечения. По мере

необходимости ПФОС добавляли и поддерживали его на уровне, превышающем высоту опухоли. При удалении части МХ, обращенной к периферии глазного дна, использовали частоту резов витреотома 2000 резов/мин, а при удалении части МХ ближе к фовеа и ДЗН – 5000 резов/мин на максимальном вакууме. После удаления МХ формировали хирургическую колобому с захватом 1 мм слоя окружающих тканей при работе витреотома 6000 резов/мин с вакуумом 250-300 мм.рт.ст. Следует отметить, что при резекции опухолевого очага ни в одном из случаев не наблюдали интраоперационного кровотечения из стромы или ложа МХ, затрудняющее проведение оперативного вмешательства (рисунок 4.8). У 11 (35%) пациентов строма опухоли была васкуляризирована, за счет этого при ее удалении наблюдали точечные кровоизлияния на резецируемой поверхности.



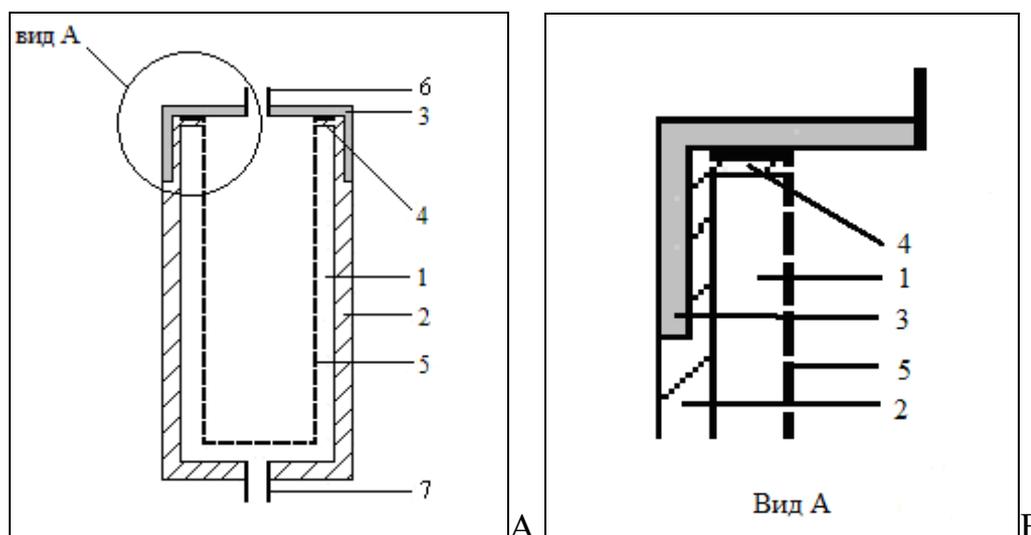
Рисунок–4.8. Резекция леченной МХ витреотомом без интраоперационного кровотечения в витреальную полость.

А – начальный этап резекции опухолевого очага.

Б – промежуточный этап резекции опухолевого очага.

В – заключительный этап резекции опухолевого очага.

Также следует отметить, что при удалении опухолевого очага строма опухоли была несколько плотная, за счет ее фиброзных изменений после предшествующей БТ. Поэтому резекцию опухоли проводили при максимальном вакууме. Полученный материал отправляли по cito! в лабораторию для исследования. Для сбора материала МХ нами был разработан фильтр (рисунок 4.9) (Патент РФ на изобретение № 2669859, приоритет от 18.01.18 г.), который подключается в аспирационную линию комбинированной офтальмологической хирургической системы на расстоянии 5 см от рукоятки витректора (рисунок 4.10), что исключает распределение материала по всей длине аспирационной трубки, кассеты и контейнера для сбора отходов. Концентрация биологического материала в небольшом фильтре и возможность отсоединить его из аспирационной линии без разгерметизации кассеты, позволяет производить забор биологического материала при эндовитреальных операциях в виде разных порций независимо от его состава и количества, удобном и быстром извлечении мембраны с удаленными фрагментами опухоли из фильтра с отправкой по cito! в лабораторию на необходимое исследование для подтверждения диагноза и выявления степени патоморфоза опухоли после БТ.



Рисунок–4.9. Схематическое изображение фильтра для сбора биологического материала: 1 – пространство между корпусом и мембраной; 2 – корпус фильтра; 3 – крышка корпуса; 4 – выступ корпуса; 5 – мембрана с отбортовкой; 6 – трубка крышки корпуса; 7 – трубка глухого торца корпуса. А – продольный разрез фильтра в натуральном размере. Б – увеличенный вид основных элементов фильтра.

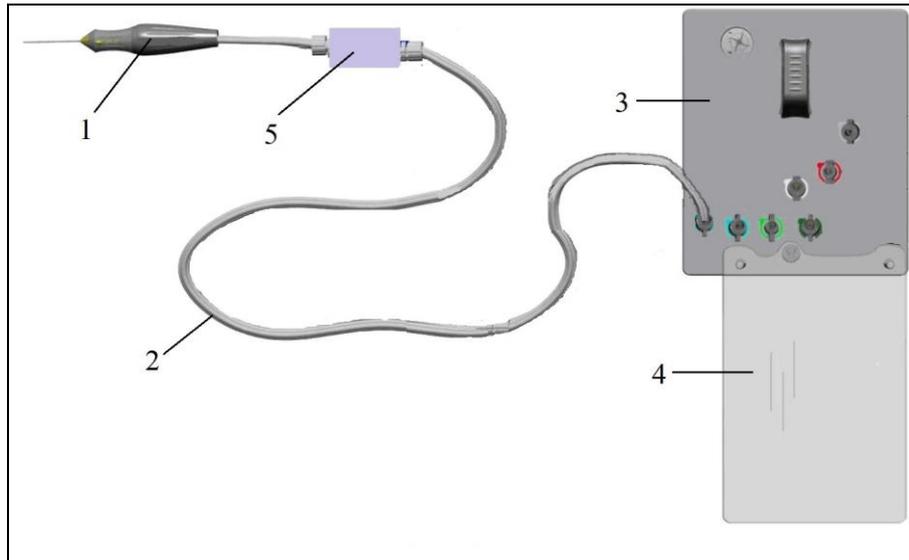


Рисунок – 4.10. Общий вид аспирационной линии офтальмологической хирургической системы с фильтром. 1 – витректор; 2 – аспирационная трубка; 3 – кассета; 4 – мешок для сбора отходов; 5 – фильтр.

Во время ЭР МХ существует проблема определения границ, в пределах которых следует проводить резекцию сосудистой оболочки, чтобы быть уверенным в удалении опухолевого очага в пределах «здоровых» тканей и вместе с тем с максимальным их сохранением. Для решения данной проблемы нами был предложен способ (Патент РФ на изобретение № 2653271, приоритет от 29.03.17г.) резекции МХ по принципу MOHS (micrographic oriental histology surgery) хирургии. После того как сформирована хирургическая коллобома, производили дополнительное иссечение узкой полосы сосудистой оболочки и сетчатки по двум зонам (рисунок 4.11): первая зона – зона окружающих тканей ближе к макулярной зоне и ДЗН иссекается шириной до 0,5 мм; вторая зона – зона сосудистой и сетчатки, занимающих периферические отделы, иссекается шириной до 1 мм при работе витреотома 6000 резов/мин и 5000 резов/мин соответственно. При наличии признаков кровотечения проводили диатермокоагуляцию в соответствующих участках.

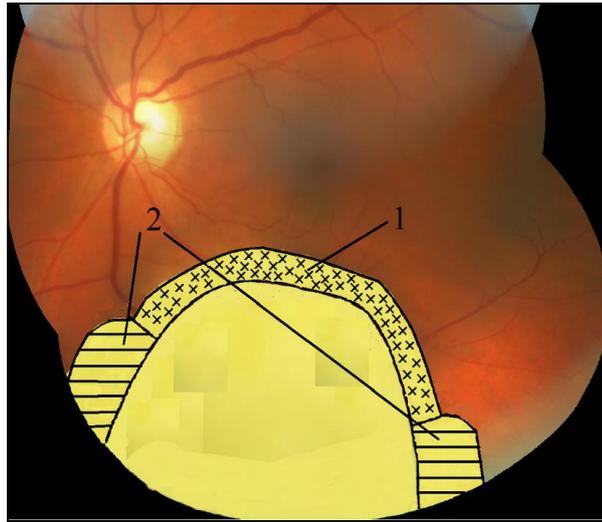


Рисунок – 4.11. Схема удаления опухолевого очага по зонам (пояснение в тексте)

Полученные порции удаленных тканей отправляли по cito в лабораторию на гистологическое/цитологическое исследование с нумерацией порций, соответствующих иссекаемой зоне. Если в порциях материала из первой и второй зоны клеток МХ не обнаруживали (рисунок 4.12), то выполняли последующие этапы ЭХ, которые будут описаны ниже. Если в одной из порций присутствовали клетки МХ, то дополнительно иссекали узкую полоску окружающих тканей в соответствующей зоне, с отправкой на исследование. Этот этап проводили до тех пор, пока в материале были обнаружены только фрагменты тканей без опухоли (рисунок 4.12).

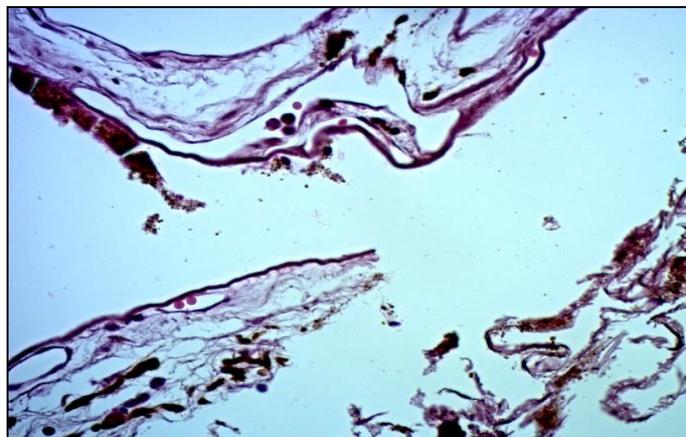


Рисунок – 4.12. Гистологический препарат. Фрагмент сосудистой оболочки с единичными лимфоцитами и разрозненными меланофорами

Окраска – гематоксилин-эозин
ув. x400

Затем выполняли ЭЛК (длина волны 532 нм, мощность излучения 150-250 мВт, диаметр пятна 200 мкм) по краю колобомы 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 с помощью этого же лазера для предупреждения отслойки сетчатки в послеоперационном периоде.

Если во время операции сетчатая оболочка хорошо прилежала, то операцию заканчивали тампонадой ВП газо-воздушной смеси долго рассасывающегося газа перфторпропана (C₃F₈) по методике тампонады ВП с использованием минимального количества газа (Патент РФ на изобретение №2635452, приоритет от 26.01.17 г.). Заканчивали операцию тампонадой газо-воздушной смесью у 11 (35%) пациентов. Если во время операции имела место субтотальная отслойка сетчатки, а сформированная колобома локализовалась в нижней полусфере или планировалась одномоментная БТ, то ВП тампонируют силиконовым маслом (20 (65%) пациентов). При локализации колобомы хориоидеи в верхней полусфере глазного яблока использовали силиконовое масло «Oxane1300» либо «Oxane 5700», при локализации в нижней полусфере – «Densiron 68». Более вязкое силиконовое масло использовали при большей площади колобомы хориоидеи и сетчатки.

После тампонады ВП газо-воздушной смесью или силиконовым маслом извлекали порты и на места склеротомий для герметизации накладывали узловые швы с использованием шовного материала викрил 8-0. После проводили криопексию в течении 30-45 сек в местах установки портов для профилактики экстра-, интрасклеральных рецидивов МХ.

Если во время резекции МХ были выявлены признаки активности опухоли (11 (35%) пациентов): 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 (за счет разрушения остаточных интрасклеральных опухолевых клеток) проводили одновременную БТ по

методике, описанной ранее, путем подшивания к эписклере на проекцию хирургической колобомы ОА с радионуклидом рутений-106, с поглощенной дозой облучения на внутреннюю поверхность склеры не менее 150 Гр.

На завершающем этапе операции удаляли уздечные швы-держалки с прямых мышц, на конъюнктиву накладывали непрерывный обвивной шов (викрил 7-0).

Снятие ОА осуществляли на следующий день после достижения необходимой поглощенной дозы на внутреннюю поверхность склеры.

В тех случаях, когда ЭР МХ завершалась тампонадой ВП силиконовым маслом, второй этап операции по поводу удаления силикона с тампонадой ВП газо-воздушной смесью C₃F₈ по предложенной методике проводили в сроки от 3 до 17 месяцев (в среднем 7,2±4,2 месяцев) после ЭР МХ.

4.5. Результаты гистологического исследования материала эндорезекции

4.5.1. Общая характеристика материала гистологических исследований

Исследование проводили на материале, полученном при ЭР опухоли сосудистой оболочки глаза леченной методом БТ с Ru-106 от 31 (100%) пациента подгруппы БТ+ЭХ+ЭР. Данная часть работы выполнена на базе лаборатории патологической анатомии и гистологии глаза клиники ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Основные характеристики пациентов (возраст, пол, соматический статус пациента), включенных в исследование, состояние пораженного опухолью глаза, основные характеристики опухолевого очага (высота, МДО, локализация, степень пигментации) на момент проведения БТ и ЭХ с ЭР МХ описаны в разделе 4.1 «Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией».

Техника проведения эндовитреального удаления МХ описана в разделе 4.4 «Хирургическая техника эндорезекции меланомы хориоидеи».

4.5.2. Подготовка материала эндорезекции меланомы хориоидеи для гистологического исследования

При удалении опухоли морфологическое исследование является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса. Однако материал ЭР внутриглазной меланомы отличался от стандартного объекта для гистологии после инцизионного удаления опухоли.

При проведении любой ЭХ, в частности ЭР МХ, весь материал операции скапливается в кассете и мешке для отходов витреоретинального комбайна. Полученный материал во всех случаях был представлен жидкостью различной степени пигментации (в зависимости от степени пигментации опухоли и наличия разрушенных кровяных пигментов) неоформленными мелкими фрагментами резецируемой опухоли, сосудистой и сетчатой оболочек глаза, стекловидного тела, хрусталиковых масс (при выполненной ФЭК), перемешанных с аспирационным раствором, в состав которого входили BSS, ПФОС и другие вещества, применяемые во время операции (рисунок 4.13).

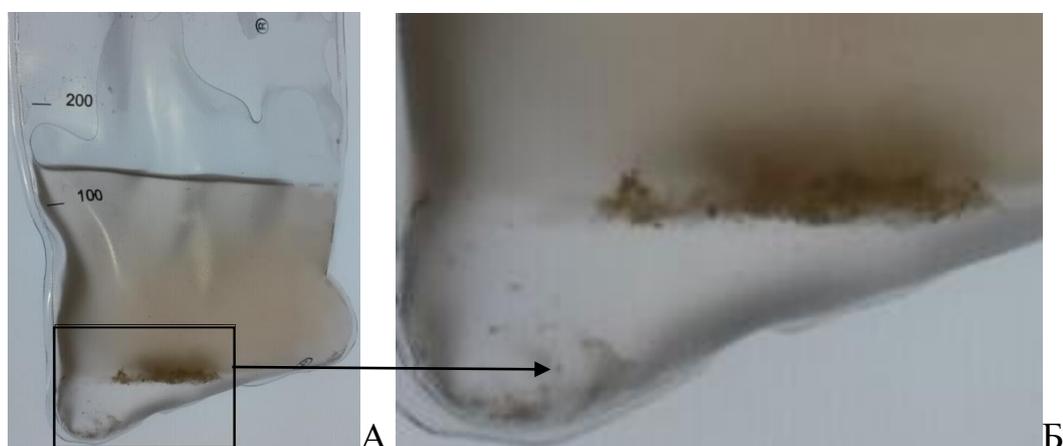


Рисунок – 4.13. Мешок для отходов витреоретинального комбайна с материалом эндорезекции меланомы хориоидеи.

Для проведения морфологического исследования было необходимо собрать весь материал ЭР и исключить возможность его потери во время гистологической проводки. С этой целью были приняты меры для его максимального сохранения. Для этого из витреоретинального комбайна извлекали кассету с контейнером для сбора отходов, которые в последующем вскрывали для получения материала.

Далее проводили сепарацию содержимого мешка методом центрифугирования (4 (13%) случая) или методом процеживания (27 (87%) случаев) и удаление жидкой части материала.

При центрифугировании материал из кассеты переливали в мешок для отходов, оставляли его в вертикальном положении на 30 мин. Затем сливали осадок в пробирку и помещали ее в центрифугу на 15 минут при 4000 об/мин. Далее надосадочную жидкость сливали, а отцентрифугированный материал помещали в биопсийный мешочек, который затем размещали в биопсийную кассету и заливали 10% раствором забуфференного формалина (рисунок 4.14).

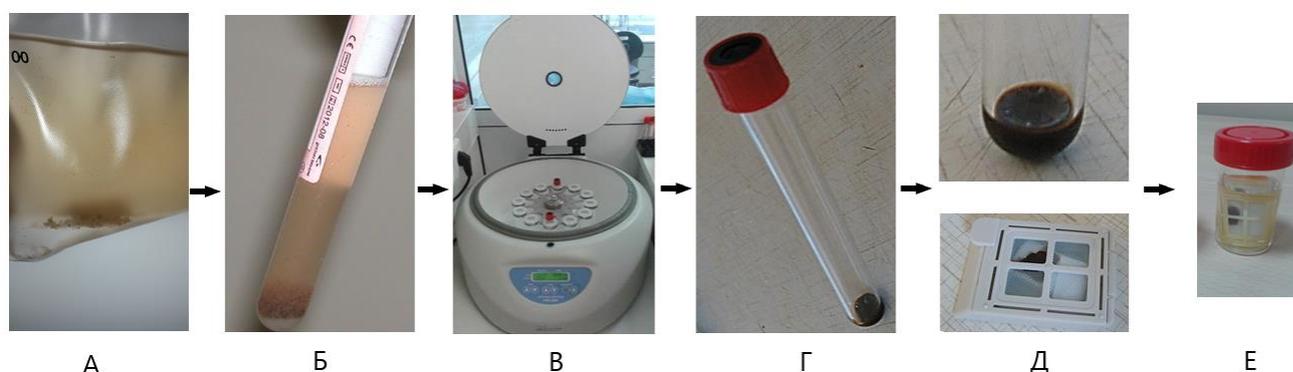


Рисунок – 4.14. Этапы подготовки материала эндорезекции к морфологическому исследованию с использованием центрифугирования:

А – материал эндорезекции в мешке для отходов;

Б – помещение осадка в пробирку;

В – центрифугирование пробирки с осадком;

Г – плотный центрифугат на дне пробирки;

Д – помещение центрифугата в биопсийный мешочек и кассету;

Е – размещение биопсийной кассеты в контейнере с 10% раствором формалина.

При процеживании материал из кассеты переливали в мешок для отходов, оставляли его в вертикальном положении на 30 мин. Затем процеживали осадок через биопсийный мешочек, укрепленный в лабораторной воронке в стеклянном цилиндре, который затем размещали в биопсийную кассету и заливали 10% раствором забуфференного формалина (рисунок 4.15).

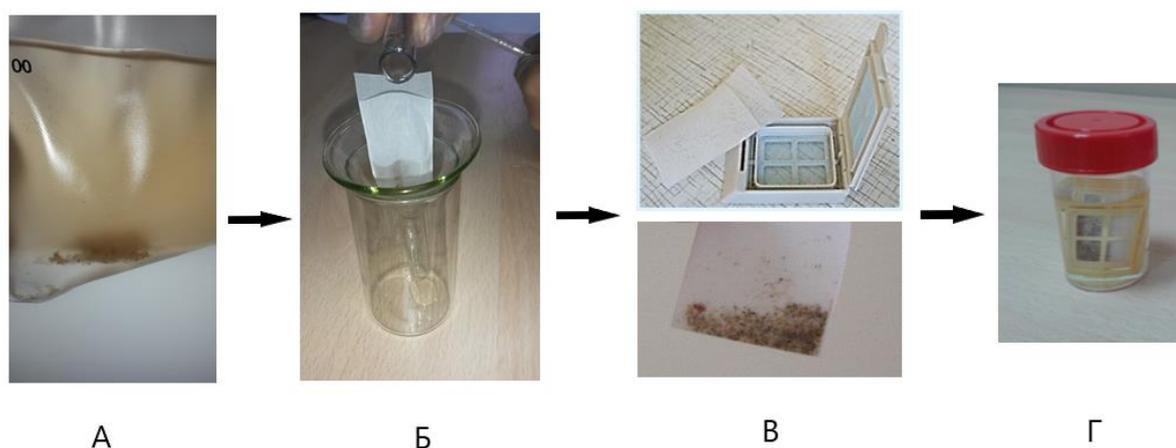


Рисунок – 4.15. Этапы подготовки материала эндорезекции к морфологическому исследованию с использованием процеживания:

А – материал эндорезекции в мешке для отходов;

Б – процеживание осадка через биопсийный мешочек;

В – размещение биопсийного мешочка в биопсийной кассете;

Г – помещение биопсийной кассеты в контейнер с 10% раствором формалина.

Биопсийные кассеты с материалом отправляли в лабораторию на морфологическое исследование.

4.5.3. Гистологическая проводка материала эндорезекции

Материал, фиксированный в 10% растворе забуференного формалина, промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, выполняли серии гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином и, при необходимости, предварительной депигментацией. Препараты изучали под микроскопом DM LB2 фирмы «Leica» (Германия) при x50, x100, x200, x400 кратном увеличении с последующим фотографированием.

4.5.4. Результаты морфологического исследования материала эндорезекции

Подготовительные мероприятия, примененные на этапе сбора материала ЭР оправдали себя. Как центрифугирование, так и процеживание позволили сконцентрировать фрагменты удаленных тканей. После фиксации в формалине они уплотнились, что позволило их свободно перемещать во время

гистологической проводки как целостный объект с последующей заливкой в парафин.

При гистологическом исследовании выявлены внешние различия в материале объектов на предметных стеклах, подготовленных разными способами. После центрифугирования материал был оформлен, компактен, сконцентрирован локально (рисунок 4.16.А). После процеживания материал на предметном стекле располагался более разряжено, занимал большую площадь (рисунок 4.16.Б).

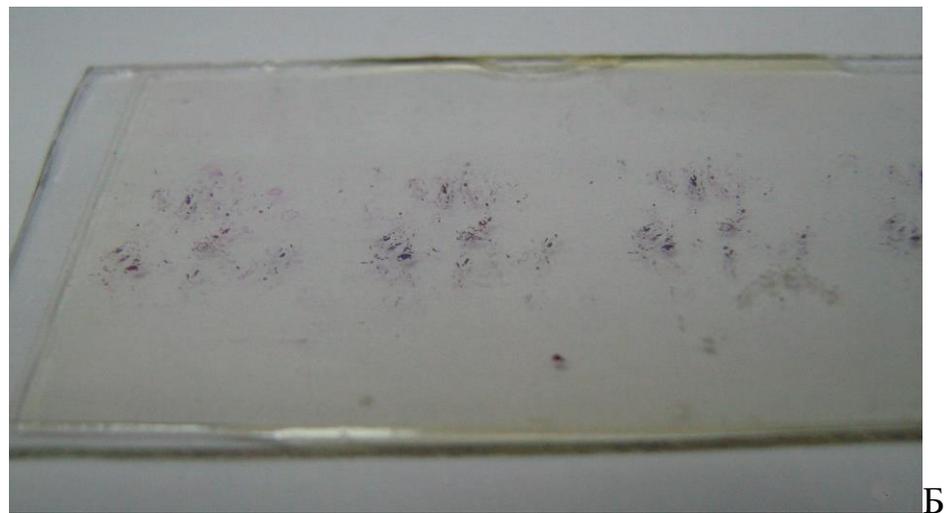
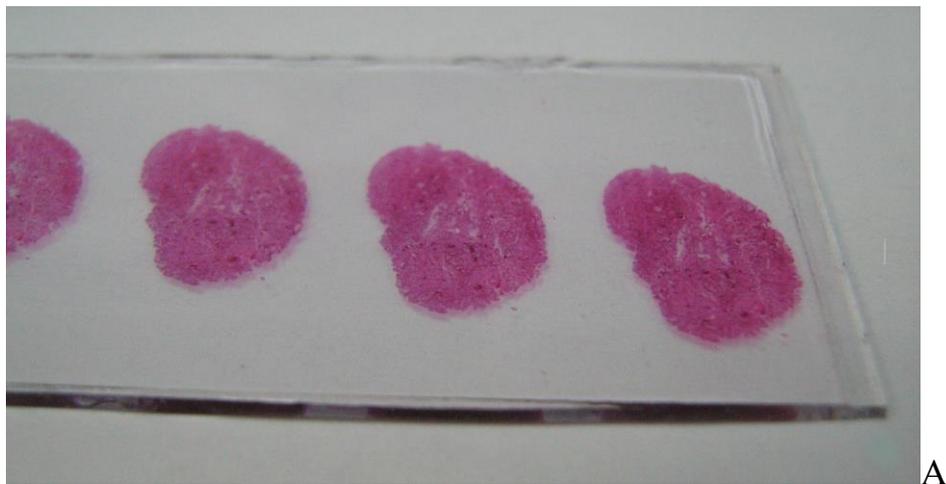


Рисунок – 4.16. Материал эндорезекции на предметном стекле после гистологической проводки: А – материал после центрифугирования; Б – материал после процеживания.

При микроскопическом исследовании материал независимо от способа предварительной подготовки был информативен. В каждом случае была возможность отдифференцировать структуры резецируемой опухоли, фрагменты оболочек и другие ткани между собой. При использовании обоих способов клеточные структуры не были повреждены, форма клеток, вид ядра и внутриклеточные элементы сохраняли свою морфологию, поэтому материал был признан диагностичным (рисунок 4.17).

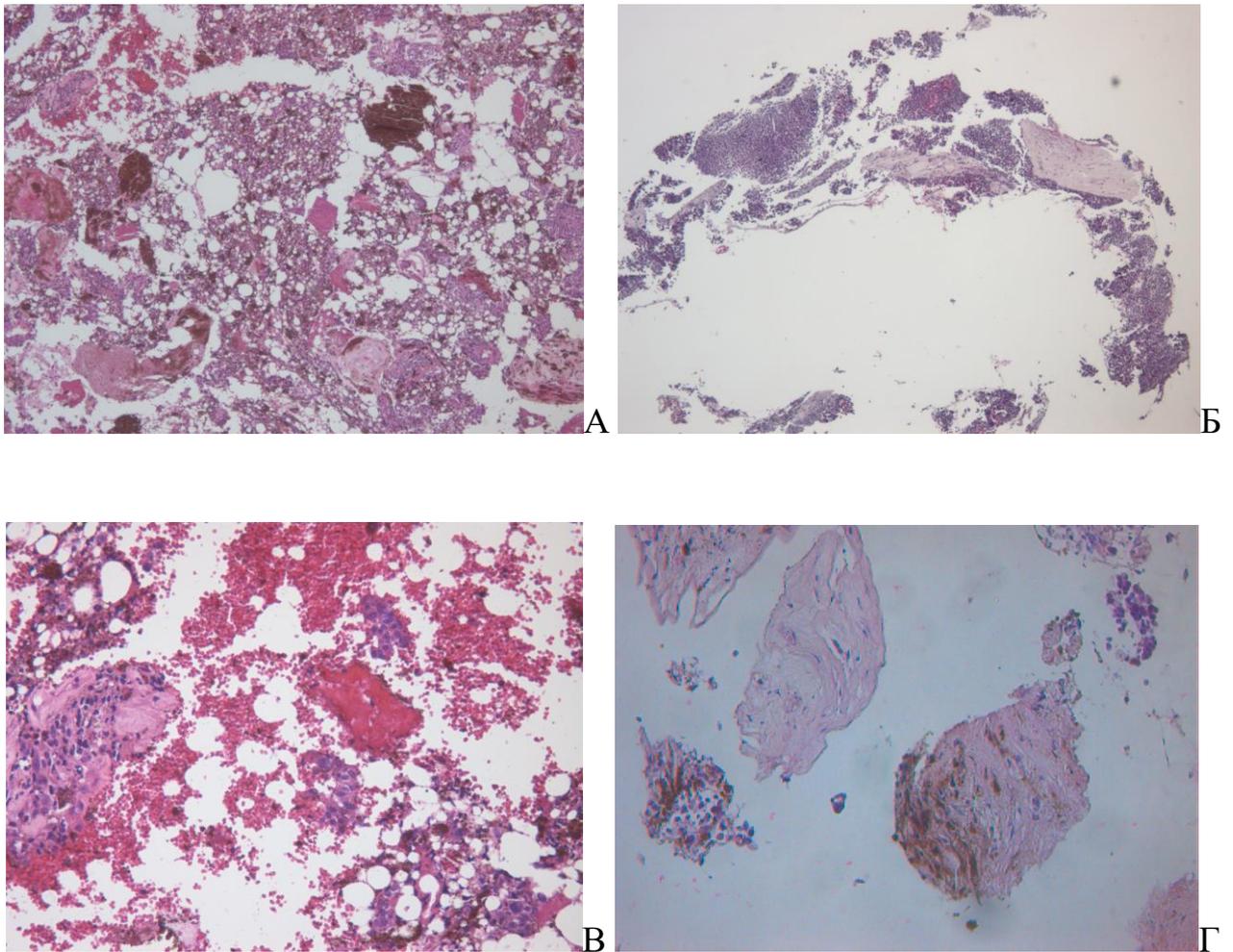


Рисунок – 4.17. Материал эндорезекции после гистологической проводки: А, В – после центрифугирования; Б, Г – после процеживания.

окраска гематоксилин-эозин,
ув. А-Б – x50, В-Г – x200

Таким образом, как центрифугирование, так и процеживание могут быть использованы в качестве предварительной подготовки материала для гистологического исследования. В связи с этим, по мере разработки технологии

эндовитреального удаления опухоли после БТ с рутеним-106 стали применять фильтр для сбора материала ЭР, в котором лежит принцип процеживания.

При микроскопическом анализе материала ЭР после БТ «больших» МХ наблюдали три различных гистологических картины, связанных с состоянием клеточного компонента МХ (рисунок 4.18): 1) – полное разрушение опухоли с формированием бесклеточного детрита, 2) – субтотальный некроз опухоли с яркими признаками патоморфоза клеток МХ после проведенного лечения, 3) – субтотальный некроз опухоли с фрагментами сохраненной клеточной структуры МХ.

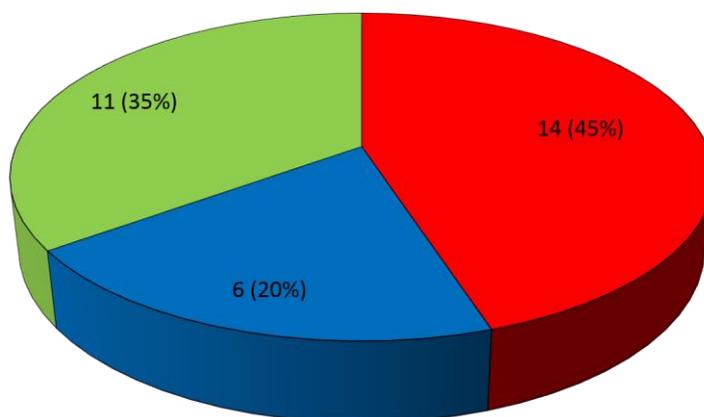


Рисунок – 4.18. Процентное распределение материала ЭР МХ после БТ в зависимости от состояния клеточного компонента:

- - бесклеточный детрит МХ;
- - субтотальный некроз МХ с клетками-тенями меланоцитов;
- - субтотальный некроз с сохраненной клеточной структурой МХ.

Корреляционной связи между гистологической картиной материала ЭР и степенью пигментации МХ, высотой опухоли, степенью регрессии МХ после БТ до ЭХ не выявлено ($r=-0,325$, $p=0,074$; $r=0,106$, $p=0,571$ и $r=-0,23$, $p=0,214$ соответственно).

Бесклеточный детрит (рисунок 4.19) представляет собой полное разрушение опухоли после проведенной БТ, что показывает абсолютную эффективность этого метода у 14 (45%) человек. Во всех случаях детрит состоял из некротических масс опухолевой ткани, без возможности определения клеточного типа, гранул

конденсированного пигмента (преимущественно выраженная интенсивность пигментации опухоли пациентов этой группы), нейрофрагментов сетчатки, матрикса стекловидного тела и элементов плотного белкового экссудата.

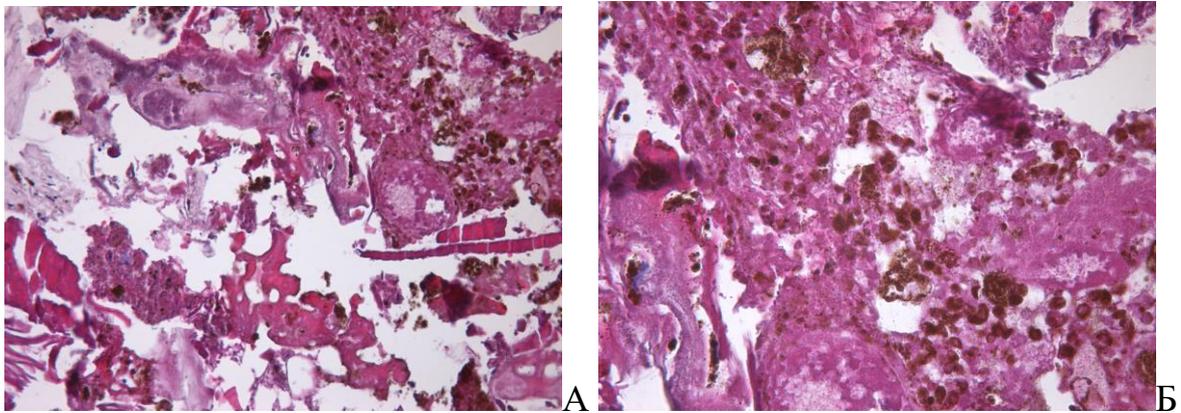


Рисунок – 4.19. Материал эндорезекции МХ после БТ – бесклеточный детрит.
окраска гематоксилин-эозин,
ув. А – x200, Б – x400

Субтотальный некроз опухоли с яркими признаками лечебного патоморфоза после проведенной БТ (рисунок 4.20) представляет собой фрагменты внутриглазной меланомы с сохранением стромального компонента и специфическими особенностями клеточной морфологии. Наряду с участками полного некроза имелись участки, в которых преобладали клетки – тени, представляющие собой клеточные структуры с целостными мембранами (клеточной и ядерной), с сохранной формой клетки и формы ядра, с запусением цитоплазмы. Это яркие признаки проведенной БТ.

Оптически пустое ядро теряло базофильную окраску, что косвенного говорит о его афункциональности. Часть клеток-теней имели редуцированные базофильные ядерные элементы с признаками вакуолизации, кариопикноза и кариорексиса, что тоже говорит об их сомнительной жизнеспособности. Сохранение формы клетки позволяло предположить клеточный тип резецированной меланомы.

Стромальный компонент фрагментов опухоли был представлен тонкими фиброзными септами в паренхиме, стенок сосудов и элементов заместительного фибрирования.

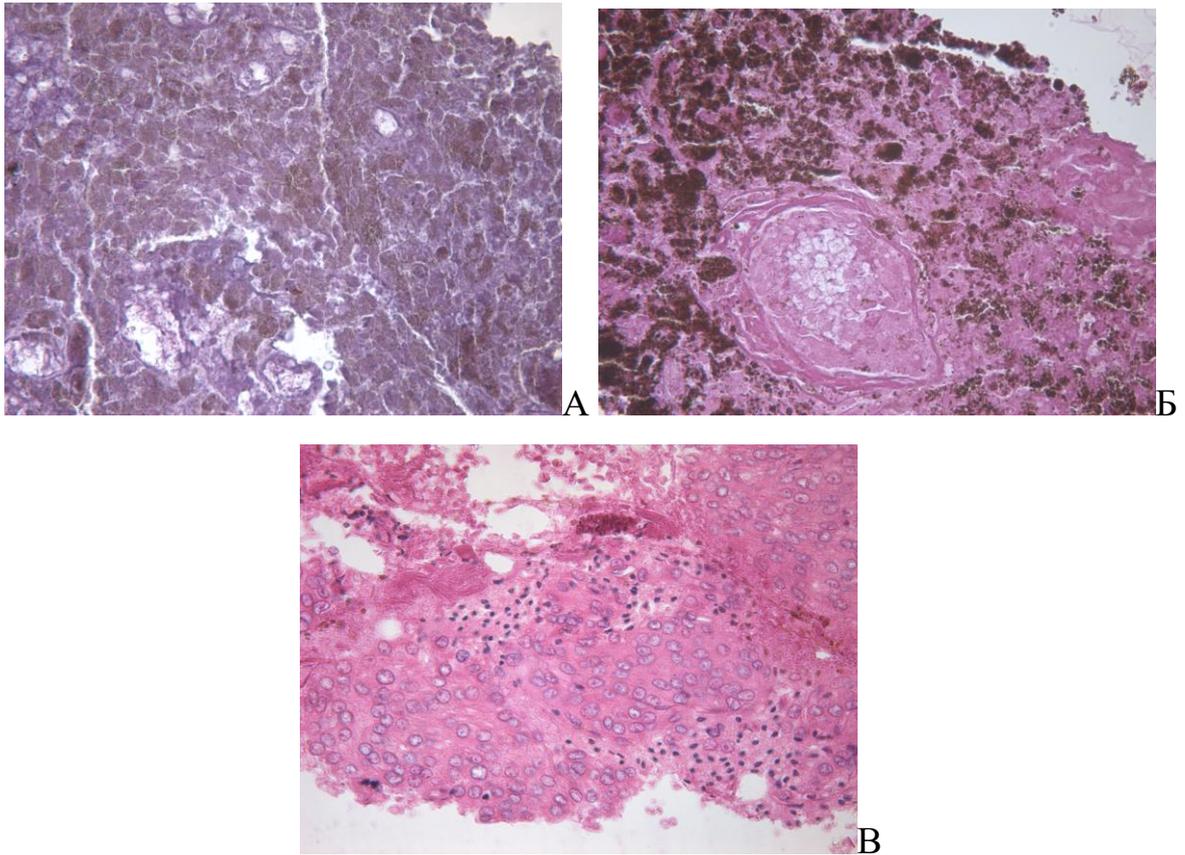


Рисунок – 4.20. Субтотальный некроз МХ, удаленной при ЭР после БТ, с признаками патоморфоза.

А – субтотальный некроз опухоли с признаками патоморфоза.

Б – некроз опухоли с разрушением стенки сосуда.

В – хорошо визуализируются клетки-тени и конденсация пигмента.

окраска гематоксилин-эозин,
ув. А-В – х400

В группе пациентов (6 (20%) человек), у которых был выявлен субтотальный некроз опухоли с признаками лечебного патоморфоза, можно считать результат проведения БТ – эффективным.

У 11 (35%) пациентов при субтотальном некрозе опухоли в составе удаленного материала обнаруживали сохраненные структуры опухолевой паренхимы, представленные меланоцитами различных фенотипов. Скопление жизнеспособных меланоцитов в месте с преимущественно большей пигментацией. Клетки локализовались либо свободно (рисунок 4.21 А, Б), либо вблизи сосудов (рисунок 4.21 В).

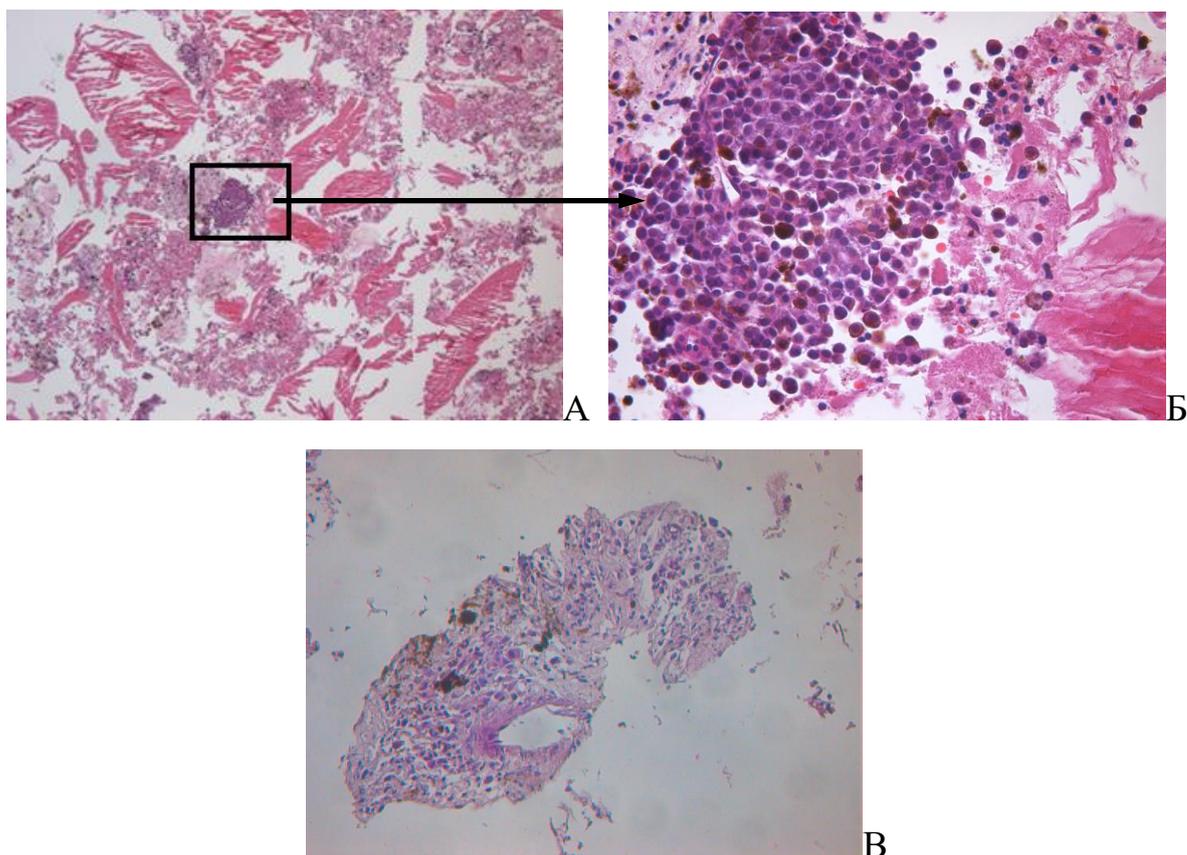


Рисунок – 4.21. Материал ЭР МХ после БТ – субтотальный некроз МХ с сохраненной структурой опухоли:

А, Б – субтотальный некроз опухоли с участком сохраненной структуры опухоли;
 В – участок сохраненной структуры опухоли вокруг сосуда.

окраска гематоксилин-эозин,
 ув. А – х50, Б – х400, В – х200

При гистологическом исследовании материала ЭР МХ в этой группе были обнаружены два варианта фенотипов меланоцитов – веретенноклеточный (9 случаев) (рисунок 4.22 А) и смешанный эпителиоидно-веретенноклеточный (2 случая) (рисунок 4.22 Б).

Как было сказано ранее, по клеткам-теням также была возможность определить тип фенотипа: в 4 случаях – веретенноклеточный, в 2 – смешанный эпителиоидно-веретенноклеточный.

Среди 17 случаев субтотального некроза МХ с клетками-тенями или участками сохраненной структуры опухоли после БТ веретенноклеточный фенотип выявлен в 13 (42%) случаях и смешанный эпителиоидно-веретенноклеточный – в 4 (13%) случаях.

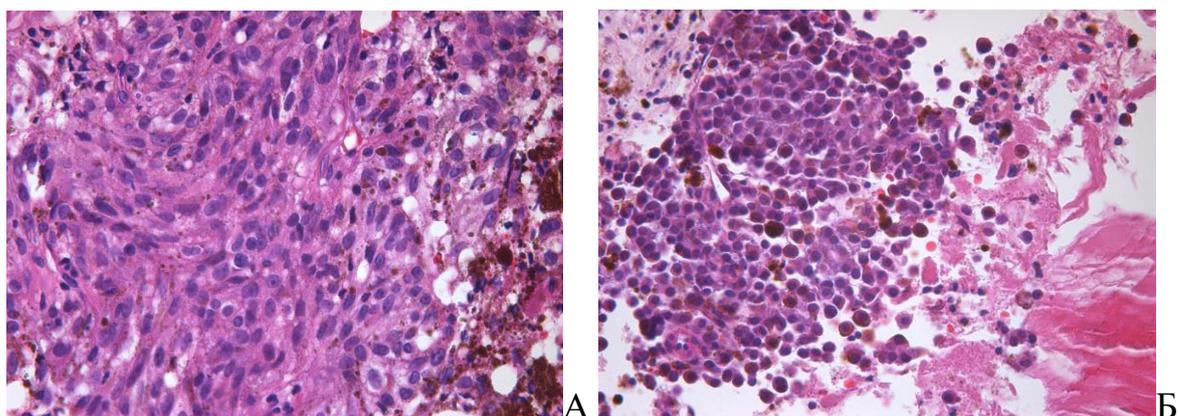


Рисунок – 4.22. Материал ЭР МХ после БТ:
 А – веретенноклеточный тип МХ;
 Б – смешанный эпителиоидно-веретенноклеточный тип МХ.

окраска гематоксилин-эозин,
 ув. – х400

Одиннадцати пациентам (35%) при эндовитреальном удалении остаточной опухоли выполнена адьювантная БТ в проекции сформированной хирургической коллобомы с дозой облучения на внутреннюю поверхность склеры не менее 150 Гр, так как во время операции было предположено наличие сохраненных участков опухоли по совокупности внешних клинических признаков: строма опухоли была васкуляризирована, основание опухолевого очага выходило за пределы зоны хориоретинальной атрофии, увеличение размеров опухоли. У всех этих пациентов по результатам гистологического исследования выявлены участки сохраненной структуры опухоли. У других пациентов, которым выполнена ЭР опухоли без адьювантной БТ, сохраненной структуры МХ по результатам гистологического исследования выявлено не было. Из этого следует, что по клинической картине остаточного опухолевого очага можно с большой вероятностью определить его активность, и эти данные могут выступать в качестве показаний к проведению адьювантной БТ. Также следует отметить, что доза облучения при адьювантной БТ низкая и она не оказывает лучевого эффекта на ткани, не пораженные опухолью, однако этой дозы достаточно для разрушения остаточных опухолевых клеток.

4.6. Критерии оценки эффективности лечения

Основными показателями, по которым проводилась оценка полученных клинических результатов, были локальная и функциональная эффективность, органосохраняющая эффективность, безрецидивная выживаемость пациентов, метастазирование, общая эффективность в отдаленном периоде.

Локальную (или местную) эффективность лечения оценивали по следующим показателям: 1) ответ опухоли на проведенную БТ – отсутствие эффекта от лечения (отсутствие изменений размеров опухоли либо продолженный рост опухоли с увеличением ее высоты на 25% от исходного уровня); стабилизация процесса, при котором опухолевый очаг уменьшается в размерах, меньше чем на 50% от исходной величины; частичная регрессия опухоли, при которой наблюдается уменьшение высоты опухоли на 50% и больше; полная регрессия опухоли; 2) случаи проведения повторного лечения в виде БТ или энуклеации (как по причине продолженного роста МХ, так и из-за осложнений первичного лечения); 3) рецидив опухоли после ЭР МХ или клинически полной регрессии опухоли после БТ; 4) устранение осложнений БТ, по поводу которых проводили ЭХ; 5) диссеминация МХ в ВП при ЭХ.

К полной регрессии опухоли после БТ мы относили не только случаи с отсутствием проминенции опухолевого очага по результатам В-сканирования, но и с учетом того факта, что в клинической практике имеются случаи формирования на месте опухоли детритного очага после БТ [105, 125], содержащего фиброзную ткань с пигментной гиперплазией, без признаков живых опухолевых клеток, случаи с остаточной слабопроминирующей опухолью без признаков активности по данным офтальмоскопической картины, так называемая клинически полная регрессия. К сожалению, неинвазивные методы диагностики не во всех случаях позволяют с полной уверенностью оценить, имеется ли полная девитализация опухоли. ЭР МХ позволяет с уверенностью судить об этом на основании гистологического исследования.

Функциональные исходы лечения оценивали по показателям МКОЗ на максимальный срок наблюдения пациентов.

Одним из самых важных показателей органосохраняющего лечения, оценивавшийся в отдаленном периоде, но имевшем непосредственную связь с локальными результатами, являлось сохранение глаза как органа или иными словами собственно органосохраняющая эффективность. Органосохраняющую эффективность оценивали, как процент случаев сохранения глазного яблока после проведенного лечения от общего количества пациентов, пролеченных данным методом на максимальный срок наблюдения пациентов. Случаи энуклеаций по поводу осложнений лечения или рецидивов расценивали как цензурируемые при расчете выживаемости с сохранением глаза со сроком наблюдения, соответствующим моменту энуклеации.

Помимо локальной, функциональной и органосохраняющей эффективности лечения оценивали специфические для методов лечения МХ показатели специфической выживаемости и безрецидивной выживаемости пациентов.

При расчете специфической выживаемости завершённым случаем считали пациентов с метастазами МХ на момент их выявления. Это относили к отрицательным результатом специфической выживаемости. Расчет отдельно показателей «развития метастазов» и гибели от метастазов МХ не проводили, как это и принято в большинстве зарубежных публикаций [61, 65, 83, 112, 120, 159, 168], в связи с тем, что на сегодняшний день, несмотря на имеющиеся попытки лечения метастатической МХ, эффективных методов не существует и сроки жизни пациентов с момента выявления метастазов не превышают одного года [51, 112].

При расчете безрецидивной выживаемости к отрицательным результатам отнесены случаи отсутствия эффекта лечения, случаи продолженного роста, рецидивов МХ и метастазов.

Наиболее полную картину эффективности лечения МХ можно представить по общей эффективности, которую можно выразить в виде двух исходов – положительного и отрицательного. К положительным результатам отнесены: полная или частичная регрессии МХ без признаков продолженного роста или рецидива опухоли, сохранение глаза как органа, отсутствие отдаленных

метастазов за весь период наблюдения. К отрицательным результатам отнесены: отсутствие изменений размеров опухоли, продолженный рост опухоли, энуклеация глаза (по поводу осложнений или продолженного роста), а также развитие отдаленных метастазов за весь период наблюдения.

Общую эффективность лечения МХ оценивали в виде процента случаев положительных результатов применения метода при максимальном сроке наблюдения от общего количества пациентов, пролеченных данным методом.

Максимальным сроком наблюдения пациента считали момент последней его явки на осмотр либо срок на момент выявления отрицательного результата (рецидив, метастаз, гибель пациента от метастазов МХ) и выведения пациента из исследования.

Таким образом, разработана технология ЭР МХ после БТ с рутением-106 «больших» МХ на основании клинико-функциональных и инструментально-диагностических исследований, позволяющая проводить операцию без риска интраоперационного кровотечения в ВП, эмболии вортикозных вен тампонирующими веществами, удалять опухолевый очаг в пределах «здоровой» сосудистой оболочки. Материал ЭР после БТ МХ являлся пригодным для морфологического исследования (диагностичен) и не зависел от способа (центрифугирование, процеживание) предварительной подготовки материала для гистологического исследования, по результатам которого можно было установить клеточный тип МХ, наличие патоморфоза опухоли после БТ, и характер клеточных изменений. По клинической картине остаточного опухолевого очага можно было с большой вероятностью определить его активность, и эти данные выступали в качестве показаний к проведению адъювантной БТ.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ, ПРОЛЕЧЕННЫХ БРАХИТЕРАПИЕЙ С РУТЕНИЕМ-106

5.1. Результаты непосредственно эндовитреальной хирургии у пациентов с «большой» меланомой хориоидеи после брахитерапии

Целью данного раздела было на основании результатов клинико-анатомических, функциональных исследований оценить непосредственные и отдаленные результаты ЭХ после БТ с рутением-106 «больших» МХ.

Для решения данной цели необходимо было определить особенности течения послеоперационного периода ЭХ в зависимости от его объема – с удалением (подгруппа БТ+ЭХ+ЭР) и без удаления (подгруппа БТ+ЭХ) опухолевого очага. Также определить местную эффективность непосредственно ЭХ в обеих подгруппах, провести анализ послеоперационных ранних и поздних осложнений, анализ отдаленных результатов непосредственно ЭХ на основании вторичных энуклеаций, метастазов и выживаемости пациентов, общей эффективности данной витреоретинальной операции. Также необходимо было оценить функциональные результаты у пациентов ОГ до проведения и после ЭХ.

5.1.1. Течение послеоперационного периода

Традиционно послеоперационный период подразделяют на ранний и поздний. Следует рассматривать их отдельно друг от друга, так как ответ организма, органа, ткани и даже клеток отличный в зависимости от времени с момента оперативного вмешательства.

5.1.1.1. Течение раннего послеоперационного периода

Ранним послеоперационным периодом при ЭХ после БТ с рутением-106 считали время от момента выполнения операции и до 5-7 суток (время нахождения пациента в стационаре после витреоретинальной операции). Обследование и осмотр пациентов в стационаре проводили ежедневно.

По нашим данным, течение раннего послеоперационного периода принципиально не отличалось в подгруппах БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ.

Ранний послеоперационный период протекал спокойно у всех пациентов ОГ и характеризовался слабовыраженной реакцией тканей придаточного аппарата глаза в виде незначительного отека век, умеренной инъекции и отека конъюнктивы, выраженность которых была наибольшей на третий день после операции. В местах установки портов у всех пациентов отмечались незначительные субконъюнктивальные кровоизлияния. Следует отметить, что у 12 (20%) пациентов ОГ, которым проведено комбинированное лечение – ЭХ с адьювантной БТ, раннее послеоперационное течение имело несколько более выраженную реакцию в виде большего отека и инъекции конъюнктивы, субконъюнктивальных геморрагий. Это связано с большим операционным разрезом конъюнктивы и ее травматизацией. К моменту выписки пациента из стационара становились незначительными отек, инъекция конъюнктивы и субконъюнктивальные кровоизлияния. Конъюнктивально-склеральные швы были состоятельны у всех пациентов, не было отмечено ни в одном случае наличия пигмента на поверхности склерального канала, под конъюнктивой или на ее поверхности, а также выхода силиконового масла, газа под конъюнктиву. У 56 (95%) пациентов ОГ, несмотря на комбинированную эндовитреальную операцию с ФЭК с имплантацией ИОЛ (28 (47%) пациентов), не наблюдали отека роговицы, складок десцеметовой оболочки, феномена Тиндаля, экссудата или гифемы в передней камере.

Анатомическое прилегание сетчатки в раннем послеоперационном периоде было достигнуто в 100% случаев. В подгруппе БТ+ЭХ у всех пациентов после ЭХ изменений опухолевого очага выявлено не было (рисунок 5.1).

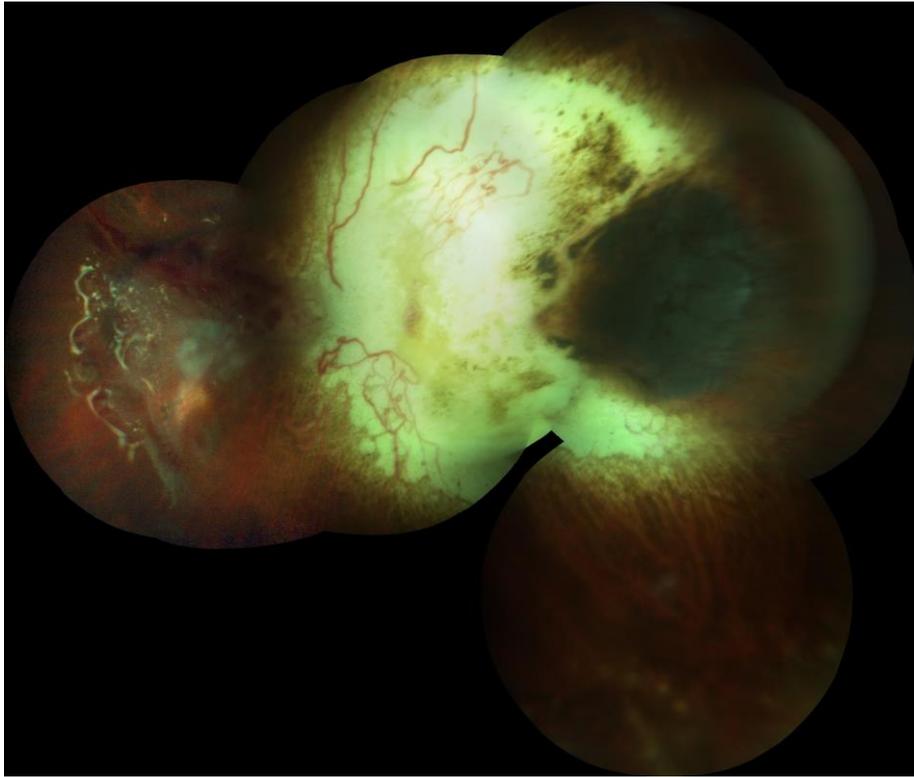


Рисунок – 5.1. Фото глазного дна: остаточная опухолевая ткань без признаков активности после БТ+ЭХ, сетчатка прилежит

В подгруппе БТ+ЭХ+ЭР выполняли удаление опухолевого очага, поэтому на его месте формировали хирургическую колобому сетчатки и хориоидеи. У 23 (74%) пациентов на протяжении всего раннего послеоперационного периода на поверхности склерального ложа ближе к краю колобомы наблюдали незначительные кровоизлияния (рисунок 5.2.А). Также на протяжении всего раннего послеоперационного периода по краю колобомы наблюдали выраженный отек сетчатки и хориоидеи, связанный с отграничительной диатермокоагуляцией и лазеркоагуляцией указанных структур (рисунок 5.2.В). Данное явление отмечали у всех пациентов (25 человек), которым ЭР выполнена с захватом сетчатки и хориоидеи, не пострадавших после облучения.

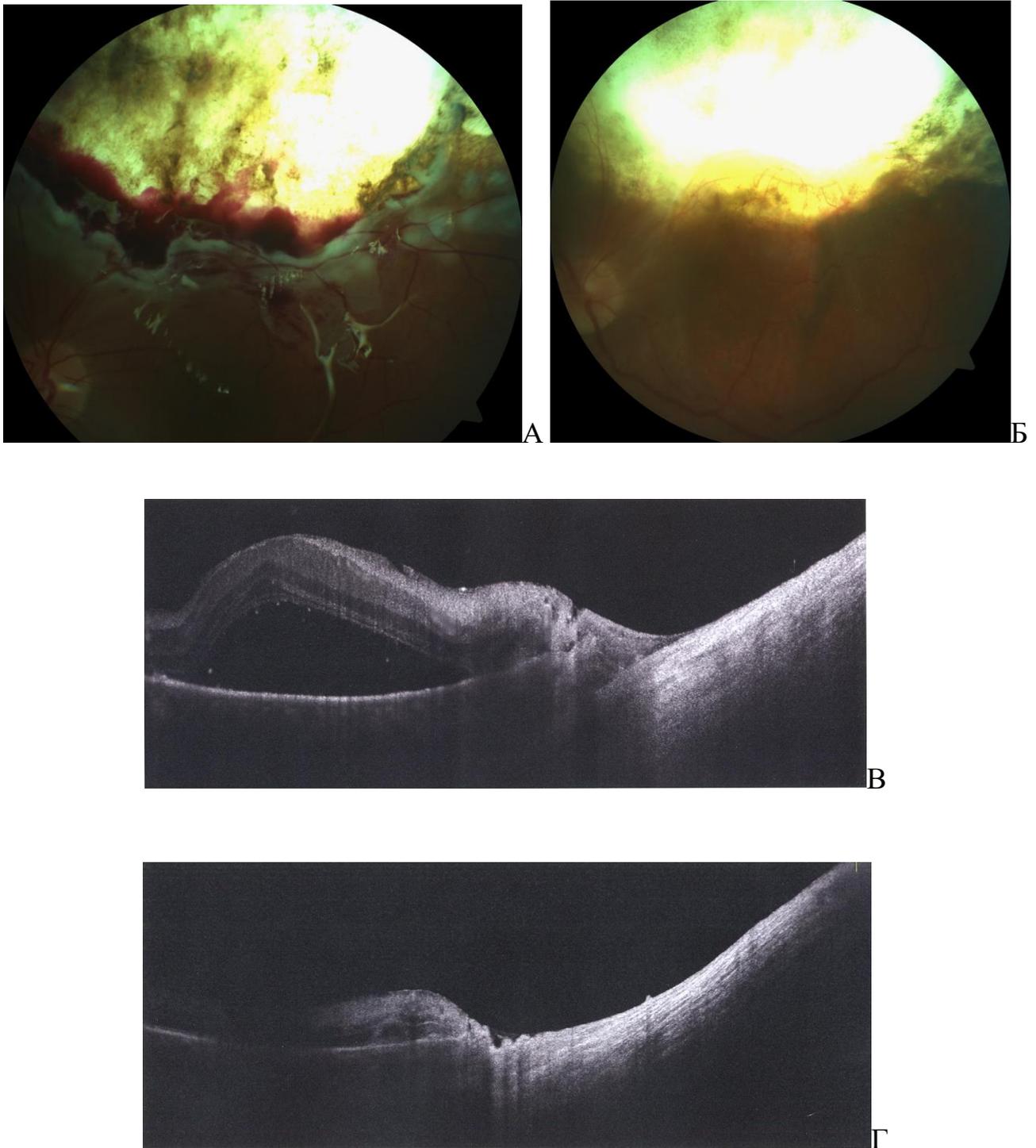


Рисунок – 5.2. Клинический пример. Пациент Г., 31 лет. Эндовитреальное удаление МХ через 15 месяцев после БТ.

А – фото глазного дна на первые сутки после ЭР опухоли: незначительные кровоизлияния по краю сформированной колбомы.

Б – фото глазного дна через 3 месяца после ЭР опухоли: кровоизлияния по краю колбомы полностью рассосались.

В – ОСТ картина утолщения сетчатки и хориоидеи с отслойкой нейроэпителия у края хирургической колбомы на первые сутки после ЭР опухоли.

Г – ОСТ картина края хирургической колбомы через 3 месяца после ЭР: оболочки прилежат, незначительное истончение сетчатки и хориоидеи

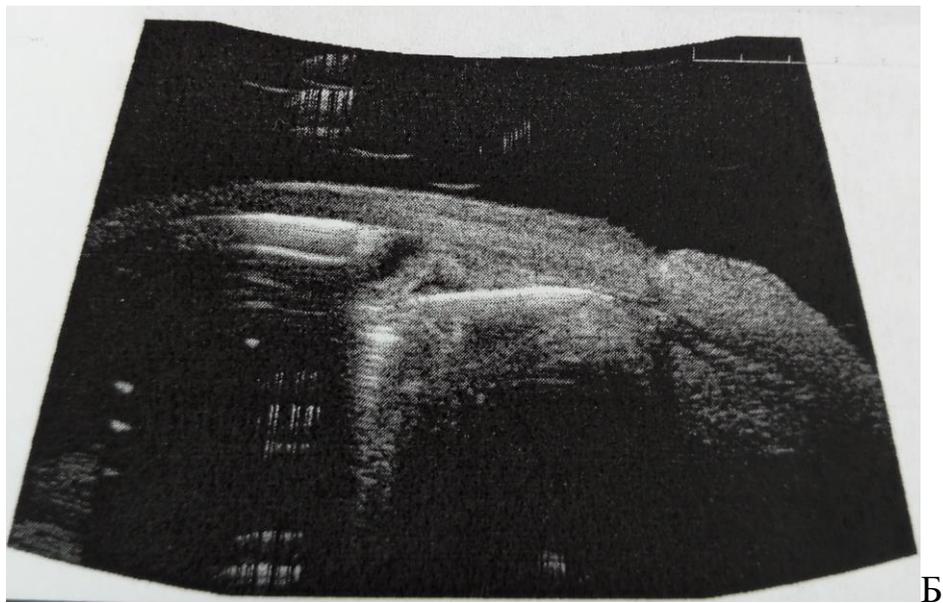
Реактивных лучевых изменений тканей глаза и орбиты после комбинированного лечения – ЭХ с адьювантной БТ (12 (20%) пациентов) в раннем послеоперационном периоде выявлено не было. Это связано с низкой поглощенной дозой облучения на глубину 3 мм от наружной поверхности склеры равной в среднем 244 ± 88 Гр, диапазон от 164 до 410 Гр.

5.1.1.2. Течение позднего послеоперационного периода

Принимая во внимание, что первый контрольный осмотр после ЭХ проводили, как правило, через 3 месяца, поздним послеоперационным периодом считали время с данного момента и до полной стабилизации состояния внутриглазных структур – чаще всего до 1,0-1,5 лет после лечения.

Отечно-воспалительные изменения век и конъюнктивы, субконъюнктивальные геморрагии к 3 месяцам купировались полностью у всех пациентов. В тех случаях, когда проведено комбинированное лечение – ЭХ с адьювантной БТ, сохранялись несколько расширенные сосуды конъюнктивы в области сформированного свежего рубца, которые при осмотрах в последующие контрольные визиты пациента не определялись.

К 3 месяцам в местах постановки портов на конъюнктиве имелась лишь слабовыраженная рубцовая ткань. В этих местах наблюдался плотный контакт конъюнктивы со склерой без признаков опухолевой ткани и скоплений пигмента. Наружная часть склерального канала была сомкнута во всех случаях (рисунок 5.3.А). На последующих контрольных осмотрах места постановки портов определить было практически невозможно.



Рисунок–5.3. Место установки портов спустя 3 месяца после эндовитреальной операции у пациентов с леченной МХ без признаков имплантации опухоли:

А – фотография глазной поверхности;

Б – снимок УБМ

У пациентов подгруппы БТ+ЭХ изменения со стороны опухолевого очага протекали по-разному. В тех случаях, когда срок наблюдения от момента БТ до проведения витреоретинальной операции составлял 1,5-2 года и более, явных изменений МХ после данного вмешательства не наблюдали. Они, как правило,

представляли собой гиперпигментированный детрит с зоной атрофии вокруг или атрофический рубец с гнездовой пигментацией по типу «костных телец» или без нее. У пациентов со сроком наблюдения от момента БТ до проведения витреоретинальной операции менее 1,5 лет, наблюдали характерные изменения для МХ после БТ. Проявлялись они следующим образом: отмечалось уменьшение толщины новообразования, усиливалась выраженность хориоретинальной атрофии, а также фиброзных изменений на поверхности очага, они становились более четкими и контрастными, затем формировался гиперпигментированный детрит с зоной атрофии вокруг или атрофический рубец с гнездовой пигментацией по типу «костных телец» или без нее (рисунок 5.4).

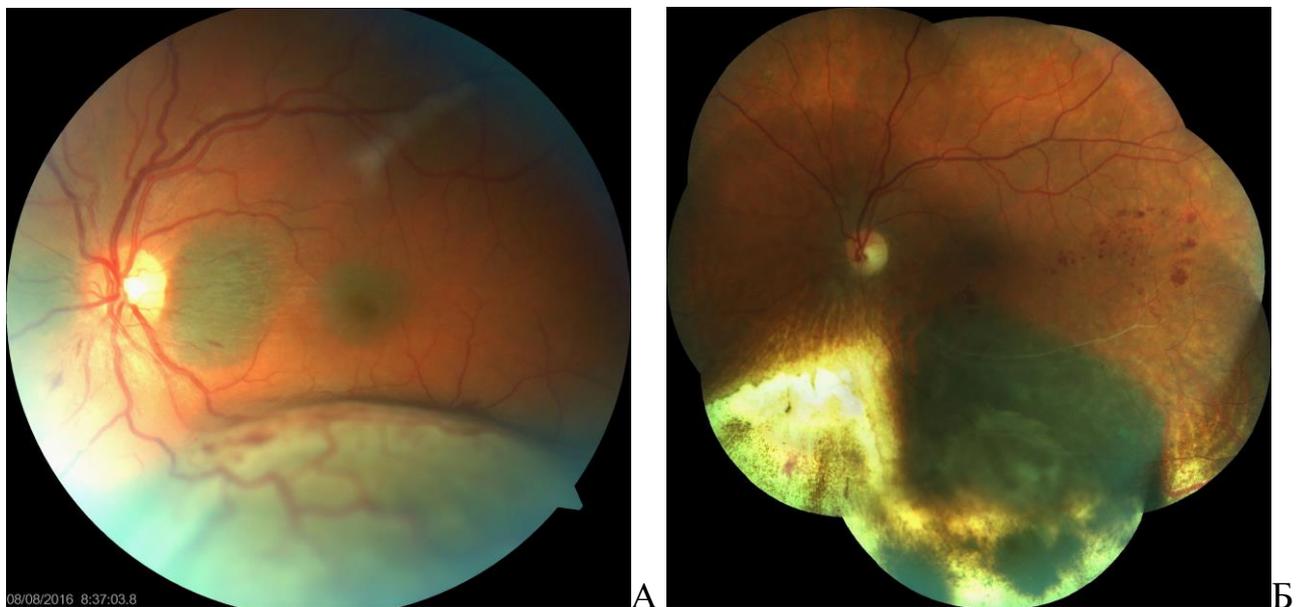


Рисунок – 5.4. Фото глазного дна: А – перед БТ; Б – 28 месяцев после БТ, 13 месяцев после эндовитреальной операции

У пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР к 3 месяцам после ЭР МХ кровоизлияние на склеральном ложе сформированной колобомы полностью рассасывалось, проходил отек сетчатки и хориоидеи по краю колобомы в зоне диатермокоагуляции и лазеркоагуляции (рисунок 5.2.Б, Г). В последующие контрольные осмотры вокруг хирургической колобомы формировалась зона хориоретинальной атрофии на месте диатермокоагуляции и лазеркоагуляции сетчатки (рисунок 5.5).

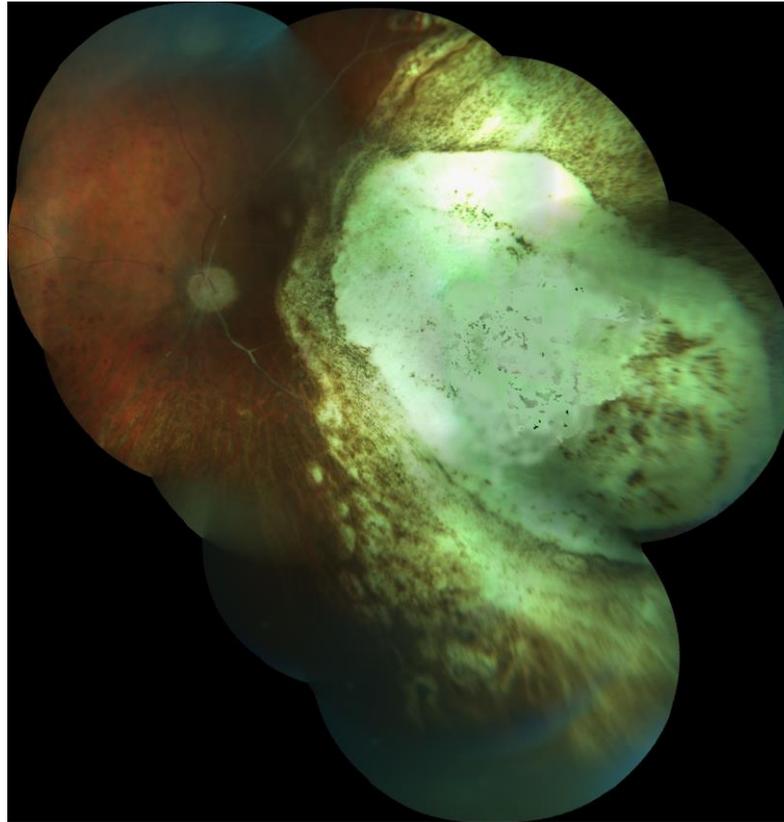


Рисунок – 5.5. Колобома хориоидеи и сетчатки с зоной атрофии вокруг и запустевшими сосудами через 22 месяца после ЭР

Сосуды сетчатки, подходящие к зоне хирургической колобомы, полностью запустевали и приобретали вид, характерный симптому «серебряной проволоки» (рисунок 5.5).

5.1.2. Местная эффективность эндовитреальной хирургии

Эффективность ЭХ при МХ, ранее леченных методом БТ с Ru-106, оценивали непосредственно после проведенного лечения. Заключалась она в борьбе с осложнениями предшествующей БТ МХ (кровоизлияние в ВП, отслойка сетчатки, вторичная неоваскулярная глаукома); устранении отсутствующей или низкой местной эффективности БТ (регрессия опухоли) с целью профилактики «токсического синдрома опухоли»; достижении четкой визуализации опухолевого очага для оценки его состояния при подозрении на его продолженный рост с принятием решения в выборе дальнейшей тактики лечения, а также динамическое наблюдение за ним при отсутствии признаков роста.

При анализе влияния ЭХ на опухолевый очаг было установлено, что, если данное оперативное вмешательство проходило без ЭР МХ, то никакого воздействия оно не оказывает, тем более не приводит к диссеминации опухолевых клеток в ВП и имплантации их в места склеротомий. Ни в одном из случаев в подгруппе БТ+ЭХ на максимальном сроке наблюдения после ЭХ $27,5 \pm 16,6$ месяцев (диапазон от 12 до 91 месяцев) не отмечали рецидива МХ в виде дополнительных очагов. Также по данным УБМ и биомикроскопии, признаки распространения опухоли в склеральные каналы и за их пределы в подконъюнктивальное пространство отсутствовали у всех пациентов подгруппы БТ+ЭХ (рисунок 5.6).

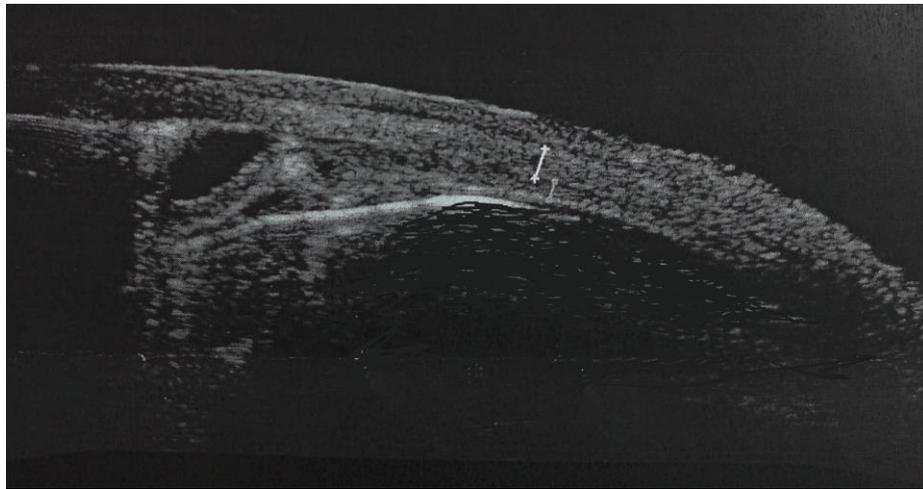


Рисунок – 5.6. Снимок УБМ места установки порта в отдаленном послеоперационном периоде без признаков опухолевой ткани

При ЭР МХ осуществляли ретинэктомию над опухолевым очагом и удаляли опухолевую ткань при помощи витреотома с формированием хирургической колобомы сетчатки и хориоидеи. Ложем сформированной колобомы являлась «голая склера». Таким образом оказывали непосредственное воздействие на опухоль. Тем не менее, при максимальном сроке наблюдения после ЭР МХ $34,4 \pm 18,6$ месяцев (диапазон от 12 до 94 месяцев) ни у одного из пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР не отмечали признаков рецидива опухоли в месте сформированной колобомы, а также по всему глазному дну не наблюдали новых очагов МХ (рисунок 5.7.Г). По данным УБМ и биомикроскопии признаки

распространения опухоли в склеральные каналы и за их пределы в подконъюнктивальное пространство отсутствовали у всех пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР.

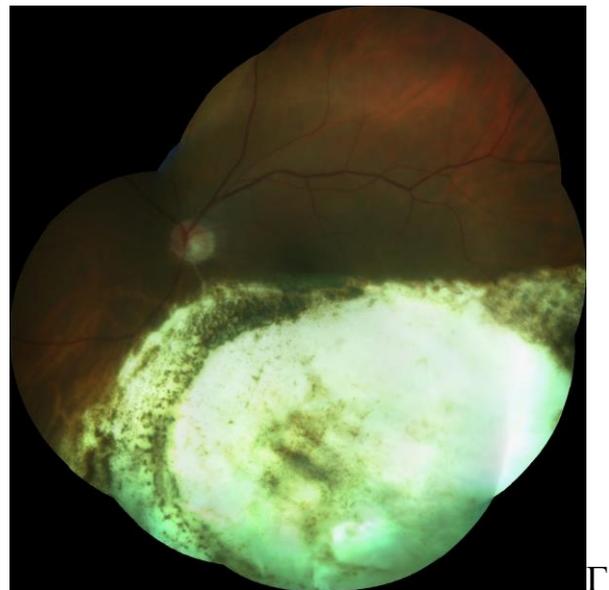
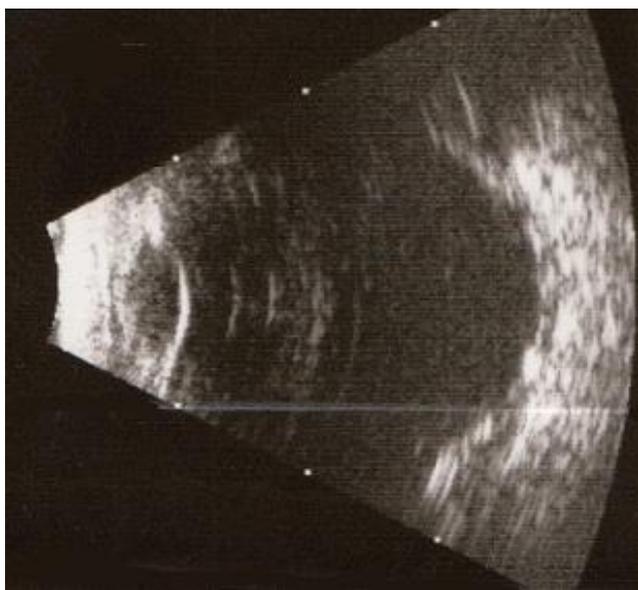
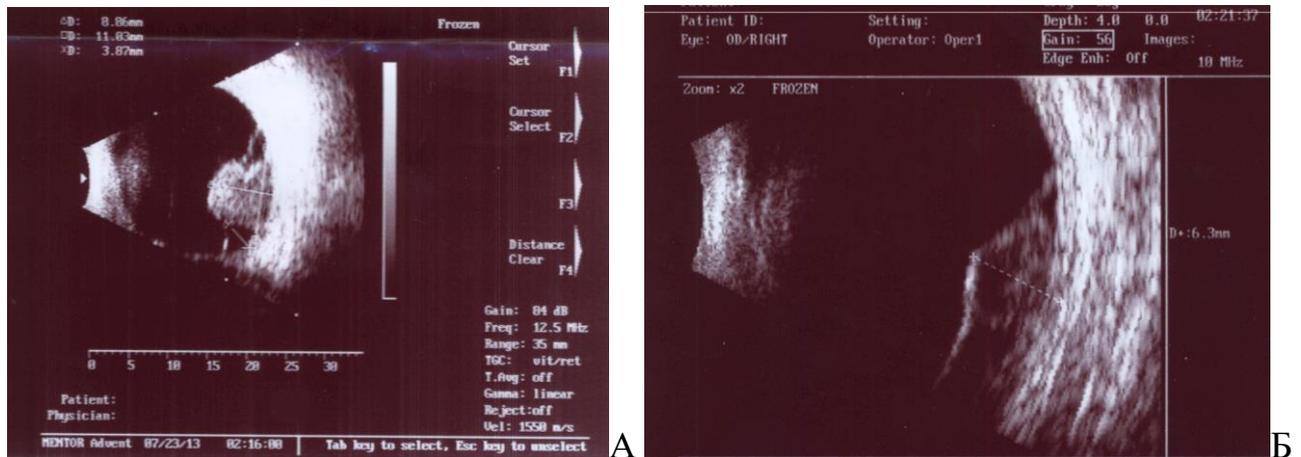


Рисунок – 5.7. Клинический пример. Пациент К, 48 лет. Через 17 месяцев после БТ выполнена ЭХ с ЭР МХ по причине вторичной отслойки сетчатки и слабой регрессии опухоли после БТ.

А – УЗИ глаза перед БТ. Высота опухолевого очага 8,0 мм

Б – УЗИ глаза перед ЭР МХ. Высота опухолевого очага 6,3 мм

В – УЗИ глаза спустя 51 месяц после ЭР МХ. Опухолевый очаг не определяется

Г – фото глазного дна через 51 месяц после ЭР МХ

Регрессия МХ в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР представлена на рисунке 5.4 и рисунке 5.7 соответственно.

При анализе регрессии опухоли было установлено, что до проведения БТ высота МХ была достоверно выше в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР, чем в подгруппе БТ+ЭХ: $8,1 \pm 1,4$ и $6,9 \pm 0,5$ мм соответственно ($p < 0,001$). В подгруппе БТ+ЭХ за средний срок наблюдения от БТ до ЭХ равный 25,9 месяцев (диапазон от 3 до 167 месяцев) высота опухоли достоверно уменьшилась до $2,6 \pm 1,1$ мм ($p < 0,001$). В подгруппе БТ+ЭХ+ЭР за средний срок наблюдения от БТ до ЭР равный 24,5 месяцев (диапазон от 6 до 138 месяцев) высота опухоли достоверно уменьшилась, но незначительно до $6,3 \pm 1,7$ мм ($p < 0,001$). Высота МХ перед витреоретинальной операцией в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР достоверно выше, чем в группе БТ+ЭХ в среднем на 3,7 мм ($p < 0,001$). Так как в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР МХ удаляли до склеры, то окончательную проминенцию опухоли считали равной нулю. Таким образом уменьшение опухоли по высоте после ЭР составило в среднем $6,3 \pm 1,7$ мм ($p < 0,001$). После ЭХ на максимальный срок наблюдения пациентов высота опухоли в подгруппе БТ+ЭХ составила в среднем $2,2 \pm 0,7$ мм. Степень регрессии опухоли в подгруппе БТ+ЭХ после эндовитреальной операции составила в среднем $0,4 \pm 0,8$ мм. Различия между подгруппами по степени регрессии опухоли статистически достоверны ($p < 0,001$).

Для динамического наблюдения за МХ с целью оценки степени регрессии или продолженного роста опухоли одних данных УЗИ глаза с метрическими показателями опухолевого очага бывает недостаточно, необходимо также осуществлять офтальмоскопический контроль с фоторегистрацией. Основными из признаков продолженного роста являются не только увеличение размеров очага, но также появление новообразованных сосудов на его поверхности, появление геморрагических изменений как на поверхности опухоли, так и в соседних с опухолью структурах (стекловидном теле, сетчатке), которые невозможно оценить по данным УЗИ глаза.

Основными поздними осложнениями БТ с Ru-106 при лечении «больших» МХ, затрудняющих офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом, были кровоизлияние в ВП у 40 (68%) пациентов, тотальная отслойка сетчатки у 5 (8%) пациентов, катаракта. У пациентов ОГ катаракта была только в качестве

сопутствующего осложнения при гемофтальме или тотальной отслойке сетчатки после БТ. У 28 (47%) пациентов выполнено комбинированное лечение – ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ. После ЭХ положительного результата в виде офтальмоскопического контроля за МХ удалось добиться у всех пациентов (рисунок 5.8).

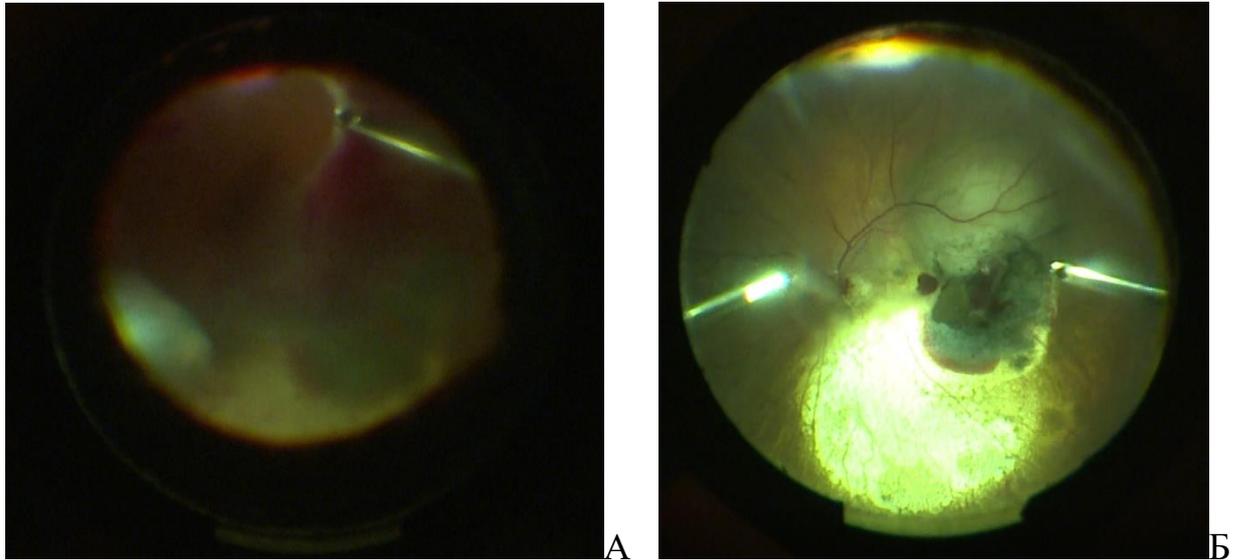


Рисунок – 5.8. Фотография глазного дна.
 А – в начале эндовитреальной операции глазное дно не офтальмоскопируется;
 Б – после субтотальной витрэктомии достигнута офтальмоскопия глазного дна (продолженный рост опухоли после БТ)

Количество пациентов в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР, у которых невозможно было провести офтальмоскопию перед ЭХ по описанным выше причинам представлены в таблице 5.1. Различий между подгруппами в достижении визуального контроля за МХ нет.

Осложнения БТ, затрудняющие визуализацию МХ

Группа ОГ	Количество пациентов, n (%)	Состояние глаза перед эндовитреальной операцией			Офтальмоскопический контроль достигнут, n (%)	Отсутствие офтальмоскопического контроля, n (%)
		Геморетинальм, n (%)	Тотальная отслойка сетчатки, n (%)	Катаракта, затрудняющая офтальмоскопию, n (%)		
Подгруппа БТ+ЭХ	28	25 (89%)	2 (7%)	14 (50%)	28 (100%)	-
Подгруппа БТ+ЭХ+ЭР	31	15 (48%)	3 (10%)	14 (45%)	31 (100%)	-
Всего	59	40	5	28	59	-

После достижения офтальмоскопического контроля в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР во всех случаях выполнено удаление МХ.

Перед выполнением ЭХ у 40 (68%) пациентов ОГ имела место отслойка сетчатки. В 18 (45%) случаях она была локальной, в 17 (42,5%) – субтотальной, в 5 (12,5%) – тотальной. Сразу после проведения витреоретинальной операции у 100% пациентов достигнут положительный местный результат в виде анатомического прилегания сетчатки. У всех пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР в виду особенностей техники операции была сформирована хирургическая колобома сетчатки, как правило, превышающая диаметр основания удаляемой МХ на 1-3 мм. Ни у одного из пациентов подгруппы БТ+ЭХ во время эндовитреальной операции хирургическая колобома сетчатки не была сформирована. Данные по достижению анатомического прилегания сетчатки в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР на конец исследования либо момент проведения энуклеации в отдаленном периоде после ЭХ представлены в таблице 5.2.

Результаты эндовитреальной хирургии у пациентов ОГ с отслойкой сетчатки

Группа ОГ	Всего отслоек сетчатки, n	Отслойка сетчатки			Результат	
		тотальная, n(%)	субтотальная, n(%)	локальная, n(%)	Сетчатка прилежит, n(%)	Сетчатка отслоена, n(%)
Подгруппа БТ+ЭХ	16	2 (12%)	8 (50%)	6 (38%)	14 (88%)	2 (12%)
Подгруппа БТ+ЭХ+ЭР	24	3 (12%)	9 (38%)	12 (50%)	22 (92%)	2 (8%)
Всего	40	5 (12%)	17 (43%)	18 (45%)	36 (90%)	4(10%)

Согласно данным таблицы, после витреоретинальной операции у пациентов с МХ и отслойкой сетчатки получили положительный результат в виде анатомической адаптации сетчатки в 90% случаев. При сравнении результатов по достижению прилегания сетчатки между подгруппами БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ получено следующее: ЭХ без ЭР МХ позволила добиться положительного результата в 88% по данному критерию, ЭХ с ЭР МХ позволила добиться прилегания сетчатки в 92% случаев. Различия между подгруппами в достижении прилегания сетчатки по критерию χ^2 статистически не достоверны ($p=0,667$).

Результаты анатомического прилегания сетчатки в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР в зависимости от размеров МХ перед эндовитреальной операцией представлены в таблице 5.3.

Результаты анатомического прилегания сетчатки в группах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР
в зависимости от размеров МХ перед операцией

Подгруппы ОГ		Высота МХ		Протяженность МХ	
		≤5 мм	>5мм	≤10 мм	>10 мм
БТ+ЭХ	Отслойка сетчатки до операции, n (%)	15 (94%)	1 (6%)	14 (88%)	2 (12%)
	Отслойка сетчатки после операции, n (%)	2 (12%)	-	2 (12%)	-
БТ+ЭХ+ЭР	Отслойка сетчатки до операции, n (%)	5 (21%)	19 (79%)	7 (29%)	17 (71%)
	Отслойка сетчатки после операции, n (%)	2 (8%)	-	1 (4%)	1 (4%)

Примечание: уровнем разделения групп по высоте и протяженности основания МХ считали среднее значение высоты и протяженности опухолей перед ЭХ у пациентов с отслойкой сетчатки в ОГ – 5 и 10 мм (округление до целых) соответственно.

Была проведена оценка зависимости анатомического прилегания сетчатки в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР от высоты МХ (≤ или >5 мм) и протяженности МХ (≤ или >10 мм) перед ЭХ.

В подгруппе пациентов БТ+ЭХ с отслойкой сетчатки с высотой опухоли перед ЭХ меньше или равной 5 мм и больше 5 мм наблюдали достижение прилегания сетчатки на максимальный срок наблюдения в 87% и 100% случаев соответственно. Различия между группами статистически не достоверны (χ^2 , $p=0,696$). У пациентов подгруппы БТ+ЭХ с протяженностью опухоли меньше или равной 10 мм и больше 10 мм наблюдали достижение прилегания сетчатки в 86% и 100% случаев соответственно. Различия между группами статистически недостоверны (χ^2 , $p=0,568$).

В подгруппе пациентов БТ+ЭХ+ЭР с высотой опухоли меньше или равной 5 мм и больше 5 мм наблюдалось достижение прилегания сетчатки на максимальный срок наблюдения в 60% и 100% случаев соответственно. Различия между группами статистически достоверны (χ^2 , $p=0,004$). У пациентов подгруппы

БТ+ЭХ+ЭР с протяженностью опухоли меньше или равной 10 мм и больше 10 мм наблюдалось достижение прилегания сетчатки в 86% и 94% случаев соответственно. Различия между группами статистически недостоверны (χ^2 , $p>0,05$).

У 6 (10%) пациентов группы ОГ с рецидивом отслойки сетчатки выполнена дополнительная эндовитреальная операция, после проведения которой удалось добиться анатомического прилегания сетчатки во всех случаях.

Таким образом, ЭХ при наличии осложнений БТ (гемофтальм, тотальная отслойка сетчатки, катаракта), затрудняющих офтальмоскопию, позволяет достигнуть визуализации глазного дна, в частности опухолевого очага, во всех случаях, что имеет огромное значение в выборе дальнейшей тактики лечения. ЭХ ни в одном из случаев не приводила к диссеминации опухолевых клеток в ВП и имплантации их в места склеротомий.

5.1.3. Анализ осложнений эндовитреальной хирургии

Среди осложнений ОГ были выделены ранние и поздние. К ранним отнесены осложнения, возникшие в раннем послеоперационном периоде, к поздним – возникшие в позднем послеоперационном периоде.

5.1.3.1. Ранние послеоперационные осложнения

Ранние осложнения после ЭХ имели место у 7 пациентов (12%) и представлены в таблице 5.4.

Ранние осложнения эндovitреальной операции при леченной МХ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид осложнения	БТ+ЭХ, n	БТ+ЭХ+ЭР, n	Общее количество, n	% от общего количества ОГ
Отек роговицы	-	1	1	2
Гифема	1	1	2	3
Макулярный отек	-	4	4	7
Всего:	1	6	7	12

Ранние осложнения эндovitреальной операции имели связь с объемом оперативного вмешательства. Так, типичное осложнение витреоретинальной операции – макулярный отек имел место у 4 (13%) пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР. Его появление в раннем послеоперационном периоде связано с близким расположением края хирургической колобомы к макулярной зоне (рисунок 5.9). Отек купировали путем однократной парабульбарной инъекции бетаметазона 0,5 мл при выписке из стационара.

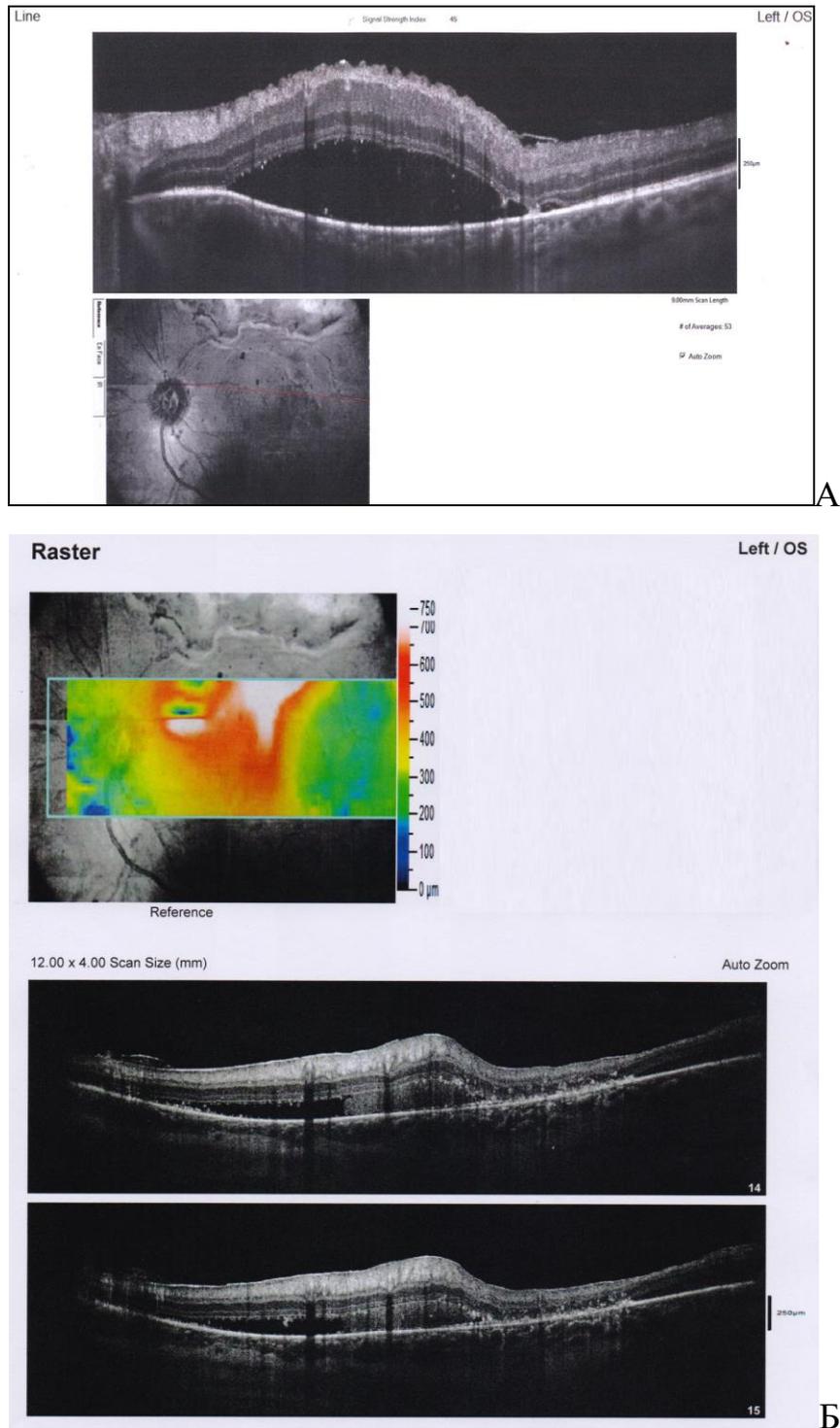


Рисунок – 5.9. Развитие макулярного отека в раннем послеоперационном периоде.

А – ОСТ картина макулярного отека на третьи сутки после ЭР МХ.

Б – три месяца после ЭР МХ. Макулярный отек купирован

Типичные ранние послеоперационные осложнения со стороны переднего отрезка глаза, такие как отек роговицы и гифема, были выявлены у 3 (5%) пациентов ОГ (2 пациента из БТ+ЭХ+ЭР и 1 пациент из БТ+ЭХ). Всем этим

пациентам выполнена комбинированная операция: ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ. Отек роговицы и гифема были полностью купированы в течение 2-3 дней с помощью рассасывающей терапии.

5.1.3.2. Поздние послеоперационные осложнения

Не стоит забывать, что средний срок проведения эндовитреальной операции после БТ МХ в ОГ составляет 25,1 месяцев, когда уже возможно развитие поздних послеоперационных осложнений, характерных для БТ и представленных в разделе 4.1. «Лечение «больших» меланом хориоидеи брахитерапией с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией».

Следует отметить, что эндовитреальные операции у всех пациентов ОГ выполнены по причине одного или нескольких вышеуказанных осложнений БТ. В анализ включены осложнения только ЭХ. Расчет всех поздних послеоперационных осложнений проведен для 59 (100%) пациентов ОГ (28 пациентов в подгруппе БТ+ЭХ и 31 пациент в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР).

Поздние осложнения витреоретинальной операции отмечены у 24 пациентов (41%) ОГ, из них 11 пациентов подгруппы БТ+ЭХ и 13 – подгруппы БТ+ЭХ+ЭР. Вид и частота осложнений представлены в таблице 5.5.

Поздние осложнения эндовитреальной операции при леченной МХ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид осложнения	БТ+ЭХ, n	БТ+ЭХ +ЭР, n	Общее количество, n	% от общего n осложнен ий	% от общего n пациенто в 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	15
Частичная атрофия зрительного нерва	1	1	2	5	3
Атрофия зрительного нерва	-	2	2	5	3
Субатрофия глазного яблока	2	1	3	7	5
Всего:	20	22	42	100	71

Одним из наиболее грозных осложнений ЭХ на глазах с МХ, леченной БТ с рутением-106, являлась отслойка сетчатки. Отслойку сетчатки в качестве осложнения витреоретинальной хирургии считали во всех случаях ее возникновения после операции, несмотря на то, что была она до проведения операции или нет. Таким образом, отслойку сетчатки после ЭХ наблюдали у 10 пациентов (17%). Из них у 5 (8,5%) человек она была из подгруппы БТ+ЭХ и у 5 (8,5%) человек из подгруппы БТ+ЭХ+ЭР. Статистически значимых различий между группами по отслойкам сетчатки в послеоперационном периоде выявлено не было (по критерию χ^2 , $p > 0,05$). У 1 (2%) пациента из подгруппы БТ+ЭХ отслойка сетчатки возникла на глазу с изначально прилежащими оболочками, в остальных 9 (15%) случаях перед ЭХ была отслойка сетчатки. У 6 из 10 пациентов с отслойкой сетчатки в послеоперационном периоде выполнена дополнительная эндовитреальная операция, после которой удалось добиться анатомического

прилегания сетчатки во всех случаях. У других 4-х пациентов дополнительного лечения рецидива отслойки сетчатки выполнено не было в виду выраженных пролиферативных изменений сетчатой оболочки.

Был выполнен корреляционный анализ развития отслойки сетчатки в позднем послеоперационном периоде в зависимости от МДО и высоты опухоли перед проведением ЭХ у пациентов ОГ, а также в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР в отдельности. По результатам анализа нет достоверной зависимости в возникновении отслойки сетчатки от показателей МДО и высоты опухоли перед проведением ЭХ в группе ОГ ($r=-0,181$, $p=0,169$ и $r=-0,159$, $p=0,23$ соответственно). В подгруппе БТ+ЭХ+ЭР корреляционной связи по обоим показателям также не выявлено ($r=-0,06$, $p>0,05$). В подгруппе БТ+ЭХ зависимости рецидива отслойки сетчатки от высоты опухоли перед операцией также выявлено не было ($r=-0,157$, $p=0,426$). Однако выявлена умеренная обратная корреляционная связь между рецидивом отслойки сетчатки и МДО перед ЭХ ($r=-0,433$, $p=0,021$).

Также проведен анализ оценки риска развития отслойки сетчатки в послеоперационном периоде в зависимости от комбинации ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ. Данные представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Влияние комбинированной операции: эндовитреальное вмешательство с ФЭК с имплантацией ИОЛ на риск развития отслойки сетчатки в послеоперационном периоде

Комбинация операций	Все пациенты, n	Пациенты с отслойкой сетчатки, n (%)	Пациенты без отслойки сетчатки, n (%)
ЭХ с ФЭК+ИОЛ	28	8 (29%)	20 (71%)
ЭХ без ФЭК+ИОЛ	31	2 (6%)	29 (94%)
Всего:	59	10 (17%)	49 (83%)

По данным анализа выявлена статистически значимая связь между риском развития отслойки сетчатки в послеоперационном периоде и комбинацией ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ. Достоверно чаще отслойка сетчатки развивалась у пациентов после эндовитреальной операции с ФЭК с имплантацией ИОЛ по сравнению с эндовитреальной операцией без ФЭК с имплантацией ИОЛ: 29% и 6% соответственно ($\chi^2=5,11$, $p=0,024$).

Тотальный гемофтальм в качестве осложнения эндовитреальной операции был отмечен у 6 (10%) пациентов ОГ, среди них 4 (14%) пациента из подгруппы БТ+ЭХ и 2 (6%) пациента из подгруппы БТ+ЭР. Различия между подгруппами по развитию гемофтальма в позднем послеоперационном периоде статистически не достоверны ($\chi^2=0,99$, $p=0,32$). У обоих пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР была выраженная постлучевая ретинопатия и нейропатия с новообразованными сосудами, которые являлись источником рецидивирующего кровоизлияния в ВП. У одного из пациентов МХ локализовалась ЮП. Также следует отметить, что у данных пациентов имело место вторичная неоваскулярная глаукома с компенсированным внутриглазным давлением на каплях.

В подгруппе БТ+ЭХ у 3-х (11%) пациентов причиной развития гемофтальма было кровотечение из новообразованных сосудов, возникших вследствие постлучевой нейропатии и ретинопатии (у 2-х (7%) пациентов развилась вторичная глаукома, компенсированная на каплях; у 1-ого (4%) пациента развилось рецидивирующее кровоизлияние, по-видимому, вследствие продолжающегося распада опухоли). У всех описанных пациентов МХ располагалась ЮП.

Для борьбы с рецидивирующим гемофтальмом во всех случаях выполнена дополнительная эндовитреальная операция с положительным результатом.

Проведен анализ оценки риска развития рецидивирующего гемофтальма в зависимости от локализации МХ. Было установлено, что ЮП локализация опухоли достоверно повышает риск развития рецидивирующего гемофтальма после эндовитреальной операции у пациентов с МХ, леченной методом БТ с Ru-106 ($\chi^2=8,0$; $p=0,0047$) (рисунок 5.10).

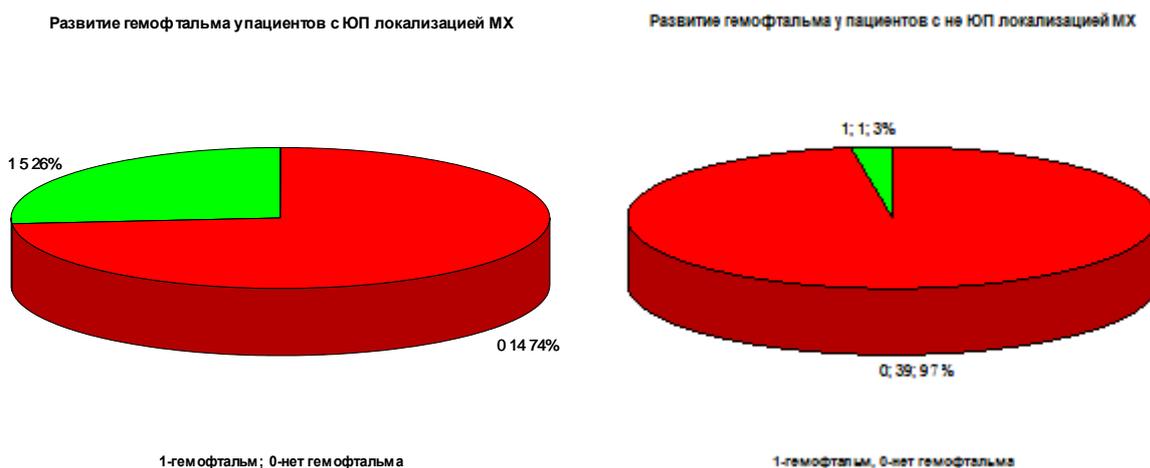


Рисунок – 5.10. Соотношение количества гемофтальмов в зависимости от ЮП локализации МХ у пациентов ОГ

Как правило, ЭХ у пациентов с МХ после БТ включает в себя два последовательных этапа с тампонадой ВП силиконовым маслом и последующим его удалением. На этапе удаления силиконового масла в плановом порядке была выполнена ФЭК с имплантацией ИОЛ у 11 (19%) пациентов, поэтому формирование катаракты в позднем послеоперационном периоде считали только у пациентов, которым выполнена ЭХ с тампонадой ВП газом. Таким образом, катаракта в качестве осложнения ЭХ имела место у 5 (8%) пациентов ОГ.

У 3-х (5%) пациентов ОГ развилась субатрофия глазного яблока. Среди них 2 пациента из подгруппы БТ+ЭХ и 1 пациент из подгруппы БТ+ЭХ+ЭР. Во всех 3-х случаях субатрофия глазного яблока сформировалась вследствие тотальной отслойки сетчатки после ЭХ. Добиться анатомического прилегания сетчатки путем дополнительной операции было невозможно в виду выраженных пролиферативных изменений всей поверхности сетчатки с тракционным компонентом. У пациентки В., 42 лет из подгруппы БТ+ЭХ+ЭР эндовитреальное удаление МХ выполнено через 11 лет и 6 месяцев после БТ по причине продолженного роста опухоли. Спустя 2 года после операции у пациентки произошел рецидив отслойки сетчатки с выраженными пролиферативными изменениями. Выбрана тактика динамического наблюдения без применения хирургического вмешательства. Через 9 месяцев после отслойки сетчатки у пациентки развилась стойкая гипотония с исходом в субатрофию глазного яблока

при отсутствии признаков продолженного роста по данным УЗИ. Срок наблюдения за пациенткой составил 175 месяцев. Двум другим пациентам подгруппы БТ+ЭХ с субатрофией глаза выполнена энуклеация. Описание этих случаев представлено в разделе 5.1.4 «Анализ отдаленных результатов эндовитреальной хирургии».

У пациентов ОГ имела место как непролиферативная, так и пролиферативная ретинопатия. Однако непролиферативная ретинопатия была осложнением БТ и не имела никакого отношения к ЭХ. Для последнего была характерна пролиферативная ретинопатия, проявляющаяся развитием на поверхности сетчатки эпиретинальных мембран, шварт, субретинальных тяжей с тракционным компонентом. Проллиферативная ретинопатия выявлена у 8 пациентов ОГ (2 (7%) из подгруппы БТ+ЭХ и 6 (19%) из подгруппы БТ+ЭХ+ЭР). В подгруппе БТ+ЭХ+ЭР пролиферативная ретинопатия встречалась несколько чаще, чем в подгруппе БТ+ЭХ без статистически значимой разницы ($\chi^2=1,87$, $p=0,17$). По-видимому, это связано с большим объемом ЭЛК [8] и диатермокоагуляции при ЭР МХ. В 4 случаях для борьбы с пролиферативной ретинопатией выполнено хирургическое удаление эпиретинальных мембран и субретинальных тяжей, без признаков рецидива. У 1 пациента пролиферативные изменения сетчатки были отграничены ЭЛК без признаков продолженного распространения за ее пределы. В 6 из 8 случаев пролиферативная ретинопатия была возможной причиной отслойки сетчатки в позднем послеоперационном периоде, что составило 60% от общего числа отслоек сетчатки. В 2 случаях изменения сетчатки были настолько выраженными, что проводить дополнительные хирургические вмешательства с целью получения анатомического прилегания сетчатки было нецелесообразным. В последующем во всех этих случаях развилась субатрофия глазного яблока, что было описано выше.

Частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) как следствие ЭХ развилась у 1 (3%) пациента подгруппы БТ+ЭХ+ЭР и у 1 (4%) – подгруппы БТ+ЭХ. По-видимому, основной причиной ЧАЗН в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР послужила большая зона сформированной хирургической колобомы с расположением ее

карая на близком расстоянии от ДЗН. В подгруппе БТ+ЭХ возможной причиной ЧАЗН стала вторичная глаукома, возникшая у данного пациента после ЭХ. Атрофия зрительного нерва (АЗН) выявлена у 2 (6%) пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР с вторичной глаукомой, компенсированной на каплях.

Из представленных в таблице 5.5 данных следует, что в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР статистических различий в количестве осложнений (n=20 и 22 соответственно) не выявлено ($\chi^2=0,19$, $p=0,66$).

Большой интерес представляет анализ влияния ряда ключевых клинических факторов и проведения резекции МХ в ходе операции на развитие поздних осложнений непосредственно ЭХ. Группы пациентов с осложнениями и без них были сравнены между собой по показателям, представленным в таблице 5.7.

Таблица 5.7

Сравнительная характеристика пациентов ОГ с осложнениями и без них по некоторым основным критериям

Факторы (средние значения)	Пациенты без осложнений	Пациенты с осложнениями	p
Количество пациентов ОГ, n	35	24	0,043**
Количество пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР, n	18	13	0,2**
Высота МХ перед эндовитреальной операцией, мм	4,8	4,2	0,41*
МДО МХ перед эндовитреальной операцией, мм	10,3	9,7	0,41*

Примечание: статистически значимая разница между группами отсутствует ($p>0,05$). * - достоверность, рассчитанная по t-тесту, ** - достоверность, рассчитанная по критерию χ^2 .

Как следует из таблицы, средняя высота и протяженность МХ у пациентов с осложнениями достоверно не отличалась от пациентов без осложнений ($p=0,41$).

Количество пациентов без осложнений в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР было несколько больше, чем пациентов с осложнениями, без статистической

значимости ($\chi^2=1,61$, $p=0,2$). Таким образом, ЭР МХ не сказывалась отрицательно на количестве осложнений при ЭХ.

5.1.4. Анализ отдаленных результатов эндовитреальной хирургии

Оценка отдаленных результатов ЭХ включала в себя анализ количества проведенных энуклеаций, метастазирования МХ, безрецидивную выживаемость пациентов, функциональные результаты и общую эффективность ЭХ у пациентов после БТ МХ. Все результаты оценивали непосредственно от момента выполнения витреоретинальной хирургии.

Срок наблюдения пациентов после эндовитреальной операции в ОГ составил от 12 месяцев до 94 месяцев, в среднем – $31,1 \pm 17,8$ месяцев (медиана - 26 месяцев); в подгруппе БТ+ЭХ – от 12 месяцев до 91 месяца, в среднем – $27,5 \pm 16,6$ месяцев (медиана - 22 месяца); в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР – от 12 месяцев до 94 месяцев, в среднем – $34,4 \pm 18,6$ месяцев (медиана - 29 месяцев).

5.1.4.1. Энуклеации

После эндовитреальной операции в отдаленном периоде энуклеация пораженного глаза была выполнена у 2-х (3%) пациентов ОГ (все пациенты из подгруппы БТ+ЭХ). У пациентки Д., 59 лет, со среднепигментированной МХ высотой 6,8 мм и протяженностью 10,3 мм, остротой зрения 1,0 через 29 месяцев после проведения БТ (поглощенная доза облучения на склеру – 1867 Гр) отмечена регрессия опухоли до 2,1 мм. Однако произошло кровоизлияние в ВП, развилась катаракта по причине которых выполнена ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ. Интраоперационно выявлена клинически полная регрессия опухоли с АЗН и признаками неоваскуляризации. Через 5 месяцев после витреоретинальной операции возник рецидивирующий гемофтальм, развилась субатрофия глаза, проведена энуклеация глаза. Согласно патогистологическому заключению в части срезов выявлена остаточная опухоль в хориосклеральном рубце, имеющая строение веретенклеточной меланомы со слабой пигментацией; атрофия глазного яблока в исходе БТ: массивное швартообразование, рецидивирующий

гемофтальм, тотальная отслойка сетчатки с глиозом, хронический увеит; артификация; выхода опухоли за пределы глаза в просмотренных срезах не выявлено. Срок наблюдения за пациенткой составил 62 месяца.

У второй пациентки Р., 42 лет, со среднепигментированной МХ высотой 6,9 мм и протяженностью 15,4 мм, остротой зрения 0,1 через 12 месяцев после проведения БТ (поглощенная доза облучения на склере – 1925 Гр) отмечена регрессия опухоли до 1,9 мм. Однако возникли осложнения БТ в виде кровоизлияния в ВП, тотальной отслойки сетчатки и катаракты, по причине которых выполнена ФЭК с имплантацией ИОЛ, микроинвазивная субтотальная витрэктомия с ЭЛК сетчатки, тампонадой ВП силиконовым маслом. Интраоперационно выявлены клинически полная регрессия опухоли, неоваскуляризация ДЗН, постлучевая ретинопатия и ЧАЗН (рисунок 5.11).

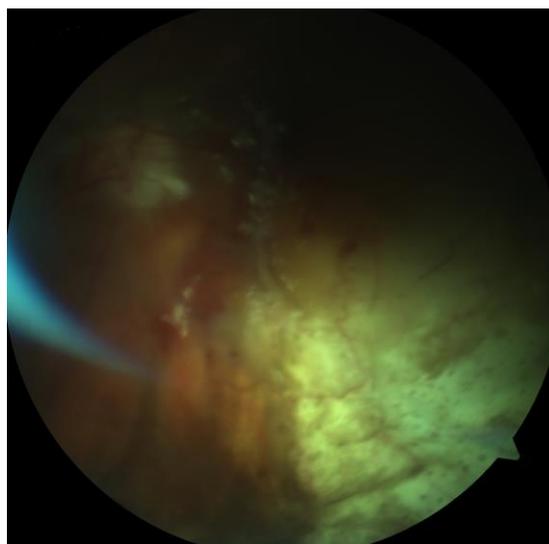


Рисунок – 5.11. Фото глазного дна пациентки Р. на первые сутки после эндовитреальной операции. Постлучевые осложнения – ретинопатия, ЧАЗН, неоваскуляризация ДЗН.

Через 12 месяцев выполнен второй этап операции по поводу удаления силиконового масла. Спустя 6 месяцев после второго этапа операции развилась пролиферативная ретинопатия практически всей сетчатки в виде выраженных шварт с тракционным синдромом и тотальной отслойкой сетчатки. Еще через 6 месяцев развилась субатрофия глазного яблока. Проведена энуклеация глаза. Согласно патоморфологическому заключению имела место меланома хориоидеи,

слабопигментированная, преимущественно веретенчатая тип А, с умеренным полиморфизмом ядер и клеток, инфильтрирующая внутренние слои склеры; фиброзно-рубцовые изменения сетчатки; швартообразование с дистрофическими кальцификатами; увеит; эктазия сосудов хориоидеи; авитрия; артификация; субатрофия глазного яблока первой степени. Срок наблюдения пациентки составил 47 месяцев.

Сохранение глаза как органа является одним из важнейших показателей эффективности любого органосохраняющего лечения. Ее принято называть органосохраняющей эффективностью. Для ЭХ у пациентов с МХ после БТ провели ее оценку по методике Каплан-Майера. Результаты органосохраняющей эффективности в ОГ, а также по подгруппам БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР представлены на рисунках 5.12 и 5.13.

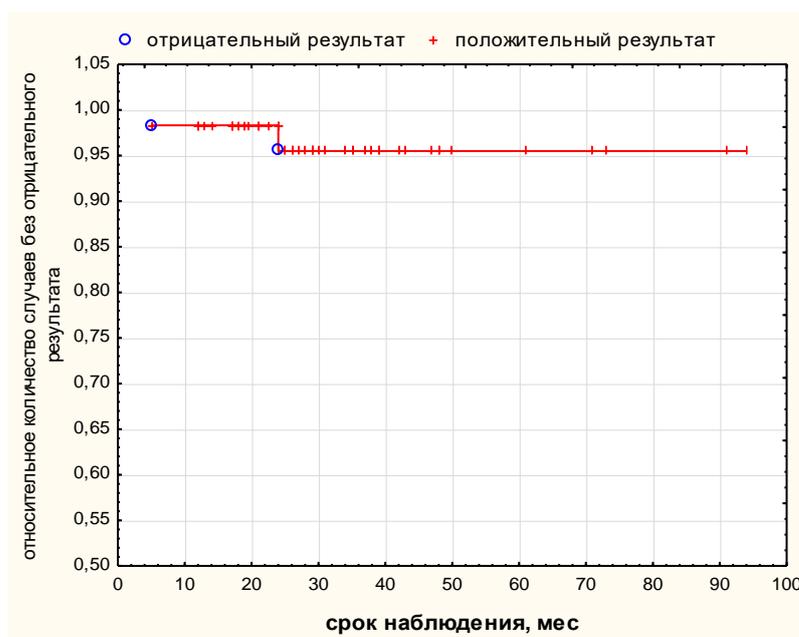


Рисунок – 5.12. Относительное количество пациентов с сохраненным глазом в ОГ

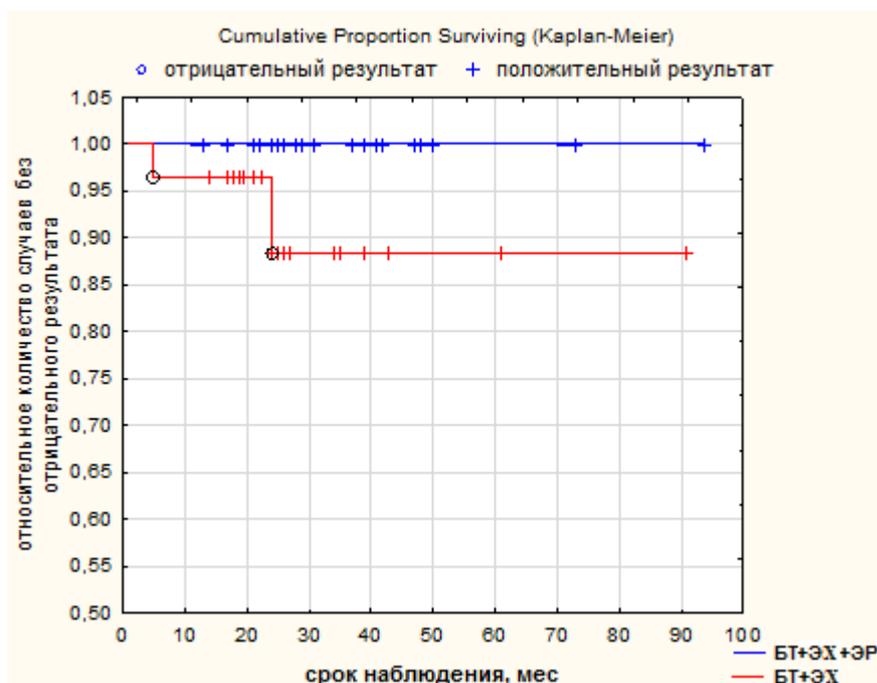


Рисунок – 5.13. Относительное количество пациентов с сохраненным глазом в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР

Таким образом, 3-х- и 5-летний уровень органосохраняющей эффективности в общем для ЭХ у пациентов с леченной БТ МХ составили 95%. Уровень органосохраняющей эффективности витреоретинальной хирургии у пациентов с леченной БТ МХ в подгруппах БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ составил: 3-летний – 100% и 88%, 5-летний – 100% и 88% соответственно. Статистически значимых различий между подгруппами не выявлено ($p=0,093$).

5.1.4.2. Метастазы и выживаемость

Развитие метастазов МХ имело место в двух случаях - 3%. В первом наблюдении у пациентки Ч., 65 лет с интенсивнопигментированной грибовидной МХ, располагающейся на средней периферии с распространением до зубчатой линии, высотой 8,0 мм, протяженностью 14,7 мм, выполнили БТ (поглощенная доза облучения на склеру – 1515 Гр) с частичной регрессией опухоли через 14 месяцев до размеров остаточного очага высотой 6,0 мм, протяженностью 11,3 мм. Ввиду плохого ответа опухоли на БТ выполнили ЭР МХ. Согласно результатам патогистологического исследования полученного материала, имели место

многочисленные пласты из опухолевых клеток веретеновидной формы с интенсивной пигментацией цитоплазмы, большая часть клеток в состоянии некроза и дистрофии (рисунок 5.14).

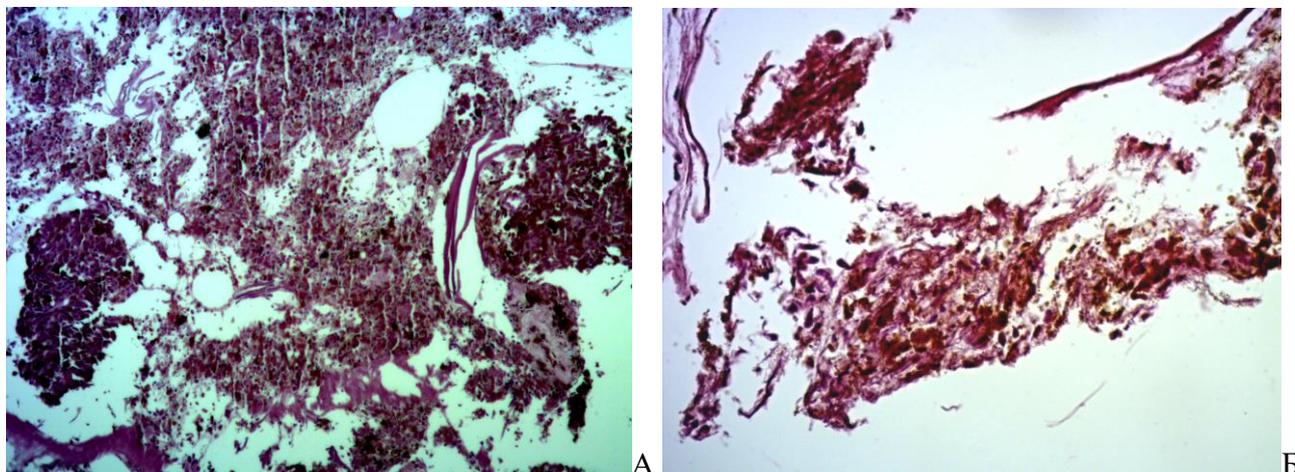


Рисунок – 5.14. Материал ЭР МХ после БТ. Присланный материал высокой клеточности. Видны пласты из жизнеспособных опухолевых клеток веретеновидной формы с пигментированной цитоплазмой, расположенные на фоне некротических масс

Окраска гематоксилин-эозин,
ув. А – х100, Б – х400

Через 15 месяцев после ЭР (29 месяцев после БТ) у пациентки Ч. выявлены метастазы в печень, поджелудочную железу, кости. Пациентка прошла 1 курс ПХТ, срок наблюдения составил 42 месяца.

У пациентки Р., 52 лет с умеренопигментированной грибовидной МХ, располагающейся на средней периферии, высотой 9,9 мм, протяженностью 13,4 мм, выполнили БТ (поглощенная доза облучения на склеру – 1786 Гр) с частичной регрессией опухоли через 14 месяцев до размеров остаточного очага высотой 8,9 мм, протяженностью 13,0 мм. Выполнили ЭР МХ с БТ (поглощенная доза облучения на склеру – 410 Гр). Согласно результатам патогистологического исследования полученного материала, имела место веретеноклеточная МХ (рисунок 5.15).

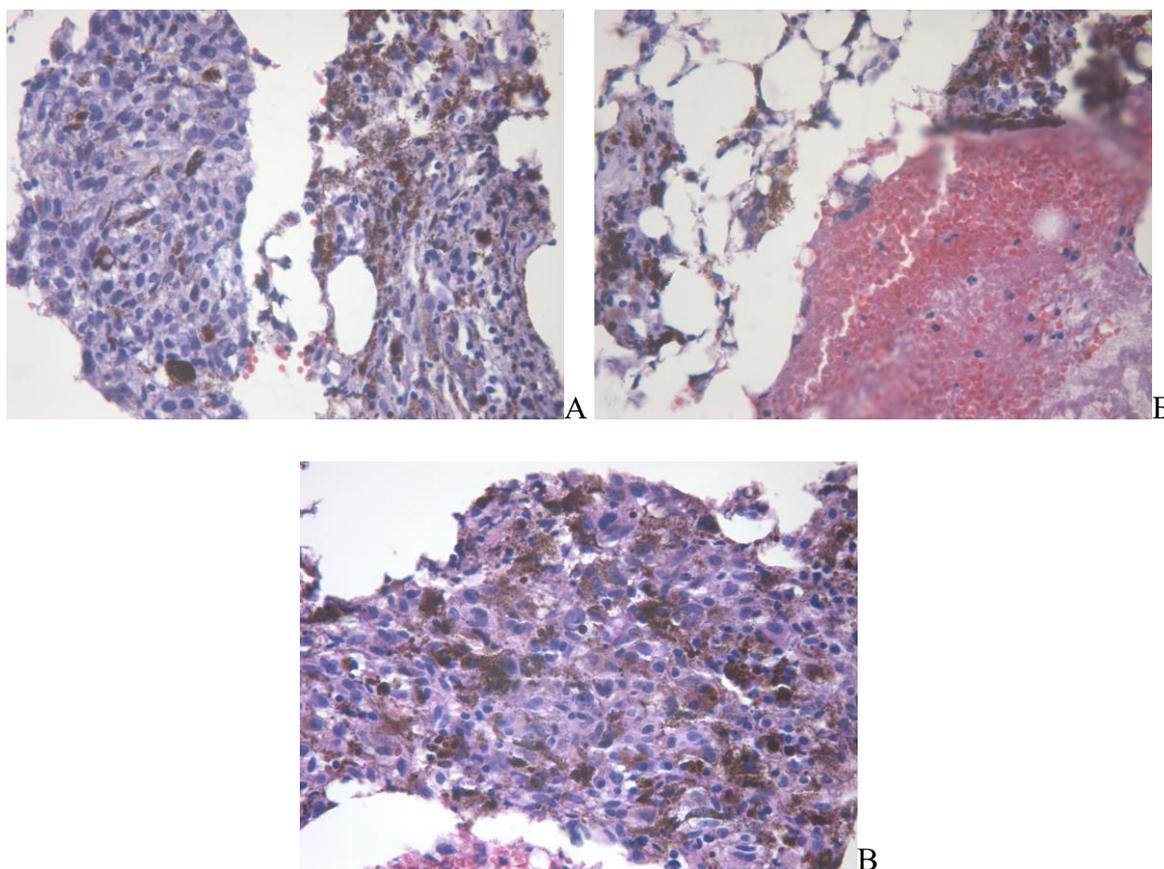


Рисунок – 5.15. Материал ЭР МХ после БТ. Фрагменты умеренно пигментированной меланомы сосудистой оболочки, преимущественно веретенноклеточная тип В, с выраженным полиморфизмом ядер и клеток (А, В), с признаками мелкоклеточного роста и участками кровоизлияний (Б)

Окраска гематоксилин-эозин
ув. – х400

Через 40 месяцев после ЭР (54 месяца после БТ) у пациентки Р. выявлены метастазы МХ в печень и менингиома в области правого кавернозного синуса. Пациентка погибла через 61 месяц после проведенной БТ.

Проведенный по методу Каплан-Майера анализ выживаемости без метастазов и безрецидивной выживаемости показал следующее.

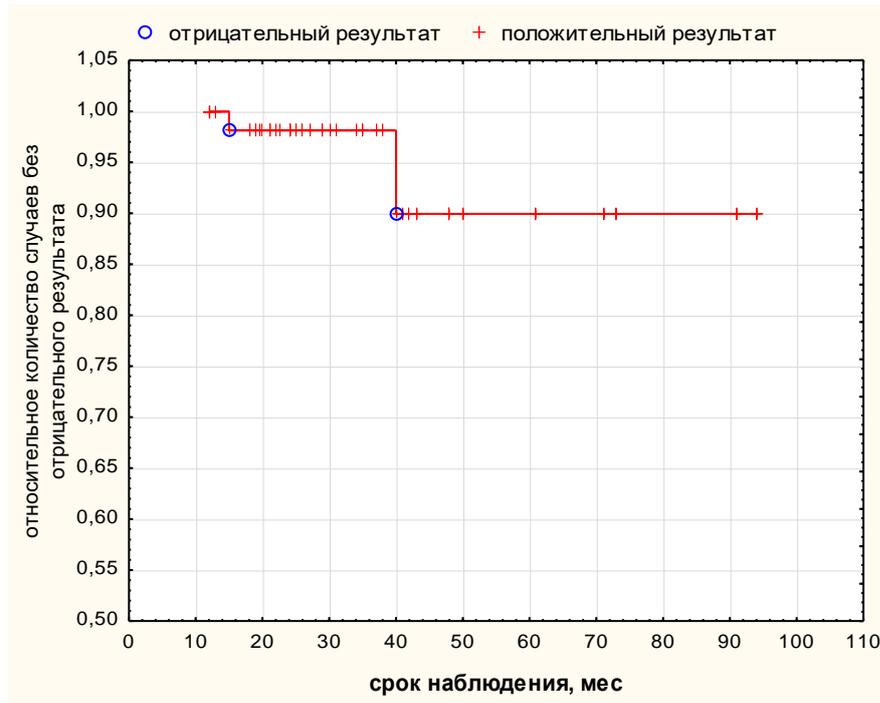


Рисунок – 5.16. Относительное количество пациентов ОГ без метастазов после эндовитреальной операции

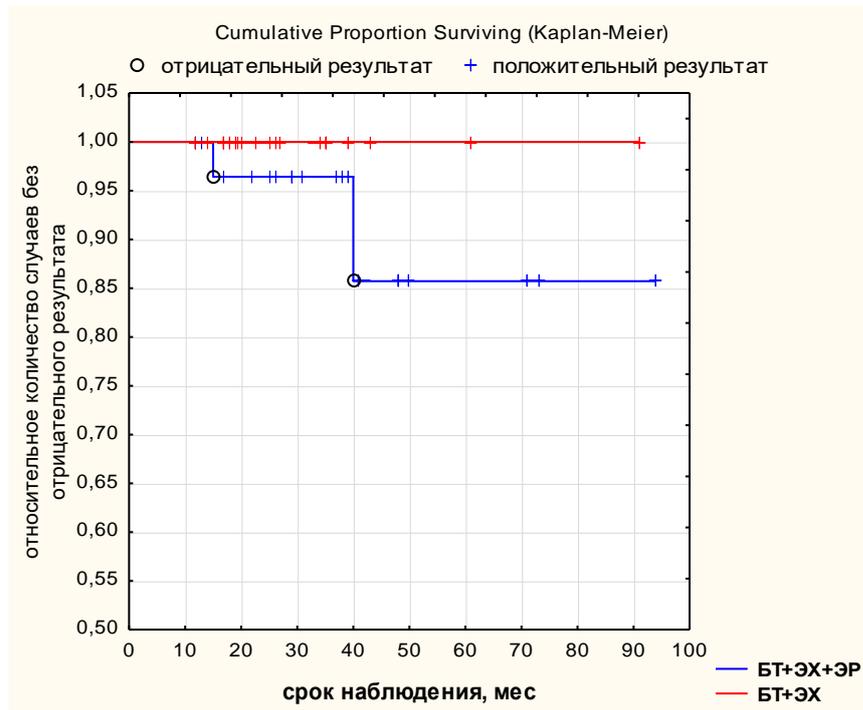


Рисунок – 5.17. Относительное количество пациентов в подгруппах BT+ЭХ+ЭР и BT+ЭХ без метастазов после эндовитреальной операции

Как было описано в разделе 4.6 «Критерии оценки эффективности лечения», отрицательным результатом специфической выживаемости считали пациентов с

метастазами МХ на момент их выявления. Таким образом, специфическая 3-х- и 5-летняя выживаемость пациентов по методу Каплан-Майера после ЭХ составила 98% и 90% соответственно (рисунок 5.16). У пациентов в подгруппах БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ специфическая 3-х-летняя выживаемость составила 96% и 100%, 5-летняя – 86% и 100% соответственно (рисунок 5.17). Статистически значимых различий по специфической выживаемости между подгруппами пациентов БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР не выявлено ($p=0,298$).

У пациентов ОГ ни в одном из случаев не наблюдали летального исхода от причин, не связанных с МХ, поэтому общая 3-х- и 5-летняя выживаемость пациентов ОГ по методу Каплан-Майера после ЭХ соответствует специфической выживаемости пациентов – 98% и 90% соответственно. У пациентов в подгруппах БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ общая 3-х-летняя выживаемость составила 96% и 100%, 5-летняя – 86% и 100% соответственно. Статистически значимых различий по общей выживаемости между подгруппами пациентов БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР не выявлено ($p=0,298$).

После ЭХ ни у одного из пациентов ОГ рецидивы МХ не выявлены. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов по методу Каплан-Майера после ЭХ составила 100%.

5.1.4.3 Общая эффективность

Согласно описанным критериям, отрицательные результаты собственно ЭХ имели место в 5 (8%) случаях: в одном – развилась субатрофия глаза в следствие тотальной тракционной отслойки сетчатки, в двух – выполнена энуклеация по поводу субатрофии глаза без признаков активной МХ, в двух - отмечены отдаленные метастазы.

В целом эффективность лечения после ЭХ составила 92%, в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР – 93% и 90% соответственно. При анализе результатов по методу Каплан-Майера 3-х- и 5-летняя общая эффективность ЭХ составила 89% и 81% соответственно (рисунок 5.18).

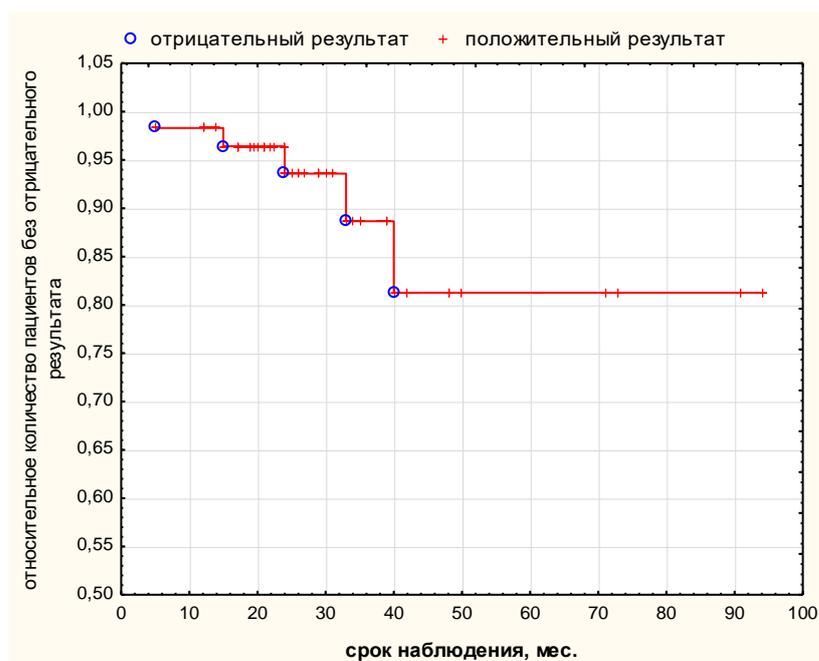


Рисунок – 5.18. Относительное количество пациентов ОГ без отрицательных результатов после эндовитреальной операции

Трехлетняя общая эффективность ЭХ в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР составила 88% и 88%, 5-летняя - 88% и 79% соответственно (рисунок 5.19). Статистически значимых различий по общей эффективности между подгруппами пациентов БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР не выявлено ($p=0,93$).

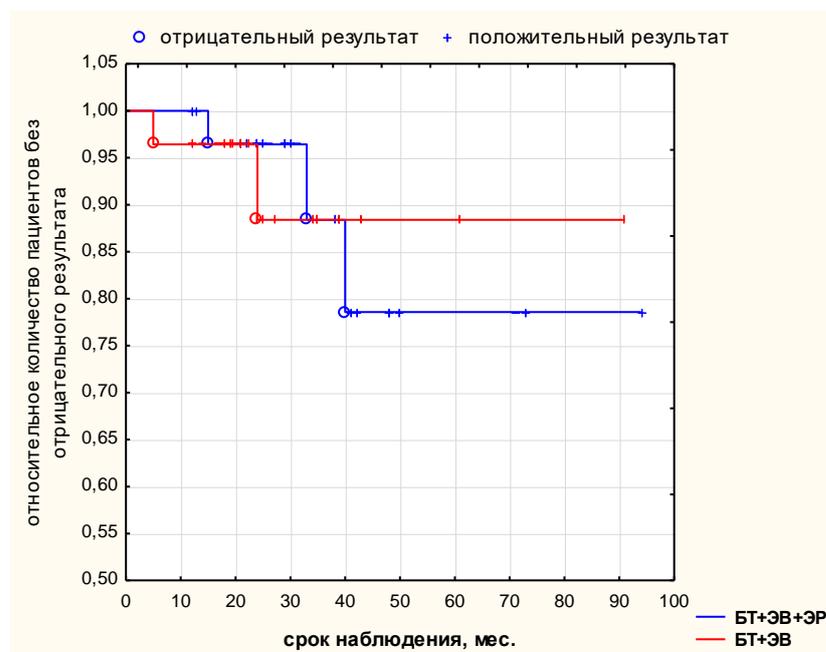


Рисунок – 5.19. Относительное количество пациентов в подгруппах БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР без отрицательных результатов после эндовитреальной операции

5.1.5. Функциональные результаты эндовитреальной хирургии

Для оценки функциональных результатов собственно самой ЭХ после БТ, проводили их определение непосредственно перед ЭХ и при максимальном сроке наблюдения после него. В качестве основного анализируемого функционального показателя являлась МКОЗ.

В связи с тем, что после ранее проведенной БТ функциональные результаты были низкими, распределили их по функциональным группам с МКОЗ в диапазонах $[0; 0,1)$, $[0,1; 0,5)$ и $[0,5; 1,0]$. Перед проведением ЭХ у пациентов ОГ МКОЗ в диапазоне $[0,5; 1,0]$ имела место у 2 (3%) пациентов, в диапазоне $[0,1; 0,5)$ – у 10 (17%) пациентов, в диапазоне $[0; 0,1)$ – у 47 (80%) пациентов. Низкая острота зрения у большинства пациентов в предоперационном периоде обусловлена осложнениями предшествующей БТ, а также локализацией МХ в макулярной или ПМ зоне. Распределение количества пациентов по указанным выше диапазонам МКОЗ отдельно в подгруппах БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ представлено на рисунке 5.20.

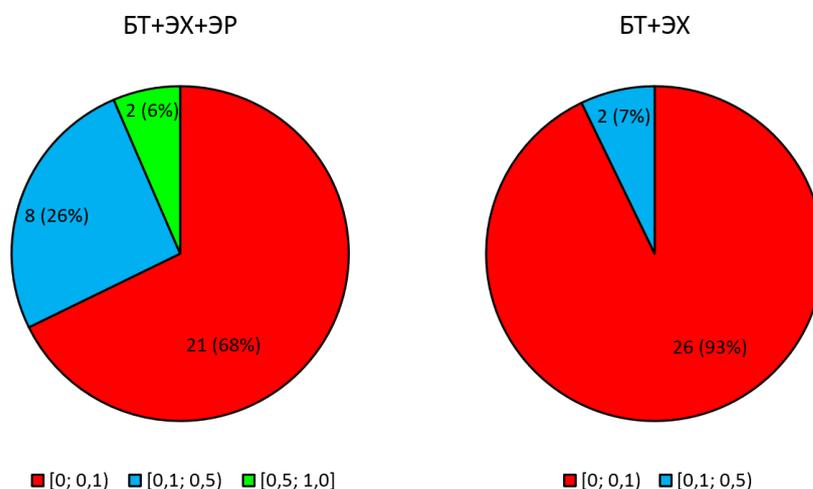


Рисунок – 5.20. Распределение пациентов БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ по функциональным группам перед эндовитреальной операцией

Достоверных различий по количеству пациентов с МКОЗ в диапазоне $[0,5; 1,0]$ и диапазоне $[0,1; 0,5)$ между подгруппами БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ не выявлено

($p=0,171$ и $p=0,056$). Количество пациентов с МКОЗ в диапазоне $[0; 0,1)$ достоверно больше в подгруппе БТ+ЭХ, чем в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР ($p=0,017$).

МКОЗ после эндовитреальной операции повысилась у 34 пациентов (58%): менее 0,1 – у 21-ого, на 0,1 - у 2-х, на 0,2 – у 4-х, на 0,3 – у 4-х, более чем на 0,5 – у 3-х. Снижение МКОЗ после ЭХ отмечено у 17 пациентов (29%). Из них ухудшение в диапазоне $(0; 0,1]$ имело место у 12 (71%) пациентов, от 0,2 до 0,5 – у 5 пациентов (29%). МКОЗ после ЭХ не изменилась у 8 пациентов (13%).

При анализе количества пациентов ОГ в функциональных группах до и на максимальный срок наблюдения после ЭХ выявлено, что после лечения количество пациентов с МКОЗ от 1,0 до 0,5 увеличилось на 7%; с МКОЗ 0,4–0,1 – увеличилось на 5%; с МКОЗ ниже 0,1 – уменьшилось на 12% (рисунок 5.21).

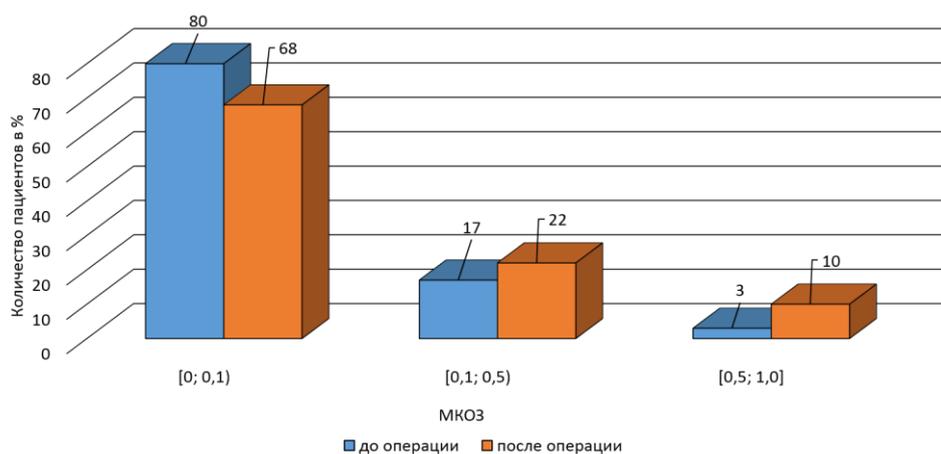


Рисунок – 5.21. Количество пациентов в процентном отношении в разных функциональных группах до и после ЭХ

Изменение количества пациентов в группах с МКОЗ $[0,5; 1,0]$, $[0,1; 0,5)$ и $[0; 0,1)$ было статистически недостоверным ($\chi^2=2,15$, $p=0,143$; $\chi^2=0,49$, $p=0,486$ и $\chi^2=2,14$, $p=0,143$ соответственно).

При анализе количества пациентов в функциональных группах до и на максимальный срок наблюдения после ЭХ по подгруппам БТ+ЭХ и БТ+ЭХ+ЭР выявлено, что после лечения количество пациентов с МКОЗ от 1,0 до 0,5 увеличилось на 14% в подгруппе БТ+ЭХ и не изменилось в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР; с МКОЗ 0,4–0,1 – увеличилось на 4% в подгруппе БТ+ЭХ и

увеличилось на 7% в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР; с МКОЗ ниже 0,1 – уменьшилось на 18% в подгруппе БТ+ЭХ и уменьшилось на 7% в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР (рисунок 5.22).

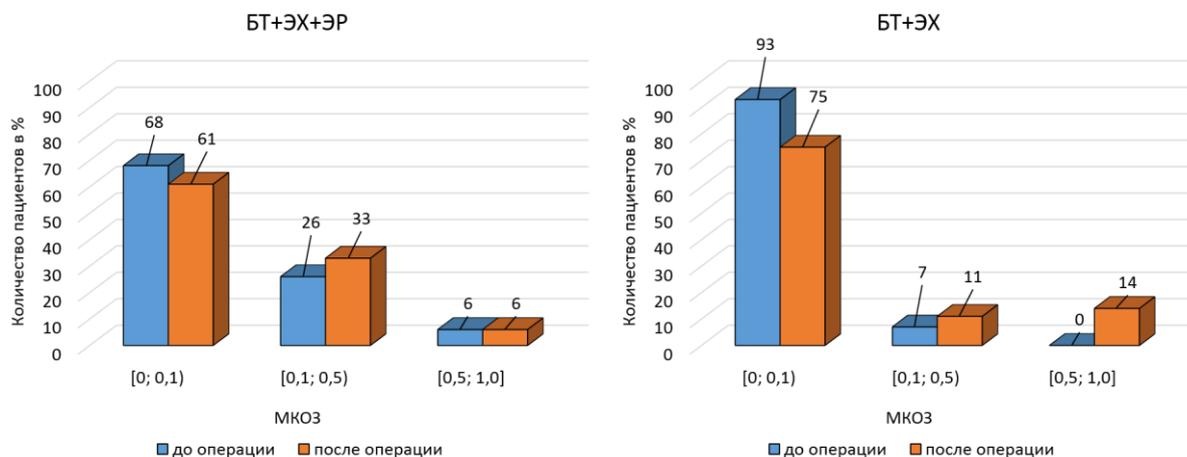


Рисунок – 5.22. Распределение количества пациентов подгрупп БТ+ЭХ+ЭР и БТ+ЭХ в процентном отношении по разным функциональным группам до и после ЭХ

Изменение количества пациентов подгруппы БТ+ЭХ+ЭР в указанных функциональных группах было статистически недостоверным ($p > 0,05$). Изменение количества пациентов подгруппы БТ+ЭХ было статистически достоверным только для функциональной группы с МКОЗ [0,5; 1,0] ($\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$).

Таким образом, анализ результатов ЭХ после БТ «больших» МХ показал, что послеоперационное течение у пациентов с удалением и без удаления опухолевого очага протекало спокойно. Однако некоторые особенности имелись у пациентов в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР за счет незначительных кровоизлияний по краю сформированной колобомы и отека оболочек глаза в этом месте. Все вышеуказанные особенности полностью нивелировались к 3 мес. ЭХ показало себя в виде хорошего способа лечения постлучевых осложнений БТ (гемофтальма, отслойки сетчатки). Во всех случаях ЭХ позволила достигнуть визуального контроля за опухолью, что сыграло огромную роль в выборе дальнейшей тактики лечения МХ. Основными послеоперационными

осложнениями самой ЭХ являлись отслойка сетчатки, пролиферативная ретинопатия, рецидивирующий гемофтальм, которые успешно устранены еще одной эндовитреальной операцией. Объем ЭХ (с ЭР или без ЭР МХ) не влиял на риск развития рецидива отслойки сетчатки, однако комбинированное ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ его несколько увеличивало. ЭХ без ЭР МХ не оказывала влияния на опухолевый очаг, что нельзя сказать про ЭХ с ЭР МХ, когда опухолевый очаг удалялся в пределах «здоровых» тканей до склеры. Тем не менее, ЭХ вне зависимости от объема операции не приводила к диссеминации опухолевых клеток в ВП и имплантации их в места склеротомий. После ЭХ ни в одном из случаев не выявлены признаки рецидива МХ. ЭР МХ не приводила к увеличению количества осложнений ЭХ.

Достоверно значимое улучшение функциональных результатов наблюдалось только в подгруппе БТ+ЭХ за счет увеличения количества пациентов с МКОЗ [0,5; 1,0]. В общем, сама ЭХ после БТ «больших» МХ не приводила к достоверно значимым улучшениям функциональных результатов. Это связано с тем, что после БТ «больших» МХ существенно снижалась МКОЗ за счет развития ЧАЗН, АЗН, ретинопатии, при которых острота зрения не восстанавливается. Также следует отметить, что у многих пациентов после ЭХ улучшение остроты зрения было, 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.

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

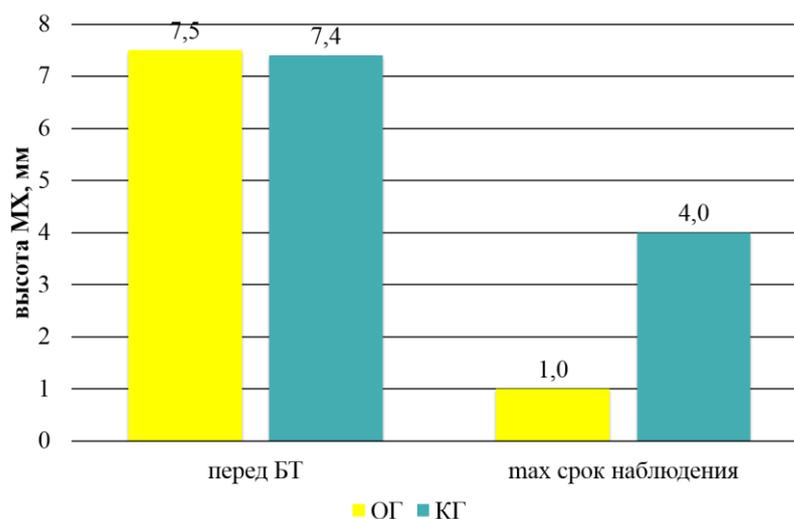
Целью данного раздела было провести сравнительный анализ результатов БТ с рутением-106 с последующей ЭХ и БТ с рутением-106 без дополнительного лечения в стандартизированных группах пациентов с «большой» МХ. Еще одной

целью данного раздела было определить показания и противопоказания к БТ с последующей ЭХ при лечении «больших» МХ.

Для достижения поставленных целей, для выявления преимуществ и недостатков, рисков предложенной технологии БТ «больших» МХ с последующей ЭХ, а также определения наиболее целесообразного объема его применения (с учетом размеров, локализации, активности опухоли, а также сопутствующих осложнений БТ) необходимо было провести сравнительный анализ между пациентами ОГ и КГ по локальной эффективности, осложнениям, продолженному росту МХ, сохранению глаза, метастазам и выживаемости, общей эффективности и функциональным результатам проведенного лечения.

5.2.1. Локальная эффективность

Положительный непосредственный местный результат в виде стабилизации процесса (уменьшение высоты опухоли до 50% от исходных значений), частичной регрессии (уменьшение высоты опухоли более чем на 50% от исходных значений) или полной эрадикации МХ в ОГ получен у 59 из 59 пациентов (100%) в среднем с $7,5 \pm 1,2$ мм до $1,04 \pm 1,2$ мм ($p < 0,001$). Следует отметить, что в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР так как МХ удаляли до склеры, то при расчете средней высоты опухоли на максимальный срок наблюдения данный показатель считали равным 0 мм у пациентов этой подгруппы. В КГ положительный непосредственный местный результат при максимальном сроке наблюдения достигнут у 68 из 75 пациентов (91%) с регрессией МХ в среднем с $7,41 \pm 0,99$ мм до $4,0 \pm 1,87$ мм ($p < 0,001$). Средняя регрессия опухоли в ОГ составила $6,5 \pm 2,0$ мм (83%), в КГ – $3,4 \pm 1,95$ мм (46%). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$). Уровень регрессии МХ в ОГ и КГ представлен на рисунке 5.23.



Рисунок–5.23. Степень регрессии МХ после проведенного лечения в группах

Средние размеры опухоли для анализа степени регрессии МХ рассчитаны только для тех пациентов, у которых достигнута какая-либо регрессия опухоли по высоте. В анализ не были включены пациенты, которым проведена энуклеация глаза по причине плоскостного или экстрабульбарного роста МХ. У 2-х пациентов из подгруппы БТ+ЭХ+ЭР после БТ наблюдали продолженный рост МХ по высоте: с 6 до 7,8 мм и с 7,2 до 7,7 мм, в связи с чем как попытку сохранить глаз провели ЭР МХ. У одной пациентки из подгруппы БТ+ЭХ во время эндовитреальной операции по поводу гемофтальма спустя 21 месяц после БТ выявили продолженный плоскостной рост опухоли. Учитывая небольшие размеры МХ (высота – 2,1 мм, МДО – 9,0 мм), проведена повторная БТ. При сроке наблюдения данной пациентки 33 месяца достигли клинически полной регрессии опухоли. В КГ для достижения положительного местного результата в 7 случаях провели БТ и в 11 случаях – ТТТ по причине слабой регрессии опухоли. Одной пациентке через 19 месяцев выполнили повторную БТ по причине продолженного роста МХ: с 6,3 до 6,7 мм. При сроке наблюдения 36 месяцев у данной пациентки отмечена частичная регрессия опухоли до 3 мм.

В КГ отсутствие регрессии МХ имело место у одной пациентки при максимальном сроке наблюдения 30 месяцев после 2-х кратной БТ с интервалом в 10 месяцев. В 6-и наблюдениях отмечали продолженный рост МХ: в одном случае

выполнили БТ с последующей энуклеацией по причине продолженного экстрабульбарного роста; в 3-х случаях провели энуклеацию глаза; в 2-х случаях была показана энуклеация глаза, от которой пациенты отказались. По показателям отрицательного непосредственно местного результата лечения «большой» МХ в виде отсутствия регрессии или прогрессии опухоли выявили достоверно лучшие результаты в ОГ, чем в КГ ($p=0,016$ по критерию χ^2).

При анализе различий между группами по количеству пациентов с различной степенью локального ответа по окончании исследования выявлено, что в ОГ по критерию χ^2 достоверно чаще наблюдали полную регрессию МХ, чем в КГ ($p<0,001$); количество случаев с частичной регрессией $>50\%$, стабилизацией процесса было достоверно больше в КГ ($p<0,001$); количество случаев отсутствия эффекта в КГ также было достоверно больше ($p=0,016$) (рисунок 5.24).

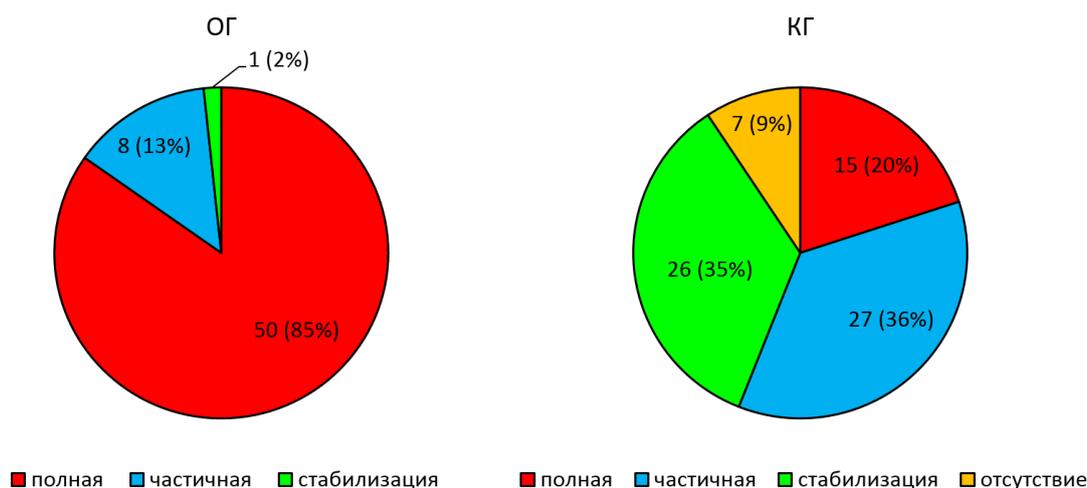


Рисунок – 5.24. Распределение пациентов в зависимости от степени регрессии МХ в ОГ и КГ после проведенного лечения

Была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между степенью регрессии опухоли после лечения и МДО МХ в ОГ: $r=0,26$, $p=0,048$. В КГ аналогичной корреляционной связи не было отмечено: $r=-0,03$, $p=0,767$.

В ОГ и КГ корреляционной связи между степенью пигментации МХ и непосредственными локальными результатами не выявлено ($r=0,041$, $p>0,05$ и $r=0,0676$, $p>0,05$ соответственно). В среднем степень регрессии МХ с различной пигментацией после лечения в ОГ составила: слабопигментированные – $7,2\pm 2,4$

мм, среднепигментированные – $6,1 \pm 1,8$ мм, интенсивнопигментированные – $8,3 \pm 1,9$ мм. Статистически значимых различий между степенью регрессии опухоли в зависимости от пигментации МХ в ОГ не выявлено ($p=0,094$). В среднем степень регрессии МХ с различной пигментацией после лечения в КГ составила: слабопигментированные – $4,1 \pm 1,8$ мм, среднепигментированные – $3,4 \pm 2,0$ мм, интенсивнопигментированные – $3,1 \pm 1,9$ мм. Статистически значимых различий между степенью регрессии опухоли в зависимости от пигментации МХ в КГ не выявлено ($p=0,559$).

Наблюдали достоверные различия в степени регрессии МХ между ОГ и КГ для слабопигментированных ($p=0,027$), среднепигментированных ($p<0,001$) и интенсивнопигментированных опухолей ($p=0,005$).

5.2.2. Результаты сравнительного анализа осложнений

Ранние осложнения БТ в сравниваемых ОГ и КГ не имели принципиальных отличий ни по характеру, ни по количеству. Для сравнительного анализа локальной эффективности двух принципиально разных подходов к лечению МХ гораздо более важным показателем является уровень поздних, а не ранних осложнений, так как ранние осложнения могут быть полностью купированы. Поздние осложнения формируют функциональный и анатомический статус глаза после проведения органосохраняющего лечения.

Принимая во внимание то, что средний срок проведения эндовитреальной операции после БТ МХ в ОГ составил 25,1 месяцев, когда уже развились поздние послеоперационные осложнения характерные для БТ, целесообразным было на первом этапе сравнить постлучевые осложнения в обеих группах, а затем провести сравнительный анализ количества осложнений на момент последней явки пациента, либо на момент проведения энуклеации глаза в ОГ и КГ.

Осложнения, характерные непосредственно для ЭХ, описаны в разделе 5.1.3.2 «Поздние послеоперационные осложнения».

Поздние постлучевые осложнения БТ в сравниваемых группах представлены в таблице 5.8.

Поздние постлучевые осложнения БТ в ОГ и КГ

Вид осложнения	ОГ		КГ		р
	Количество осложненных	% от n в группе	Количество осложненных	% от n пациентов в группе	
Гемофтальм	40	68	18	24	<0,001
Осложненная катаракта	30	51	30	40	0,21
Постлучевая ретинопатия	30	51	28	37	0,117
Нейропатия	29	49	45	60	0,21
ЧАЗН	22	37	28	37	0,996
Отслойка сетчатки	20	34	12	16	0,016
АЗН	7	12	19	25	0,05
Макулярный отек	5	8	10	13	0,376
Вторичная глаукома	1	2	9	12	0,024
Отслойка сосудистой оболочки	-	-	2	3	0,206
Субатрофия глазного яблока	-	-	2	3	0,206
Всего:	184	-	203	-	-

Примечание: 1) суммарное количество осложнений в группах превышает количество пациентов в данных группах, так как у одного пациента может быть несколько осложнений после БТ; 2) статистически значимая разница между группами отсутствует ($p > 0,05$); 3) достоверность рассчитана по критерию χ^2

Из таблицы видно, что в ОГ количество таких грозных осложнений, как гемофтальм, отслойка сетчатки, достоверно больше, чем в КГ. Данные осложнения, при их не купировании, затрудняют визуальный контроль за опухолью, что является показанием к энуклеации глаза при наличии

проминирующего опухолевого очага по данным В-сканирования. Также нелеченая отслойка сетчатки приводит в дальнейшем к субатрофии глаза, а гемофтальм – к вторичной глаукоме. В КГ было достоверно больше, чем в ОГ таких постлучевых осложнений как, вторичная глаукома и имелась тенденция к большему числу АЗН. По количеству и характеру других осложнений достоверных различий между ОГ и КГ не выявлено.

Процентное соотношение осложнений БТ в исследуемых группах представлено на рисунке 5.25.

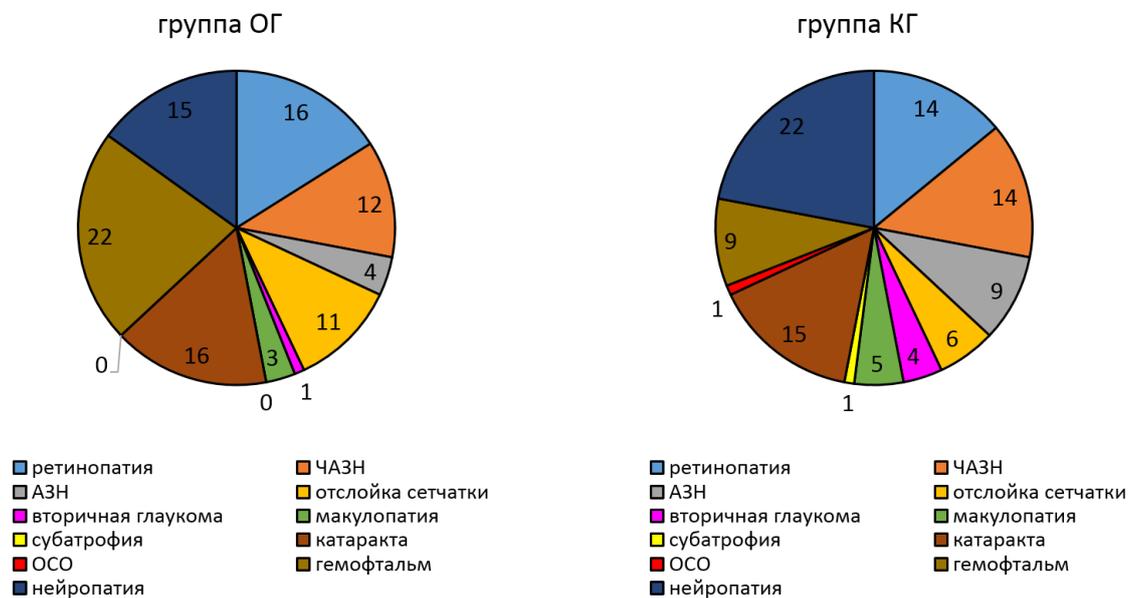


Рисунок – 5.25. Процентное соотношение постлучевых осложнений после БТ в ОГ и КГ

Состояние глаза на момент последней явки пациента либо на момент проведения энуклеации глаза в ОГ и КГ представлено в таблице 5.9.

Поздние осложнения проведенного лечения в ОГ и КГ на максимальный срок наблюдения

Вид осложнения	ОГ		КГ		р
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Постлучевая ретинопатия	25	42	28	37	0,554
ЧАЗН	18	31	28	37	0,409
АЗН	12	20	19	25	0,496
Отслойка сетчатки	4	7	12	16	0,102
Вторичная глаукома	6	10	9	12	0,739
Макулярный отек	5	8	11	15	0,272
Субатрофия глазного яблока	3	5	2	3	0,463
Осложненная катаракта	2	3	30	40	<0,001
Отслойка сосудистой оболочки	0	0	2	3	0,206
Гемофтальм	0	0	13	17	<0,001
Нейропатия	0	0	6	8	0,026
Всего:	75	-	160	-	-

Примечание: 1) суммарное количество осложнений в группах превышает количество пациентов в данных группах, так как у одного пациента может быть несколько осложнений после проведенного лечения; 2) статистически значимая разница между группами отсутствует ($p > 0,05$); 3) достоверность рассчитана по критерию χ^2 .

Из таблицы следует, что по состоянию глаза суммарное количество осложнений на момент последней явки пациента или на момент проведения энуклеации в два раза ниже в ОГ. Статистически значимые различия между группами выявлены по количеству гемофтальмов, осложненных катаракт, нейропатий с меньшим их количеством в ОГ.

Процентное соотношение осложнений в исследуемых группах при максимальном сроке наблюдения представлено на рисунке - 5.26.

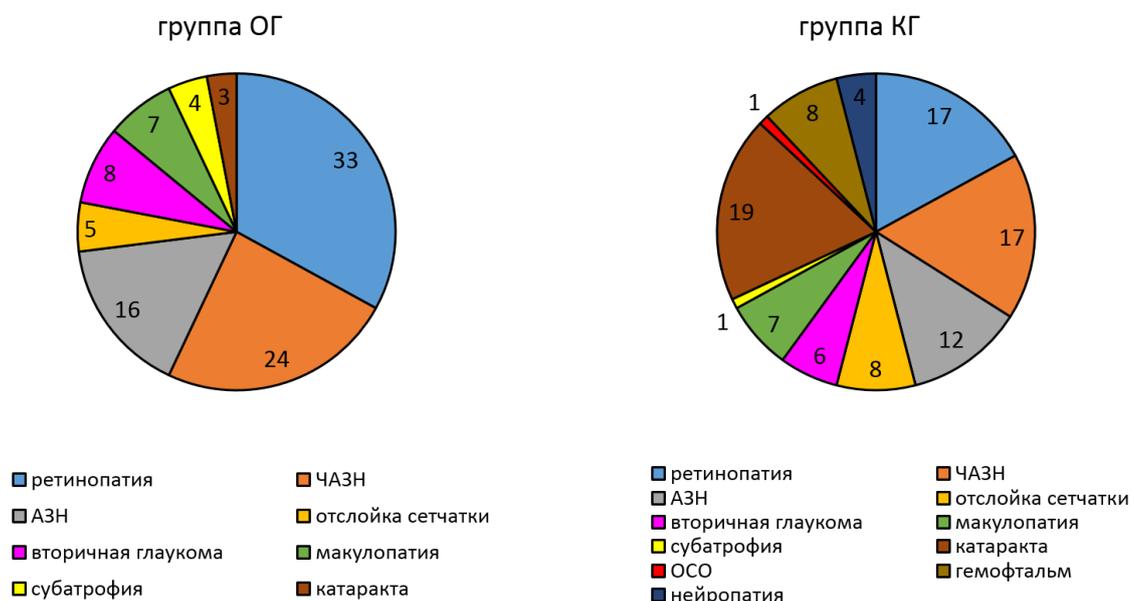


Рисунок – 5.26. Процентное соотношение осложнений после проведенного лечения в ОГ и КГ

Визуальный контроль за опухолью или колобомой хориоидеи в случае выполнения ЭР МХ был возможен в 100% случаев в ОГ и в 67% - в КГ. Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$).

При анализе изменений количества осложнений до и после проведения ЭХ наблюдали уменьшение суммарного количества осложнений в 2,5 раза. Также наблюдали достоверное уменьшение количества гемофтальмов ($p < 0,001$), отслоек сетчатки ($p < 0,001$), осложненных катаракт ($p < 0,001$), нейропатий ($p < 0,001$). Имелась тенденция к увеличению количества вторичных глауком после ЭХ ($p = 0,051$). Достоверных различий по изменению количества таких осложнений, как ретинопатия, ЧАЗН, АЗН, субатрофия глазного яблока после проведения ЭХ выявлено не было. Количество макулопатий до и после проведения витреоретинальной операции было одинаковым (рисунок 5.27).

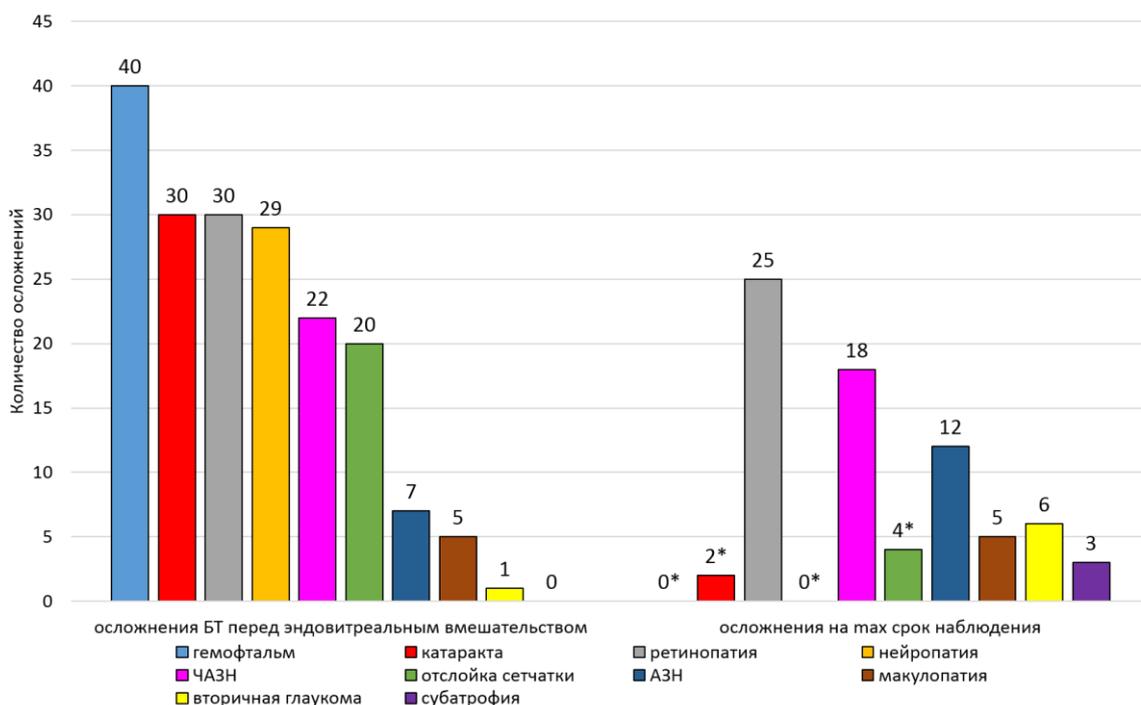


Рисунок – 5.27. Изменение количества осложнений ранее проведенной БТ после эндовитреальной операции в ОГ

5.2.3. Результаты сравнительного анализа по продолженному росту меланомы хориоидеи

Некоторые случаи продолженного роста опухоли были описаны в разделе 5.2.1. «Локальная эффективность». Наиболее подробная информация по продолженному росту опухоли как по высоте, так и по протяженности после проведенной БТ в сравниваемых группах систематизирована в таблице 5.10.

Отрицательные результаты БТ по локальной эффективности в виде
продолженного роста МХ в сравниваемых группах ОГ и КГ

№	Группа	Высота до БТ, мм	МДО до БТ, мм	Срок выявления продолж. роста, мес	Характер продолженного роста	Метод лечения
1	ОГ(БТ+ЭР)	6,0	10,7	60	по протяженности и высоте до 7,8 мм	ЭР
2	ОГ(БТ+ЭР)	6,9	14,8	39	по протяженности	ЭР
3	ОГ(БТ+ЭР)	7,6	16,2	23	по протяженности	ЭР
4	ОГ(БТ+ЭР)	6,0	13,4	138	по протяженности	ЭР
5	ОГ(БТ+ЭР)	6,3	11,6	27	по протяженности	ЭР
6	ОГ(БТ+ЭР)	7,5	16,0	15	по протяженности	ЭР
7	ОГ(БТ+ЭР)	7,8	12,8	15	по протяженности	ЭР
8	ОГ(БТ+ЭР)	7,2	12,6	22	по высоте до 7,7 мм	ЭР
9	ОГ(БТ+ЭХ)	7,1	10,7	21	по протяженности	БТ
10	КГ	6,3	13,3	19	по высоте до 6,7 мм	БТ
11	КГ	6,0	13,4	24	по протяженности	показана БТ
12	КГ	6,0	12,8	7	новый очаг, по протяженности	энукл-я
13	КГ	6,6	13,1	9	по высоте до 9,7 мм	показана энукл-я
14	КГ	6,8	13,6	52	по высоте до 7,0 мм, экстрабульбар.	энукл-я
15	КГ	7,3	12,3	6	по протяженности	БТ, энукл-я
16	КГ	7,5	11,6	5	новый очаг	БТ
17	КГ	7,6	15	12	по протяженности	показана энукл-я
18	КГ	9,4	15,4	11	экстрабульбар.	энукл-я
Ср.зн	-	7,0	13,3	28,1	-	-

Из таблицы видно, что количество случаев продолженного роста в ОГ и КГ после БТ составило 9 (15%) и 9 (12%) соответственно. Статистически значимых различий между группами по количеству пациентов не выявлено ($p=0,583$). Достоверных различий в сравниваемых группах по исходной высоте, МДО опухоли не выявлено ($p=0,965$, $p=0,691$). Сроки выявления продолженного роста после БТ в ОГ достоверно выше, чем в КГ ($p=0,022$). Для борьбы с продолженным ростом МХ органосохранное лечение с положительным результатом проведено достоверно чаще в ОГ, чем в КГ: 9 (100%) и 2 (22%) пациентам соответственно ($p=0,0007$).

Проведенный по методу Каплана-Майера сравнительный анализ показал, что 3-х, 5-и и 10-и летняя выживаемость без продолженного роста опухоли после БТ составили: 90%, 82% и 82% в ОГ; 89%, 87% и 87% в КГ. Достоверных различий по относительной частоте развития продолженного роста после БТ в сравниваемых группах не выявлено ($p=0,608$) (рисунок 5.28).

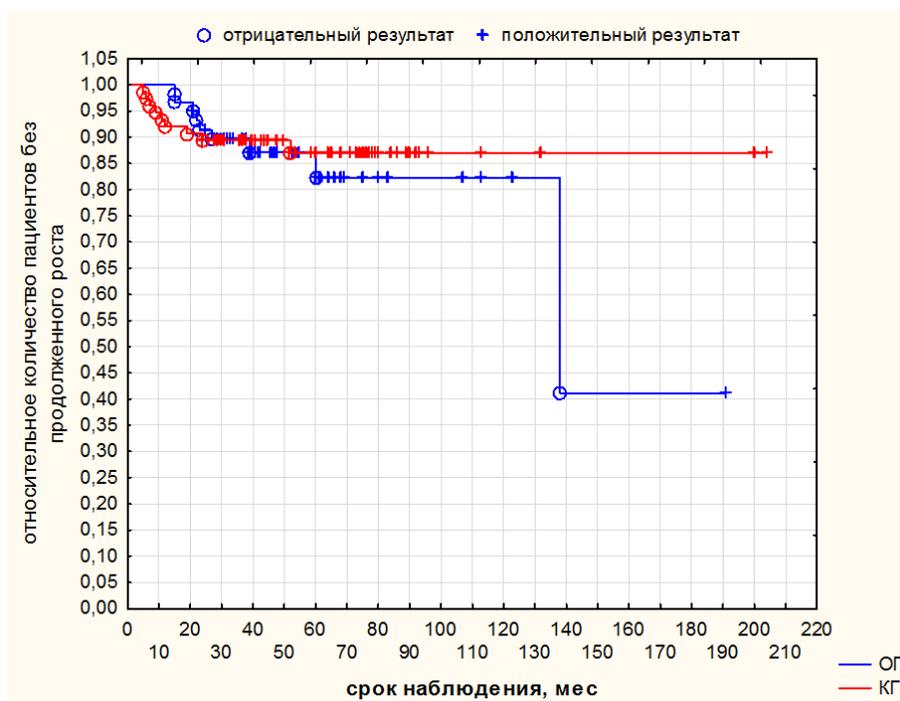


Рисунок – 5.28. Относительное количество пациентов без продолженного роста МХ в ОГ и КГ после БТ

После проведенной ЭХ у пациентов группы ОГ в отдаленном периоде не выявлено ни в одном из случаев признаков продолженного роста (для подгруппы БТ+ЭХ) или рецидивов МХ (для подгруппы БТ+ЭХ+ЭР).

5.2.4. Сохранение глаза

Энуклеация глаза в ОГ выполнена у 2-х (3%) пациентов через 5 и 24 месяцев после ЭХ (через 34 и 36 месяцев после БТ соответственно) по поводу субатрофии глазного яблока (более подробно случаи описаны в разделе 5.1.4.1. «Энуклеации»). В подгруппе БТ+ЭХ+ЭР всем пациентам глаза были сохранены. В КГ удаление глаза выполнили у 9 (12%) пациентов: у 4-х – по поводу продолженного роста опухоли, у 3-х – по поводу вторичной глаукомы, у одного – по поводу субатрофии глазного яблока и у одного – по поводу выраженной лучевой склеромаляции. Двум (3%) пациентам КГ была показана энуклеация глаза по поводу продолженного роста МХ, от которой они отказались и перешли на последующее динамическое наблюдение у онкологов по месту жительства. Тем не менее эти два пациента были включены в группу энуклеированных глаз в КГ. Таким образом количество энуклеаций в КГ составило – 11 (15%). В процентном отношении количество энуклеаций в КГ в 5 раз было статистически достоверно больше чем в ОГ (по критерию χ^2 , $p=0,029$). Наиболее подробная информация по энуклеациям в сравниваемых группах систематизирована в таблице 5.11.

Некоторые основные характеристики МХ у пациентов ОГ и КГ, которым
выполнена энуклеация глаза

№	Группа	Высота до БТ, мм	МДО до БТ, мм	Срок выполнения после БТ, мес.	Причина энуклеации
1	ОГ(БТ +ЭХ)	6,8	7,3	34	Субатрофия
2	ОГ(БТ +ЭХ)	6,9	15,4	36	Субатрофия
3	КГ	6,6	13,1	9	Продолженный рост по высоте до 9,7 мм
4	КГ	7,6	15	12	Продолженный рост по протяженности
5	КГ	6,0	12,8	7	новый очаг, продолженный рост по протяженности
6	КГ	6,8	13,6	52	Продолженный рост по высоте до 7,0 мм, экстрабульбарный рост
7	КГ	7,3	12,3	39	Продолженный рост по протяженности
8	КГ	9,4	15,4	11	Экстрабульбарный рост
9	КГ	6,4	13,2	112	Вторичная глаукома
10	КГ	6,8	13,9	16	Вторичная глаукома
11	КГ	6,7	13,7	9	Вторичная глаукома
12	КГ	6,6	9,8	180	Субатрофия
13	КГ	9,2	11,2	6	Выраженная лучевая реакция
Среднее	-	7,2	12,8	40,2	-

Причины энуклеации в сравниваемых группах в процентном соотношении представлены на рисунке - 5.29.

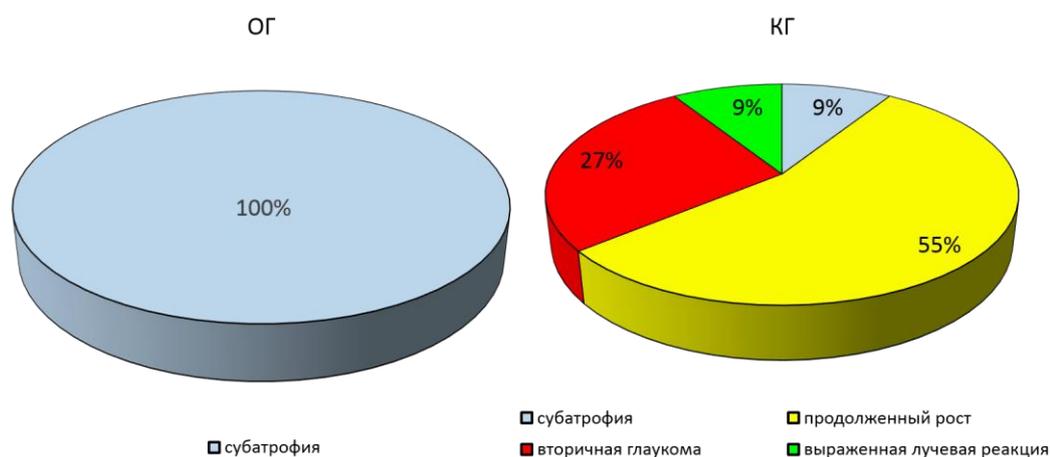
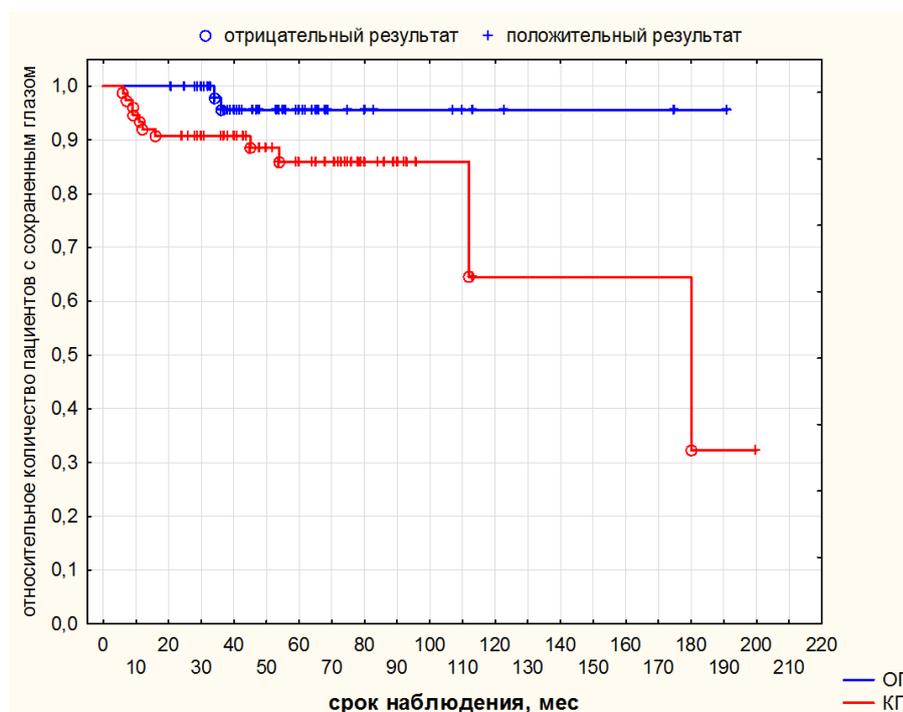


Рисунок – 5.29. Причины энуклеации глаза в ОГ и КГ

Сравнительный анализ оценки относительной частоты сохранения глаз с «большой» МХ у пациентов ОГ и КГ, проведенный по методу Каплана-Майера, показал достоверно более высокие органосохраняющие возможности комбинированного лечения в ОГ: при 3-летнем сроке наблюдения – 96% против 91%, при 5-летнем сроке наблюдения – 96% против 86%, при 10-летнем сроке наблюдения – 96% против 64% ($p=0,036$) (рисунок 5.30).



Рисунок–5.30. Относительное количество пациентов с сохраненными глазами в ОГ и КГ

5.2.5. Метастазы и выживаемость

Генерализация процесса после проведенного комплекса органосохранного лечения в ОГ имела место у 2-х (3%) пациентов. Более подробно данные случаи описаны в разделе 5.1.4.2 «Метастазы и выживаемость». В КГ метастазы выявлены у 7-и (9%) пациентов. Достоверных различий по количеству пациентов с метастазами между сравниваемыми группами нет (по критерию χ^2 , $p=0,172$). Более подробная информация по пациентам с метастазами в сравниваемых группах представлена в таблице 5.12.

Таблица 5.12

Некоторые основные характеристики МХ у пациентов с метастазами в ОГ и КГ

№	Группа	Высота до БТ, мм	МДО до БТ, мм	Пигментация МХ	Степень регрессии и МХ	энуклеация	Срок выявления метастазов в после БТ, мес.	Локализация метастазов
1	ОГ	9,9	13,4	средн.	полная	нет	54	печень
2	ОГ	8,0	14,7	интенс.	полная	нет	29	Печень, подж.железа, кости
3	КГ	6,0	12,8	средн.	прод.рост, новый очаг	да	36	печень
4	КГ	6,3	11,6	средн.	частичн	нет	12	печень
5	КГ	7,1	13,0	средн.	частичн	нет	38	легкие
6	КГ	7,4	15,0	средн.	частичн	нет	20	печень, легкие
7	КГ	7,6	15,0	средн.	прод.рост	рекомендована	12	печень
8	КГ	8,3	15,5	средн.	частичн	нет	21	печень
9	КГ	9,8	14,7	средн.	полная	нет	84	печень
Сред.	-	7,8	14,0	-	-	-	34	-

Как видно из таблицы, средний срок возникновения метастазов после проведенного лечения составил – $34 \pm 23,1$ мес. В 67% случаев в качестве органа-мишени метастазов МХ выступала печень, в 11% - легкие и в 22% -

множественное поражение. Наблюдалась прямая слабая корреляционная связь Спирмена между количеством метастазов и исходным МДО МХ у пациентов КГ ($r=0,283$, $p<0,05$). Корреляционной связи между количеством метастазов и исходной высотой опухоли, степенью пигментации МХ не выявлено ($r=0,079$, $p>0,05$).

Сравнительная оценка относительной частоты развития метастазов в ОГ и КГ, проведенная по методу Каплана-Майера, показала отсутствие статистически значимых различий по риску развития метастазов в группах ($p=0,228$). Трехлетняя выживаемость без метастазов в ОГ и КГ составила: 98% и 93%; 5-летняя выживаемость – 94% и 91% соответственно (рисунок 5.31).

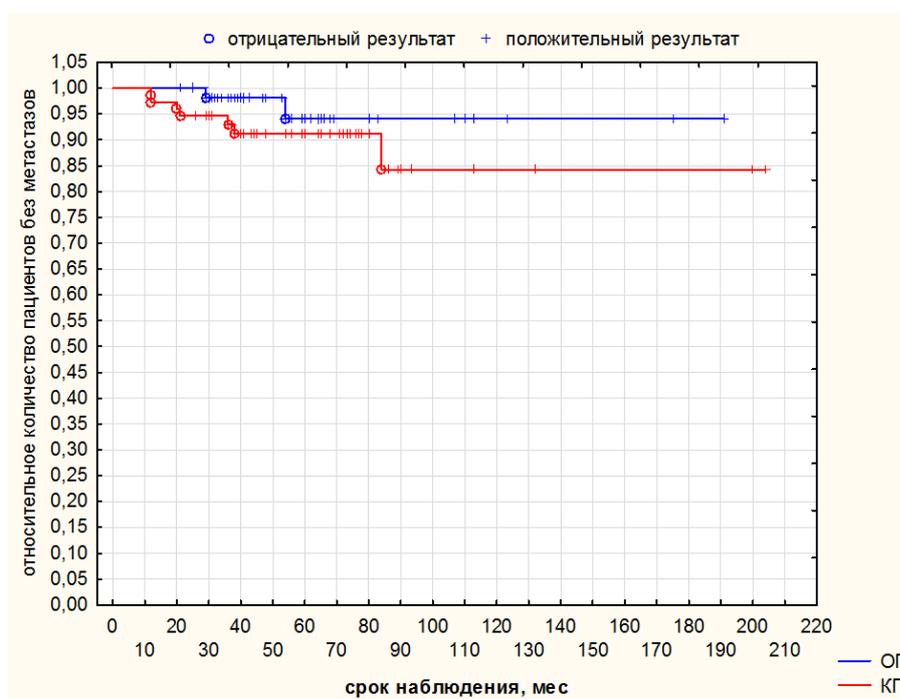


Рисунок – 5.31. Относительное количество пациентов без метастазов после органосохранного лечения в ОГ и КГ

В ОГ погибла одна пациентка от метастатической болезни, в КГ также погибла одна пациентка от развития метастазов. Анализ общей выживаемости пациентов, проведенный по методу Каплан-Майера, показал, что различий между сравниваемыми группами по данному показателю нет ($p=0,786$) (рисунок 5.32).

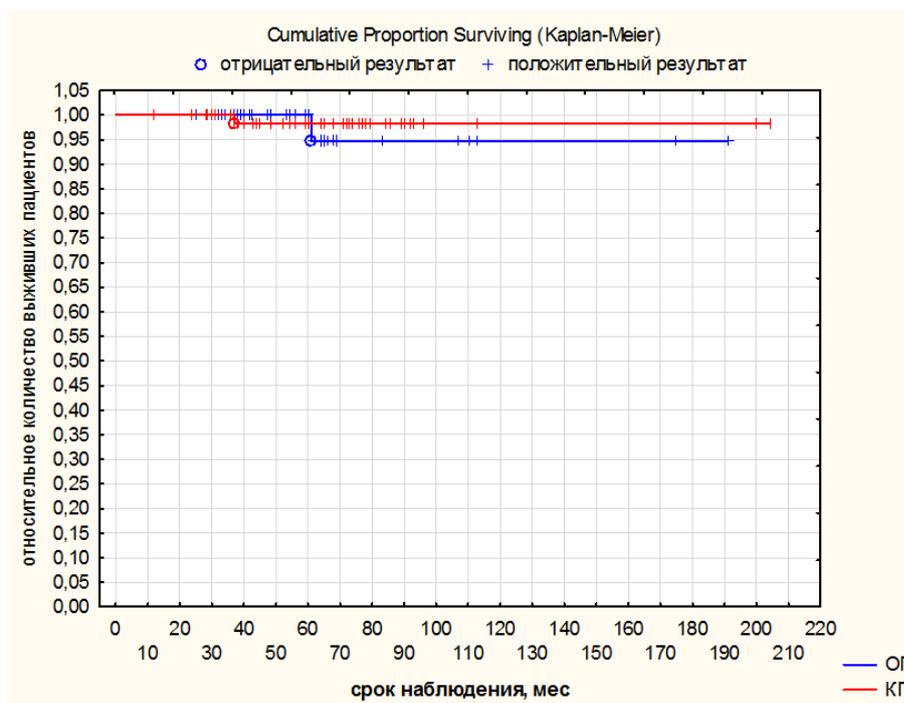


Рисунок – 5.32. Общая выживаемость пациентов в ОГ и КГ

Если к отрицательным результатам по непосредственно местной эффективности 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 и КГ составила: 3-летняя – 100% и 93%, 5-летняя – 100% и 89% соответственно (рисунок 5.33). Выявлены статистически значимые различия между группами по данному показателю ($p=0,021$).

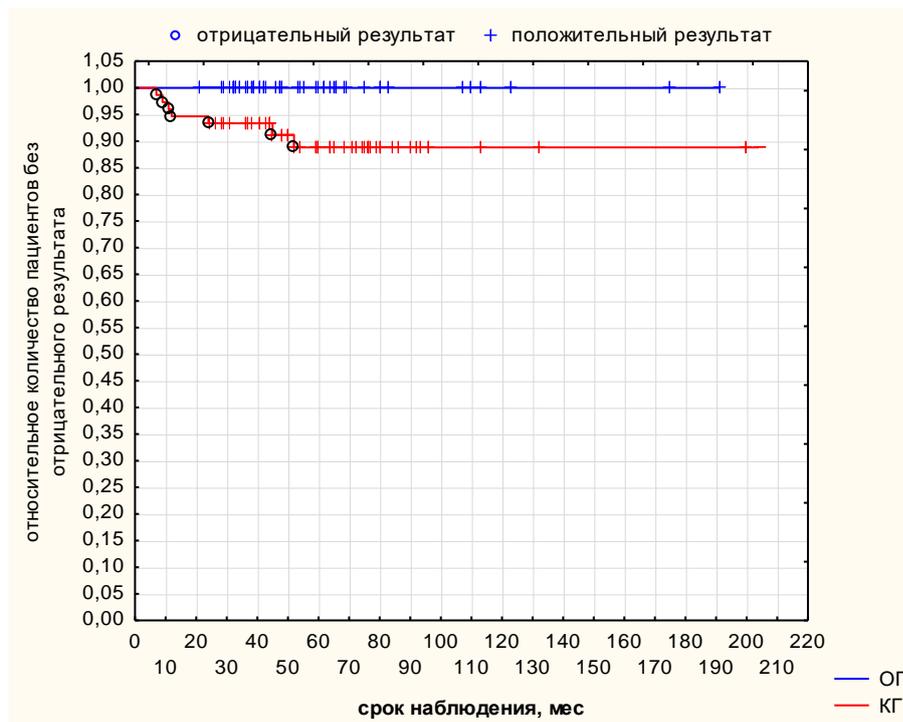


Рисунок – 5.33. Выживаемость пациентов без рецидивов МХ после органосохраняющего лечения в ОГ и КГ

5.2.6. Результаты сравнительного анализа общей эффективности

Для проведения адекватного сравнительного анализа общей эффективности в ОГ и КГ нужно учитывать, что в ОГ для борьбы с отрицательными результатами ранее проведенной БТ в качестве адъювантного лечения была проведена ЭР опухоли, а в группе КГ - повторная БТ. Поэтому по местной эффективности в сравниваемых группах за отрицательный результат считали случаи, в которых адъювантное органосохранное лечение было неэффективным. Если у одного пациента имело место несколько отрицательных результатов, то при расчете учитывали только время наступления первого. Таким образом, согласно описанным ранее критериям, отрицательные результаты проведенного лечения в ОГ имели место в 5 (8%) случаях: в одном – развилась субатрофия глаза в следствие тотальной тракционной отслойки сетчатки, в двух – выполнена энуклеация по поводу субатрофии глаза без признаков активной МХ, в двух - отмечены отдаленные метастазы. Отрицательные результаты проведенного лечения в КГ имели место в 19 (25%) случаях: в одном – развилась субатрофия глаза, в одном – отсутствие эффекта от двукратной БТ, в девяти – выполнена

энуклеация глаза, в двух – продолженный рост МХ (показана энуклеация глаза), в шести – выявлены метастазы. Различия между группами по количеству отрицательных результатов статистически достоверны (по критерию χ^2 , $p=0,011$). В целом общая эффективность лечения в ОГ и КГ составила 92% и 75% соответственно.

Проведенный по методу Каплан-Майера сравнительный анализ общей эффективности ОГ и КГ по описанным выше критериям положительных и отрицательных результатов лечения МХ показал, что уровень 3-х- и 5-летней общей эффективности в ОГ достоверно более высокий по сравнению с КГ: 3-летняя – 94% и 84%, 5-летняя – 90% и 76% соответственно ($p=0,0195$) (рисунок 5.34).

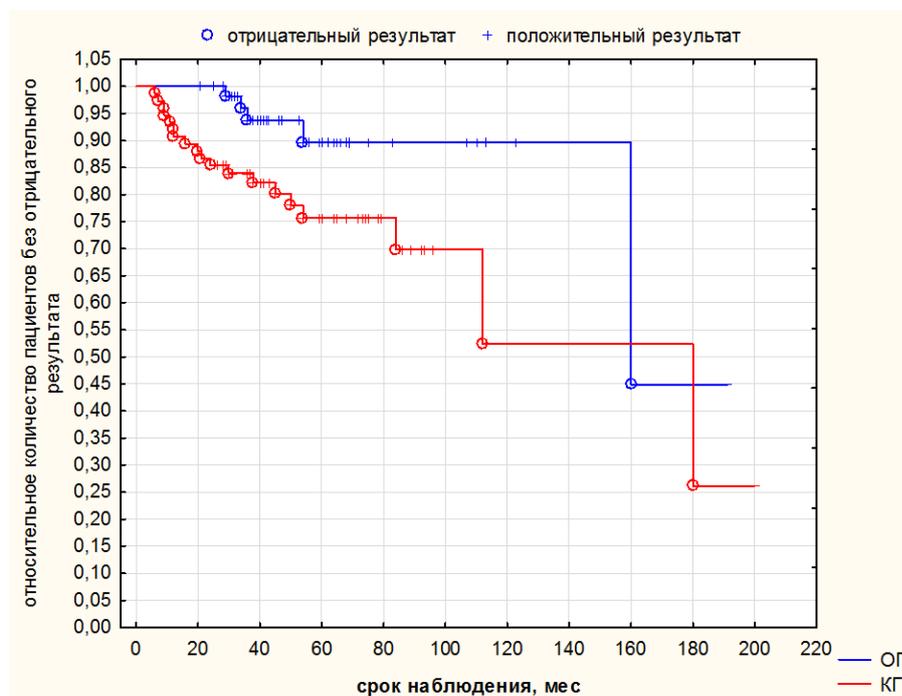


Рисунок – 5.34. Общая эффективность проведенного лечения в ОГ и КГ

По данным проведенного корреляционного анализа связи между отрицательными результатами лечения и степенью пигментации МХ в ОГ ($r=0,2$, $p=0,123$) и в КГ ($r=0,048$, $p=0,68$) не выявлено.

Данные сравнительного анализа Каплан-Майера по основным 3-х- и 5-летним показателям лечения МХ в ОГ и КГ суммированы в таблице 5.13.

Основные 3-х- и 5-летние показатели эффективности лечения МХ в ОГ и КГ и результаты их сравнительного анализа

Показатели		ОГ %	КГ %	р
Продолженный рост после БТ	3 года	10	11	0,818
	5 лет	18	13	0,329
Сохранение глаза	3 года	96	91	0,151
	5 лет	96	86	0,013
Метастазы	3 года	2	7	0,088
	5 лет	6	9	0,421
Безрецидивная выживаемость	3 года	100	93	0,007
	5 лет	100	89	0,0006
Общая эффективность	3 года	94	84	0,024
	5 лет	90	76	0,008

5.2.7. Сравнительный анализ функциональных результатов

В качестве основного анализируемого функционального показателя являлась МКОЗ. Показатели определяли непосредственно перед БТ и на максимальный срок наблюдения после проведенного лечения.

В связи с тем, что у пациентов с МХ, особенно в послеоперационном периоде, низкие функциональные результаты, на наш взгляд целесообразным было проводить сравнение МКОЗ по функциональным группам в диапазонах [0; 0,1), [0,1; 0,5) и [0,5; 1,0]. Распределение пациентов ОГ и КГ по указанным выше диапазонам МКОЗ перед проведением лечения представлено на рисунке - 5.35.

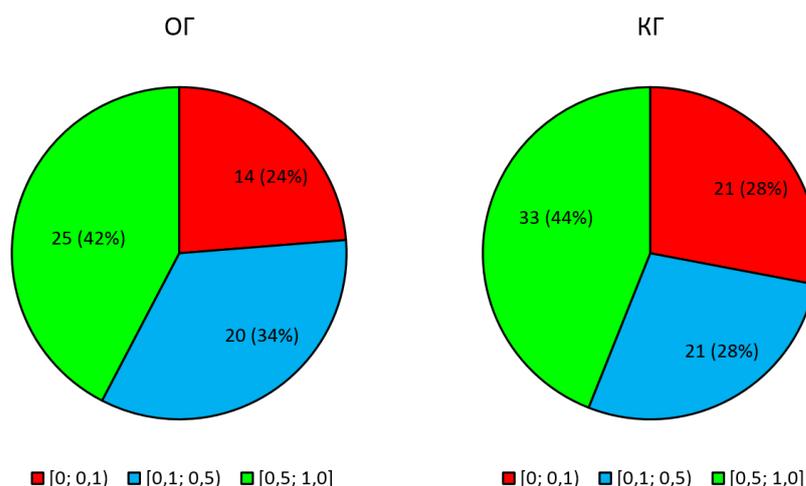


Рисунок – 5.35. Распределение пациентов ОГ и КГ по функциональным группам перед проведением БТ

Достоверных различий по количеству пациентов с МКОЗ в указанных функциональных диапазонах между ОГ и КГ не выявлено ($p > 0,05$).

В ОГ МКОЗ после проведенного комплекса лечения снизилась у 46 пациентов (78%). Из них снижение МКОЗ менее 0,1 – у 8-и (17%), на 0,1 - у 5-х (11%), на 0,2 – у 5-и (11%), на 0,3 – у 4-х (9%), на 0,4 – у 6-и (13%), более чем на 0,5 – у 18-и (39%). Повышение МКОЗ после проведенного лечения отмечено у 11 пациентов (19%). Из них улучшение МКОЗ до 0,1 имело место у 3 (28%) пациентов, от 0,2 до 0,5 – у 4 пациентов (36%), более 0,5 – у 4 пациентов (36%). МКОЗ после лечения не изменилась у 2 пациентов (3%).

В КГ МКОЗ после проведенного комплекса лечения снизилась у 74 пациентов (99%). Из них снижение МКОЗ менее 0,1 – у 21 (29%) пациентов, на 0,1 - у 5 (7%), на 0,2 – у 7 (9%), на 0,3 – у 7 (9%), на 0,4 – у 5 (7%), более чем на 0,5 – у 29 (39%) пациентов. Повышение МКОЗ после проведенного лечения отмечено у одного пациента (1%) и составило 0,4.

При анализе количества пациентов в функциональных группах до БТ и на максимальный срок наблюдения после проведенного лечения в ОГ и КГ выявлено, что после лечения количество пациентов с МКОЗ от 1,0 до 0,5 уменьшилось на 32% в ОГ и уменьшилось на 40% в КГ; с МКОЗ 0,4–0,1 – уменьшилось на 12% в ОГ и уменьшилось на 13% в КГ; с МКОЗ ниже 0,1 –

увеличилось на 44% в ОГ и увеличилось на 53% в КГ (таблица 5.14). Статистически значимых различий по изменению количества пациентов в функциональных группах, выраженное в процентах, между ОГ и КГ не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 5.14

Распределение пациентов ОГ и КГ в процентном отношении по разным функциональным группам до БТ и на максимальный срок наблюдения

Функциональная группа МКОЗ	Количество пациентов (%) перед лечением		Количество пациентов (%) после лечения		p	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
[0; 0,1)	24	28	68	81	<0,001	<0,001
[0,1; 0,5)	34	28	22	15	0,104	0,046
[0,5; 1,0]	42	44	10	4	<0,001	<0,001

Примечание: статистически достоверные различия при $p<0,05$. p – рассчитана по критерию χ^2 .

Анализ функциональных результатов в исследуемых группах на максимальный срок наблюдения пациентов после проведенного лечения выявил достоверно большее количество пациентов в процентном соотношении с МКОЗ от 0,1 до 1,0 в ОГ, чем в КГ ($\chi^2=4,45$, $p=0,035$). Также выявлено статистически достоверно меньшее количество пациентов в процентном соотношении с МКОЗ от 0 до 0,1 в ОГ, чем в КГ ($\chi^2=4,45$, $p=0,035$).

Анализ функциональных результатов в зависимости от исходных значений высоты и МДО МХ в ОГ не выявил достоверной корреляционной связи между данными показателями ($r=0,14$, $p=0,287$ и $r=0,188$, $p=0,155$ соответственно), в КГ также не было выявлено достоверной корреляционной связи между данными показателями ($r=-0,1$, $p=0,389$ и $r=0,185$, $p=0,112$ соответственно). В ОГ отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь между ЮП и ПМ локализацией МХ и окончательным функциональным результатом ($r=-0,44$, $p<0,001$ и $r=-0,38$, $p=0,003$ соответственно). В КГ корреляционной связи между ЮП и ПМ

локализацией МХ и окончательным функциональным результатом не выявлено ($r=-0,15$, $p=0,195$ и $r=-0,1$, $p=0,377$ соответственно).

Для наглядной оценки изменения МКОЗ и влияния ЭХ на функциональный результат в ОГ, количество пациентов в разных функциональных группах перед БТ, непосредственно перед ЭХ и после ЭХ представлены на рисунке - 5.36.

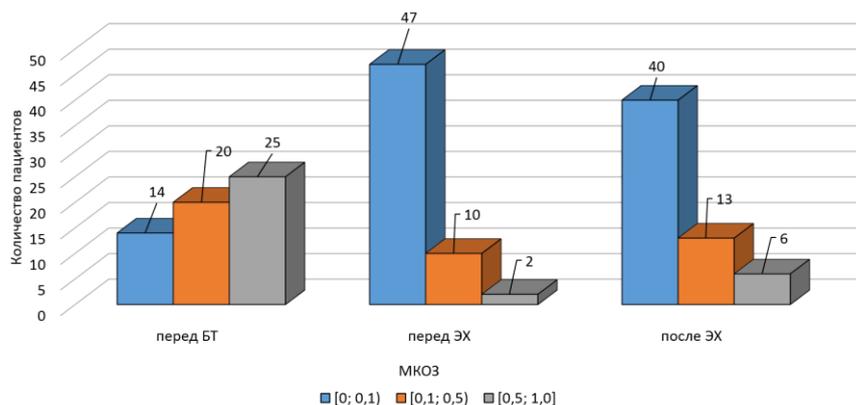


Рисунок – 5.36. Распределение пациентов ОГ по функциональным группам на разных сроках исследования

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал высокую общую эффективность лечения «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 дают адекватно оценить эффективность БТ, что приводит к повышению 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 и снизила их суммарное количество в 2,5 раза. Также проведенный сравнительный анализ показал, что ЭХ после БТ «больших» МХ не увеличивала риск развития рецидивов и метастазов МХ. После проведения

БТ «больших» МХ, ЭХ не приводила к существенному улучшению функциональных результатов, за счет выраженных постлучевых изменений сетчатки, стойко снижающих зрение. Однако БТ «больших» МХ с последующей ЭХ позволили сохранить остроту зрения $\geq 0,1$ у достоверно большего числа пациентов, чем у пациентов с БТ без ЭХ.

На основании изучения проблем и разработки технологии лечения «больших» МХ БТ с последующей ЭХ, риска интра- и послеоперационных осложнений метода и мер их профилактики, 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.

В дополнение к вышеуказанным показаниям следует отдельно выделить показания к эндовитреальному удалению МХ:

- 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, ОСО, болящая глаукома, субатрофия глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МХ является одной из самых злокачественных внутриглазных опухолей, характеризующаяся не только потерей зрения, глаза как органа, но и представляющая угрозу для жизни пациента [9, 14, 19, 24, 83, 120, 177, 192] и является социально значимым заболеванием [3, 9, 15, 19, 24, 28, 113, 147, 177, 192].

Выбор метода лечения МХ определяется расположением, размерами, типом опухоли, функциональными показателями глаза и общим состоянием пациента. С 1970-х гг. стала наблюдаться тенденция не только предотвратить метастазирование МХ, но и сохранить глаз как орган. Начали разрабатываться такие альтернативные энуклеации методы лечения, как лазеркоагуляция, ТТТ, БТ, ПТ, стереотаксическая радиохirurgия и методы локального хирургического удаления опухоли.

По причине практической значимости и высокой эффективности, наибольшую распространенность среди перечисленных выше органосохраняющих методов лечения МХ получила БТ, в частности с рутением-106 [24, 121, 154, 206] с уровнем метастазирования и специфической смертностью, схожей с другими методами лечения МХ [120, 130, 177]. Однако одним из наиболее важных ограничивающих факторов использования БТ являются размеры опухолевого очага. Учитывая проникающую способность β -излучения в биологические ткани до 6 мм, показаниями к БТ с рутением-106 считаются высота МХ до 6 мм, а по некоторым данным даже до 5 мм [4, 48, 125, 194]. Поэтому большинство исследований БТ с рутением-106 посвящены данной категории опухолей и имеют наиболее изученные результаты лечения. В то же время имеются статьи по применению БТ с рутением-106 для лечения «больших» МХ [20, 24, 40, 105, 119, 140, 178], при которых, однако, ряд офтальмологов как в России, так и за рубежом рекомендуют энуклеацию глаза [4, 5, 20, 100]. При БТ «больших» МХ в ряде случаев развиваются постлучевые осложнения. Наиболее значимыми из них являются неоваскулярная глаукома, отслойка сетчатки с

риском развития субатрофии глазного яблока, гемофтальм, отсутствие эффекта от ранее проведенной БТ, которые являются основными причинами вторичной энуклеации [40, 140, 159]. В литературе практически в каждой статье по БТ МХ описаны различные осложнения данного метода, но количество статей, посвященных способам их лечения, единичное.

Для того, чтобы уменьшить количество вторичных энуклеации нами принимались попытки проведения ЭХ. Однако широкому применению ЭХ с удалением или без удаления МХ препятствовали теоретические риски повышения метастазирования МХ, диссеминации опухолевых клеток в ВП [66, 74, 95, 137] с развитием новых очагов и имплантацией клеток в местах установки инструментов [138, 162]. Данные осложнения имели место у других исследователей из-за проведения ими ЭХ при МХ без четких показаний и разработанной технологии, что и привело в последующем к более сдержанным взглядам на данный вид лечения.

Несмотря на то, что первая успешная операция по поводу эндовитреального удаления МХ была выполнена в 1986 году G. Reuman и S. Cohen, на сегодняшний день нет четкого представления о показаниях и противопоказаниях для выполнения ЭХ, в каком объеме и в какие сроки после ранее проведенного лечения его нужно проводить, нет детализированного анализа ранних и поздних послеоперационных осложнений, принципов их профилактики. Отсутствие ясности в показаниях к ЭР МХ, а также четко разработанной техники операции, может приводить к неадекватному применению метода, нерадикальному удалению опухоли, к локальной и системной диссеминации МХ, снижению функциональных результатов [103, 137, 138]. В литературе не определены показания для адьювантной БТ после ЭР ранее облученной МХ. Не проведен сравнительный анализ результатов, преимуществ и недостатков лечения «больших» МХ методом БТ с рутением-106 с последующей ЭХ в сравнении с монотерапией БТ с рутением-106 в стандартизированных группах пациентов. Большинство отечественных работ по ЭХ у пациентов с МХ содержат недостаточное количество клинических случаев для достоверных выводов, а

данных по применению ЭХ после БТ МХ нет. Таким образом, проведение исследования, целью которого было разработать технологию лечения «больших» МХ на основе БТ с рутением-106 и последующей ЭХ, являлось весьма актуальным и оправданным.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

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

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

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

9. 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.

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

Для выполнения поставленных задач в исследование включены 134 пациента (134 глаза) с МХ высотой более 6 мм и диаметром основания опухоли не более 16,5 мм. Средняя высота МХ до лечения составила $7,5 \pm 1,1$ мм, средний МДО составил $12,1 \pm 2,1$ мм. Согласно Международной классификации опухолей по системе TNM от 8 издания [47] у 63 пациентов (47%) опухоли соответствовали стадии T2aN0M0, у 71 (53%) – стадии T3aN0M0. Все пациенты на момент лечения по данным инструментальных исследований не имели признаков экстрасклерального роста опухоли и метастазов. В качестве первичного

органосохраняющего метода лечения МХ всем пациентам проведена БТ с рутением-106.

Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от проведения последующей после БТ ЭХ: ОГ (59 пациентов (59 глаз)) – пациенты, которым в качестве дополнительного лечения после БТ с рутением-106 проведена ЭХ; КГ (75 пациентов (75 глаз)) – пациенты, которым БТ с рутением-106 выполнена в качестве монотерапии. ОГ включала в себя две подгруппы: 1) БТ+ЭХ (28 пациентов) – пациенты, которым после БТ проведена ЭХ без удаления остаточной опухоли; 2) БТ+ЭХ+ЭР (31 пациент) – пациенты, которым после БТ проведена ЭХ с удалением остаточной опухоли.

Пациенты ОГ и КГ, были стандартизированы между собой по основным характеристикам пациентов (возраст, пол), основным характеристикам МХ (размерам и локализации опухоли, степени пигментации МХ), срокам наблюдения пациентов и параметрам БТ (доза облучения на основании опухоли), являющихся по данным многочисленных авторов [4, 84, 159, 168] наиболее существенными прогностическими факторами в течении данной патологии, в частности после лучевого лечения. Это было выполнено для проведения корректного сравнительного анализа и адекватной оценки эффективности ЭХ после БТ. По данным литературы сравнительный анализ лечения «больших» МХ методом БТ с рутением-106 с последующей ЭХ в сравнении с БТ в качестве монотерапии в стандартизированных группах ранее не проводился.

В исследование включены пациенты со сроком наблюдения после ЭХ не менее 12 месяцев. По данным инструментальных исследований ни в одном случае признаков метастазирования на момент ЭХ выявлено не было.

Для решения первой задачи исследования необходимо было сформировать группу пациентов, которым лечение «больших» МХ проведено методом БТ с рутением-106 без дополнительного лечения и определить уровень витреальных осложнений и эффективности БТ. Данную когорту пациентов составили 75 пациентов (75 глаз) КГ. Средняя высота МХ до лечения составила $7,4 \pm 1,0$ мм, диапазон от 6,0 мм до 10,6 мм. Средний МДО составил $12,2 \pm 1,87$ мм, диапазон от

7,6 мм до 15,5 мм. Средний срок наблюдения пациентов КГ составил $60,7 \pm 33,6$ месяцев. Одними из частых постлучевых осложнений БТ были гемофтальм у 25% и отслойка сетчатки у 16% пациентов, что указывает на достаточно высокий уровень витреальных осложнений у пациентов данной группы. Данные осложнения затрудняют офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом и выступают в роли показаний для проведения вторичной энуклеации глаза. В КГ отсутствие эффекта, включая продолженный рост МХ после БТ с рутением-106, имели место у 7 (9%) пациентов. Уменьшение высоты опухолевого очага после БТ у остальных 68 (91%) пациентов составило в среднем с $7,41 \pm 0,99$ мм до $4,0 \pm 1,87$ мм ($p < 0,001$), что указывает на достаточно большие размеры остаточной опухоли, что представляет собой риск развития рецидивов и метастазов МХ. Недостаточную регрессию опухолевого очага после БТ выявили у 33 (44%) пациентов. В КГ в качестве дополнительного лечения МХ проведены: ТТТ у 11 (15%) пациентов, повторная БТ у 12 (16%) пациентов и вторичная энуклеация у 11 (15%) пациентов. На основании анализа осложнений и эффективности проведенной БТ с рутением-106 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 и как следствие уменьшить количество вторичных энуклеаций и повысить функциональные результаты после ранее проведенной БТ. Что подтверждается данными других исследователей, проводивших ЭХ после ранее проведенного облучения [52, 55, 79, 132, 166, 167].

Для решения второй задачи нами была разработана технология выполнения ЭХ после БТ «больших» МХ, важным условием успешного выполнения которой является предоперационная подготовка пациента, включающая в себя проведение сосудокрепляющей, гемостатической, антибактериальной и противовоспалительной терапии, отмена приема пациентами антикоагулянтов и антиагрегантов. Также для успешного проведения БТ и ЭХ имеет большое значение достижение перед операцией максимального мидриаза для хорошей визуализации деталей глазного дна, в частности опухолевого очага при

выполнении внутриглазных манипуляций. В литературе данные по предоперационной подготовке пациентов отсутствуют.

Крайне важное значение для успешного проведения БТ и эндовитреальных операций у пациентов с МХ является анестезиологическое пособие. Если планировали ЭХ без удаления опухоли, то проводили ретробульбарную анестезию с акинезией по Ван-Линту. При эндовитреальном удалении опухоли с/без одновременной БТ операцию выполняли под общим обезболиванием, что является обязательным условием проведения ЭР МХ по данным других авторов [34, 43, 52, 85, 103, 117, 166, 204]. Во время наркоза создавали медикаментозно-контролируемую гипотонию с уровнем систолического артериального давления примерно 60-70 мм.рт.ст, с целью снижения риска интраоперационного кровотечения. К концу исследования все операции стали проводить под местной анестезией и акинезией без рисков развития интраоперационного кровотечения.

ЭХ без удаления опухоли у пациентов подгруппы БТ+ЭХ выполняли по стандартной трехпортовой методике 25 G с использованием необходимых витреоретинальных инструментов и расходных материалов. Установку портов проводили в 3,5-4 мм от лимба с учетом локализации опухолевого очага, исключая места проекции основания опухоли на склеру.

На сегодняшний день в мировой литературе методики ЭР МХ [1, 17, 22, 43, 64, 85, 204] не описывают способы предоперационного выявления экстрабульбарного роста МХ, интраоперационного снижения риска гематогенного метастазирования опухоли и воздушной эмболии легочной артерии, случаи которой описаны в литературе [103, 156]. Для решения данной проблемы нами был предложен соответствующий способ (Патент РФ на изобретение №2688966. Приоритет от 28.06.2018г.), в котором перед выполнением ЭХ проводили осмотр эписклеральной поверхности в зоне проекции опухоли и вортикозных вен на предмет экстраокулярного распространения МХ. При его наличии была показана немедленная энуклеация глаза. При отсутствии признаков экстраокулярного роста опухоли осуществляли блокировку одной или двух вортикозных вен. Единственное упоминание о

предоперационной перитомии и осмотре склеры на предмет экстрасклерального роста МХ без блокировки вортикозных вен было в статье P.J. Kertes с соавт. [111].

Некоторые зарубежные авторы при планировании ЭР МХ в качестве обязательного этапа, предшествующего удалению опухоли, выполняли ФЭК с имплантацией ИОЛ [195, 204]. Мы выполняли ФЭК с имплантацией ИОЛ (14 (45%) пациентов), только в тех случаях, когда имелись помутнения в ядерных или кортикальных слоях хрусталика, затрудняющих визуализацию глазного дна, в связи с тем, что данное дополнительное вмешательство увеличивает травматичность и общее время операции и как следствие увеличивает риск воспалительной реакции глаза в раннем послеоперационном периоде [62]. Результаты нашего исследования показали, что достоверно чаще отслойка сетчатки развивалась у пациентов после ЭХ с ФЭК с имплантацией ИОЛ по сравнению с эндовитреальным вмешательством без ФЭК с имплантацией ИОЛ: 29% и 6% соответственно ($\chi^2=5,11$, $p=0,024$). Возможно это также связано с возникновением ятрогенных разрывов при выполнении витрэктомии на крайней периферии за счет более сильной склерокомпрессии, которую мы могли осуществить при артифакции в отличие от нативного хрусталика.

При ЭХ с ЭР МХ, в отличие от описанной стандартной 20 G витрэктомии [36, 43, 52, 163, 166], выполняли трехпортовую 25 G с дополнительно установленным проводником 29 G, в который фиксировали эндоосветитель – шандельер высокой интенсивности. Он давал не только дополнительное освещение, но и позволял провести бимануальную технику удаления МХ, что немаловажно в профилактике и борьбе с интраоперационным кровотечением.

Выбор калибра инструментов для витреоретинальной хирургии на наш взгляд имело также большое значение. Многие авторы [34, 43, 52, 64, 85, 149, 163, 166] предлагали проводить 20 G витрэктомию с удалением опухоли без установки портов, объясняя это тем, что большой калибр инструментов позволяет проводить операцию в более короткие сроки с меньшей фрагментацией опухоли. Однако беспортовая технология увеличивает риск интраоперационных осложнений в виде кровоизлияний, отслойки сетчатки и сосудистой оболочки в местах склеротомий,

а также постоянный контакт микрохирургических инструментов с оболочками глаза в этих зонах способствует излишней травматизации и увеличивает вероятность субхориоидального, интра- и экстрасклерального распространения клеток МХ. В последнее время с развитием витреоретинальной хирургии появились единичные публикации по микроинвазивной ЭР МХ с использованием портов 23G и 25G [1, 17, 22, 25, 109, 202, 204]. Наши результаты свидетельствуют о том, что применение 25 G инструментов с портовой методикой является оптимальным. Во-первых, использование портов исключает постоянный динамический контакт микрохирургических инструментов с оболочками глаза в местах склеротомий, что снижает излишнюю травматизацию в этих зонах и снижает вероятность субхориоидального, интра- и экстрасклерального распространения клеток МХ. Во-вторых, использование витреотома 25 G позволяет проводить высокоскоростную витрэктомию с хорошим уровнем аспирации, что уменьшает фрагментацию резецируемого материала (что подтверждено результатами гистологического исследования материала ЭР). В-третьих, витреоретинальные инструменты 25 G снижают риск интраоперационных осложнений в виде кровоизлияний, отслойки сетчатки и сосудистой оболочки в местах склеротомий в сравнении с инструментами большего калибра. В-четвертых, инструменты калибра 25 G имеют широкий ассортимент и являются наиболее доступными на рынке. Использование инструментов меньшего калибра, например 27 G, приводит к увеличению времени операции и чрезмерной фрагментации резецируемого материала. Также витреоретинальные инструменты 27 G являются чрезмерно гибкими, что затрудняет выполнение резекции опухолевого очага и внутренних слоев склеры.

При резекции опухолевого очага витреотомом имеются риски интраоперационного кровотечения и диссеминации опухолевых клеток в ВП [64, 149]. С целью профилактики этих осложнений некоторые авторы проводят ограничительную ЭЛК опухолевого очага диодным лазером с длиной волны 532 нм [85, 195, 202]. Нами предложено проводить диатермокоагуляцию сетчатки и хориоидеи вокруг всего очага остаточной опухоли, что уменьшает его

кровообращение и не дает возможность опухолевым клеткам распространиться на соседние участки хориоидеи. В основном для профилактики кровотечения проводят удаление МХ в условиях повышенного ВГД до 60-80 мм.рт.ст. путем увеличения подачи физиологического раствора [36, 43, 109], что может привести к окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ишемическому повреждению. Другие исследователи предлагают проводить резекцию МХ в условиях газовой тампонады, что, как оказалось, может привести к летальному исходу в первые часы после операции по причине развития воздушной эмболии [103, 156]. В некоторых публикациях предлагается проводить удаление опухолевого очага в условиях тампонады ПФОС [25, 43, 163, 166, 197, 205]. Нашим исследованием показано, что наиболее оптимальным проводить удаление опухолевого очага было бимануально в среде ПФОС, путем добавления которого создавали повышение ВГД до 50 мм.рт.ст на время резекции опухоли. По мере необходимости ПФОС добавляли и поддерживали его на уровне, превышающем высоту опухоли. При описанной технике операции ни в одном случае интраоперационного кровотечения, ишемического поражения сетчатки не наблюдали.

Обязательным условием ЭР МХ является максимально полное удаление опухолевого очага в пределах свободной от опухолевых клеток хориоидеи и повреждение теоретически живых остаточных интрасклеральных клеток МХ с целью профилактики рецидива опухоли. В литературе имеются статьи, в которых описана частичная ЭР опухоли, в следствие которой развивались рецидивы МХ [161, 163]. В большинстве статей по ЭР леченной или не леченной МХ удаление очага проводят по видимым в операционный микроскоп границам с захватом 2-3 мм окружающей сосудистой оболочки [1, 17, 43, 52, 103, 165, 166], что с одной стороны не исключает наличия остаточных клеток МХ по краю коллоидной оболочки, а с другой стороны не всегда обоснованно приводит к расширению границ резекции, за чем следует неизбежная потеря центрального зрения при ПМ локализации опухоли. Для решения данной проблемы нами был предложен способ (Патент РФ на изобретение № 2653271, приоритет от 29.03.17 г.) резекции МХ по принципу

МОНС хирургии с интраоперационным гистологическим контролем резецируемых тканей. Для сбора материала ЭР был разработан фильтр (Патент РФ на изобретение № 2669859, приоритет от 18.01.18г.), который позволял скапливать материал от необходимой резецируемой зоны. В литературе таких данных нет.

Для обработки склерального ложа после ЭР МХ в основном проводят ЭЛК по его поверхности [43, 52, 64, 166] либо адьювантную БТ [85, 98, 163,]. Несмотря на проведенные меры профилактики, в отдаленном периоде авторы наблюдали рецидивы МХ либо на поверхности склерального ложа, либо по краю сформированной колобомы, либо на отдаленном от колобомы участке [43, 66, 95, 195]. В нашем исследовании во всех случаях по поверхности склерального ложа была выполнена ЭЛК, а при признаках живой опухоли, выявленных во время резекции МХ, была проведена адьювантная БТ (11 (35%) пациентов). В отдаленном периоде после проведенной ЭР МХ по предложенной методике рецидивов опухоли не наблюдали.

Если во время операции сетчатая оболочка хорошо прилежала, то операцию заканчивали тампонадой ВП газо-воздушной смесью С3F8 по разработанной нами методике полной тампонады ВП с использованием минимального количества газа (Патент РФ на изобретение № 2635452, приоритет от 26.01.17 г.). Заканчивали операцию тампонадой газо-воздушной смесью у 11 (35%) пациентов. Если во время операции имела место субтотальная отслойка сетчатки, а сформированная колобома локализовалась в нижней полусфере или планировалась одномоментная БТ, то ВП тампонировали силиконовым маслом (20 (65%) пациентов). Многие авторы в качестве заменителя стекловидного тела предлагают силиконовое масло [36, 43, 64, 85, 111, 166], избегая тампонады ВП газом [122, 124]. Удаление силиконового масла с тампонадой ВП газо-воздушной смесью С3F8 по предложенной нами методике проводили в сроки от 3 до 17 месяцев после ЭР МХ.

После тампонады ВП газо-воздушной смесью или силиконовым маслом извлекали порты и на места склеротомий для герметизации накладывали узловые

швы с использованием шовного материала викрил 8-0. После проводили криопексию в течении 30-45 сек в местах установки портов для профилактики экстра-, интрасклеральных рецидивов МХ, как было описано В. Damato в 1998 году [64]. Наше исследование показало, что имплантации клеток МХ в места склеротомий с развитием рецидива не происходит. В литературе описаны случаи рецидивов МХ в местах склеротомий [110, 138, 162]. Однако дополнительного воздействия в виде криодеструкции или БТ на места склеротомий в этих исследованиях выполнено не было.

После эндовитреальной операции основную часть материала ЭР МХ отправляли на гистологическое исследование, по результатам которого было установлено, что данный материал являлся пригодным для морфологического исследования и не зависел от способа предварительной подготовки материала для гистологического исследования. Также по результатам исследования можно было установить клеточный тип МХ, наличие патоморфоза опухоли после БТ, и характер клеточных изменений. Наши данные по информативности материала ЭР МХ подтверждаются данными других авторов [36, 43, 52, 64, 85, 103, 166]. Однако ни в одной из статей нет описаний патаморфоза МХ после ранее проведенного облучения и данных по показаниям к дополнительному лечению МХ. При сопоставлении клинической картины опухолевого очага и результатов гистологического исследования выявлено, что по клинической картине остаточного опухолевого очага можно с большой вероятностью определить его активность, и эти данные могут выступать в качестве показаний к проведению адъювантной БТ.

В проведенном исследовании объем выполненной эндовитреальной операции определялся размерами остаточного опухолевого очага, в основном от его выстояния. В подгруппе БТ+ЭХ высота остаточной опухоли перед операцией составила – $2,6 \pm 1,1$ мм, а в подгруппе БТ+ЭХ+ЭР – $6,3 \pm 1,7$ мм. При высоте остаточной опухоли более 3 мм проводили ЭР МХ, однако возможно проведение ЭР и при высоте остаточной опухоли менее 3 мм, если выявлен плоскостной рост МХ. В литературе данные касательно размеров остаточного опухолевого очага и

объемов ЭХ сильно разнятся и нет четких рекомендаций при какой высоте необходимо выполнять ЭР МХ. Одни авторы проводят эдовитреальное удаление остаточной опухоли высотой более 2 мм [132, 165, 166], в то время как другие при аналогичной высоте выполняют витрэктомию без ЭР МХ [31, 42, 55, 167].

В нашем исследовании после проведения ЭХ наблюдали ряд послеоперационных осложнений: отслойка сетчатки (17%), пролиферативная ретинопатия (15%), гемофтальм (10%), вторичная глаукома (10%), субатрофия глазного яблока (5%). У 6 из 10 (17%) пациентов с отслойкой сетчатки в послеоперационном периоде выполнена дополнительная эдовитреальная операция, после которой удалось добиться анатомического прилегания сетчатки во всех случаях. Для борьбы с рецидивирующим гемофтальмом во всех случаях выполнено также повторная эдовитреальная операция с положительным результатом. Результаты нашего исследования показали, что дополнительный объем ЭХ в виде резекции опухолевого очага, не сказывался отрицательно на количестве послеоперационных осложнений. Уровень осложнений непосредственно ЭХ после БТ «больших» МХ в нашем исследовании оказался ниже, чем в публикациях других авторов, скорее всего это было связано с разработанной нами техникой операции. По данным литературы наиболее частыми осложнениями ЭХ на глазах с ранее облученной МХ были отслойка сетчатки (30-50%) [36, 43, 165], катаракта (46,6-70%) [36, 43], нейропатия (19-63,1%) [17, 166], неоваскулярная глаукома (12,1-19%) [17, 31, 166], субатрофия глаза (19%) [199].

Специфическими показателями эффективности предложенного нами метода лечения «больших» МХ с помощью БТ с рутением-106 и последующей ЭХ, как и для остальных органосохраняющих методов лечения, являются уровень вторичной энуклеации и метастазирование. В нашем исследовании количество энуклеаций глаза после проведенного лечения составило 3% (2 пациента) по причине субатрофии глаза без признаков рецидива опухоли. Пятилетний уровень органосохраняющей эффективности БТ с рутением-106 с ЭХ у пациентов с «большой» МХ составил 95%. Органосохраняющая эффективность

разработанного нами метода оказалась выше, чем в наиболее значимых исследованиях других авторов. По их результатам доля энуклеаций после ЭХ у пациентов с ранее облученной МХ составляла от 4,3% до 19%. Основными причинами вторичной энуклеации в их исследованиях были рецидив МХ, неоваскулярная глаукома, субатрофия глаза, некроз склеры, отсутствие офтальмоскопического контроля за опухолью [31, 36, 43, 165, 166]. Развитие метастазов МХ после БТ с ЭХ имело место в двух случаях - 3%. Пятилетняя выживаемость пациентов без метастазов при анализе по методу Каплан-Майера после БТ с рутением-106 с ЭХ у пациентов с «большой» МХ составила 90%. Доля метастазов после ЭХ ранее облученной МХ по данным литературы составляет от 4% до 15,5% [17, 31, 36, 43, 55, 165, 199], что, как и в нашем исследовании, сравнимо с количеством метастазов после других методов лечения МХ [20, 40, 45, 54, 56, 58, 72, 83, 85, 107, 130, 168, 204].

Согласно тенденциям современных органосохраняющих методов лечения МХ они должны обладать и функциональносберегающей эффективностью. В нашем исследовании ЭХ после БТ «больших» МХ не привела к достоверно значимым улучшениям функциональных результатов. Это связано с тем, что после БТ «больших» МХ МКОЗ снижалась существенно и стойко за счет развития постлучевых ЧАЗН, АЗН, ретинопатии. Но следует отметить, что у многих пациентов после ЭХ было улучшение остроты зрения, особенно у пациентов с гемофтальмом и отслойкой сетчатки, но как правило оно не превышало 0,1. Поэтому изменение количества пациентов в сформированных функциональных группах [0; 0,1), [0,1; 0,5), [0,5; 1,0], до и после ЭХ было несущественным. Аналогичные функциональные результаты ЭХ ранее облученной МХ были получены другими авторами [36, 43, 55, 132].

Для выявления преимуществ и недостатков, рисков предложенной методики лечения «больших» МХ с помощью БТ и последующей ЭХ был проведен сравнительный анализ данного подхода с БТ «больших» МХ без дополнительных методов лечения. Для получения достоверных результатов анализ был выполнен в стандартизированных группах по локальной, органосохраняющей, общей

эффективности и функциональным результатам лечения. При анализе различий между группами по количеству пациентов с различной степенью локального ответа выявлено, что в ОГ достоверно чаще наблюдали полную регрессию МХ, чем в КГ ($p < 0,001$); количество случаев с частичной регрессией $> 50\%$, стабилизацией процесса было достоверно больше в КГ ($p < 0,001$); количество случаев отсутствия эффекта в КГ также было достоверно больше ($p = 0,016$). Суммарное количество осложнений в два раза ниже в ОГ, чем в КГ. При анализе изменений количества осложнений до и после проведения ЭХ наблюдали уменьшение суммарного количества осложнений в 2,5 раза. Наблюдали достоверное уменьшение количества гемофтальмов ($p < 0,001$), отслоек сетчатки ($p < 0,001$), осложненных катаракт ($p < 0,001$), нейропатий ($p < 0,001$).

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что достоверных различий по относительной частоте развития продолженного роста после БТ в сравниваемых группах не выявлено ($p = 0,608$). Но следует отметить, что после проведенной ЭХ у пациентов группы ОГ в отдаленном периоде не выявлено ни в одном из случаев признаков продолженного роста (для подгруппы БТ+ЭХ) или рецидивов МХ (для подгруппы БТ+ЭХ+ЭР). Это говорило о том, что ЭХ вне зависимости от ее объема не способствовала увеличению уровня рецидивов облученной МХ. Безрецидивная выживаемость в ОГ и КГ после проведенного комплекса органосохраняющего лечения была достоверно выше в ОГ и составила: 3-летняя – 100% и 93%, 5-летняя – 100% и 89% соответственно ($p = 0,021$).

Сравнительный анализ оценки относительной частоты сохранения глаз с «большой» МХ у пациентов ОГ и КГ показал достоверно более высокие органосохраняющие возможности комбинированного лечения в ОГ: при 5-летнем сроке наблюдения – 96% против 86%, при 10-летнем сроке наблюдения – 96% против 64% ($p = 0,036$). Сравнительная оценка относительной частоты развития метастазов в ОГ и КГ, показала отсутствие статистически значимых различий по риску развития метастазов в группах ($p = 0,228$). Пятилетняя выживаемость без метастазов составила 94% и 91% соответственно. Что сходится с общей концепцией лечения МХ, согласно которой уровень метастазов МХ не зависит от

вида проведенного лечения [191]. Сравнительный анализ показал, что уровень 5-летней общей эффективности в ОГ достоверно выше по сравнению с КГ на 14% ($p=0,0195$).

Анализ функциональных результатов в исследуемых группах после проведенного лечения выявил достоверно большее количество пациентов с МКОЗ от 0,1 до 1,0 в группе пациентов, которым после БТ выполнена ЭХ ($\chi^2=4,45$, $p=0,035$).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал высокую общую эффективность использования БТ с последующей ЭХ у пациентов с «большими» МХ. В основном, необходимость в выполнении ЭХ возникала в период развития поздних постлучевых осложнений БТ, большую часть которых составляли гемофтальм и отслойка сетчатки. Данные осложнения затрудняли офтальмоскопию глазного дна и не давали адекватно оценить эффективность БТ, что увеличивает риск 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 возможно проведение ЭХ с удалением опухолевого очага без риска локальной диссеминации опухолевых клеток и имплантации их в места склеротомий. ЭХ позволяла эффективно бороться с постлучевыми осложнениями БТ и снизила их суммарное количество в 2,5 раза. Все это позволило достоверно снизить уровень вторичных энуклеаций. Также проведенный сравнительный анализ показал, что ЭХ после БТ «больших» МХ не увеличивала риск развития рецидивов и метастазов МХ. После БТ «больших» МХ ЭХ не приводит к существенному улучшению функциональных результатов, за счет выраженных постлучевых изменений сетчатки, стойко снижающих зрение, однако ЭХ позволила сохранить остроту зрения $\geq 0,1$ у достоверно большего числа пациентов, чем у пациентов без ЭХ.

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 ПМ 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 СЗФ8. 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 «Oxane 1300» 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 СОКРАЩЕНИЙ

I-125 – радионуклид йод-125

Ru-106 – радионуклид рутений-106 (рутений-106+родий-106, Ru-106+Rh+106)

АЗН – атрофия зрительного нерва

БТ – брахитерапия

БТ+ЭХ – комбинированное лечение брахитерапией с последующей эндовитреальной хирургией без эндорезекции меланомы хориоидеи

БТ+ЭХ+ЭР – комбинированное лечение брахитерапией с последующей эндовитреальной хирургией с эндорезекцией меланомы хориоидеи

ВП – витреальная полость

ДЗН – диск зрительного нерва

ИОЛ – интраокулярная линза

КГ – контрольная группа

КТ – компьютерная томография

МДО – максимальный диаметр основания

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХ – меланома хориоидеи

ОА – офтальмоаппликатор

ОГ – основная группа

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОСО – отслойка сосудистой оболочки

ПМ – парамакулярная

ПТ – протонотерапия

ПФОС – перфторорганическое соединение

С3F8 – офтальмологический газ перфторпропан

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ФЭК – фактоэмульсификация катаракты

ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва

ЭХ – эндовитреальная хирургия

ЭЛК - эндолазеркоагуляция

ЭР – эндорезекция

ЮП – юкстапапиллярная

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко, Э.В. Опыт лечения пациентов с меланомой хориоидеи с помощью радиохирургической установки «Гамма-нож» / Э.В. Бойко, К.С. Жоголев, П.И. Иванов, И.С. Зубаткина // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – №. 1. – С. 40.
2. Бровкина, А.Ф. Критерии оценки эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения, их профилактика / А.Ф. Бровкина, Г.Д. Зарубей, В.В. Вальский // Вестн. офтальмологии. – 1997. – №. 113(3). – С. 14-16.
3. Бровкина, А.Ф. Локальное лечение меланомы хориоидеи: возможности и ограничения / А.Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 2018. – №. 134 (4). – С. 52-60.
4. Бровкина, А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей / А.Ф. Бровкина. - М.: Медицина, 2002. – 424 с.
5. Бровкина, А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы / А.Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. - 2006.- №. 1. - С. 13-15.
6. Голубева, О.В. Стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» больших меланом хориоидеи (первые результаты) / О.В. Голубева, А.А. Яровой, И.М. Горшков, С.Р. Ильялов, А.В. Галанов, В.В. Костюченко // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – №. 1. – С. 33-34.
7. Гришина, Е.Е. Анализ офтальмоонкологической патологии у взрослого населения Москвы по данным МОКБ / Е.Е. Гришина, О.Ф. Федотова, В.М. Житнев // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. научно-практической конференции. - М., 1998. - С. 23-24.
8. Згоба, М.И. Интраоперационная эндолазеркоагуляция с оптимизированными параметрами воздействия в хирургии регматогенной отслойки сетчатки: дис. канд. мед. наук. – М., 2018. – 156 с.
9. Кардава, Т.Р. Многокомпонентное органосохранное лечение «больших» меланом хориоидеи: дис. канд. мед. наук. – Челябинск., 2009. – 126 с.

10. Кириличев, А.И. Заболеваемость внутриглазными меланомами в регионе обслуживания Оренбургского межобластного офтальмоонкологического центра / А.И. Кириличев, С.В. Дягтерева, Т.Ф. Макарова // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. научно-практической конференции. - М., 1998. - С. 57-59.

11. Либман, Е.С. К проблеме оценки качества жизни лиц со злокачественными новообразованиями органа зрения / Е.С. Либман, М.Р. Гальперин, Е.Е. Гришина, Н.Ю. Сенкевич // Достижения и перспективы офтальмоонкологии: Сб. тр. Юбилейной научно-практической конференции. - М., 2001. – С. 13-15.

12. Линник, Л.Ф. Экспериментальное обоснование микрохирургического интраокулярного удаления опухолей сосудистой оболочки в сочетании с лазеркоагуляцией / Л.Ф. Линник, В.А. Легошин, Н.А. Шигина // Лазерные методы лечения и ангиографического исследования в офтальмологии. Сб. науч. тр. - М., 1983. - С. 78–81.

13. Мочалова, А.С. Качество жизни пациентов при различных вариантах лечения меланомы хориоидеи: Автореф.... дис. канд. мед. наук. – М., 2014. – 22 с.

14. Панова, И.Е. Многокомпонентное лечение увеальной меланомы / И.Е. Панова, Л.Е. Семенова, А.В. Пилат // Офтальмохирургия. - 2007. - №. 2. - С. 24-27.

15. Панова, И.Е. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с меланомой хориоидеи при различных вариантах лечения / И.Е. Панова, А.С. Мочалова, Ю.С. Клевакина // Опухоли головы и шеи. - 2012. - № 2. - С. 67-70.

16. Саакян, С.В. Анализ показателей качества жизни больных увеальной меланомой в отдаленном периоде в зависимости от возраста и вида лечения / С.В. Саакян, А.Г. Амирян, И.С. Миронова // Российский офтальмологический журнал. - 2016. - №. 132(1). - С. 56-61.

17. Синявский, О.А. Пятилетний опыт резекции увеальных меланом после стереотаксической радиохирургии с использованием Гамма-ножа / О.А. Синявский, Р.Л. Трояновский, П.И. Иванов, А.В. Тибилев, А.С. Головин, С.Н.

Солонина и др. // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №. 1. – С. 316-319.

18. Уманец, Н.Н. Эндорезекция меланомы сосудистой оболочки глазного яблока с использованием высокочастотной электросварки биологических тканей / Н.Н. Уманец, Н.В. Пасечникова, В.А. Науменко, А.П. Малецкий, Е.П. Чеботарев, Е.С. Пухлик // Офтальмологический журнал. – 2016. – №. 4 (471). – С. 11-14.

19. Хиониди, Я.Н. Поздние осложнения брахитерапии увеальных меланом и меры их профилактики: дис. канд. мед. наук. – М., 2013. – 150 с.

20. Чесалин, И.П. Оценка эффективности брахитерапии больших меланом хориоидеи: дис. канд. мед. наук. – М., 2016. – 131 с.

21. Ширина, Т.В. Витальный прогноз при увеальной меланоме в отдаленные сроки после лечения: Автореф.... дис. канд. мед. наук. – М., 2013. – 24 с.

22. Шишкин, М.М. Отдаленные результаты комбинированной эндорезекции больших меланом хориоидеи / М.М. Шишкин, А.Б. Резникова // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – 2012. – №. 1. – С. 204.

23. Яровой, А.А. 12-летний опыт использования органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с Ru-106+Rh-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии / А. А. Яровой, Д. А. Магарамов, Е. С. Булгакова, В. А. Костина // Практическая медицина. - 2012. - №. 4.2 (59). - С. 114-116.

24. Яровой, А.А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии: дис. докт. мед. наук. – М., 2010. – 362 с.

25. Яровой, А.А. Эндовитреальное удаление увеальной меланомы: пятилетний опыт / А.А. Яровой, И.М. Горшков, О.В. Голубева // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - №. 39. - С. 64-67.

26. Aaberg, T.M. Longterm results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma / T.M. Aaberg, C.S. Bergstrom, Z.J. Hickner, M.J. Lynn // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92. – P. 741–746.
27. Akbaba, S. Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma / S. Akbaba, R. Foerster, N.H. Nicolay, N. Arians, T. Bostel, J. Debus et al. // *Radiat Oncol.* – 2018. – Vol. 13. – P. 140.
28. Andreoli, M.T. Epidemiological trends in uveal melanoma / M.T. Andreoli, W.F. Mieler, Y.I. Leiderman // *Br. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99. – P. 1550-1553.
29. Avery, R.B. Histopathologic characteristics of choroidal melanoma in eyes enucleated after iodine 125 brachytherapy in the collaborative ocular melanoma study / R.B. Avery, M. Diener-West, S.M. Reynolds, H.E. Grossniklaus, W.R. Green, D.M. Albert // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. – 126. – P. 207-212.
30. Baily, C. Uveal Melanoma in Ireland / C. Baily, V. O'Neill, M. Dunne, M. Cunningham, G. Gullo, S. Kennedy et al. // *Ocul. Oncol. Pathol.* – 2019. – Vol. 5. – P. 195-204.
31. Bansal, A.S. Safety of pars plana vitrectomy in eyes with plaque-irradiated posterior uveal melanoma / A.S. Bansal, C.G. Bianciotto, J.I. Maguire, C.D. Regillo, J.A. Shields, C.L. Shields // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 1285-1290.
32. Bataille, V. Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi / V. Bataille, P. Sasieni, J. Cuzick, J.L. Hungerford, A. Swerdlow, J.A. Bishop // *Int. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 60. – P. 622-626.
33. Bechrakis, N.E. Iodine-125 brachytherapy and trans-scleral tumor resection in large uveal melanomas / N.E. Bechrakis, N. Bornfeld, I. Zöller, M.H. Foerster // *Ophthalmologie.* – 2001. – Vol. 98. – P. 736-742.
34. Bechrakis, N.E. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas / N.E. Bechrakis, M.H. Foerster // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2006. – Vol. 46. – P. 95-107.

35. Bechrakis, N.E. Short review of the history of radiotherapy for intraocular tumours / N.E. Bechrakis, G. Blatsios, G. Haas // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2015. – Vol. 232. – P. 834–837.
36. Bechrakis, N.E. Surgical treatment modalities in uveal melanomas / N.E. Bechrakis, V. Petousis, L. Krause, J. Wachtlin, G. Willerding, M.H. Foerster // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2009. – Vol. 226. – P. 921-926.
37. Bechrakis, N.E. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate / N.E. Bechrakis, V. Petousis, G. Willerding, L. Krause, J. Wachtlin, A. Stroux // *Br. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94. – P. 460–466.
38. Bedford, M.A. The use and abuse of cobalt plaques in the treatment of choroidal malignant melanomata / M.A. Bedford // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* – 1973. – Vol. 93. – P. 139–143.
39. Bellocq, D. 20-year assessment of metastatic latency and subsequent time to death after proton therapy for uveal melanomas / D. Bellocq, P. Roy, L. Kodjikian, T. Mathis, A.M. Nguyen, J. Herault et al. // *Melanoma Res.* – 2018.
40. Bergman, L. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population / L. Bergman, B. Nilsson, G. Lundell, M. Lundell, S. Seregard // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112. – P. 834-40.
41. Berry, J.L. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics: a 20-year review / J.L. Berry, S.V. Dandapani, M. Stevanovic, T.C. Lee, M. Astrahan, A.L. Murphree et al. // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 1435-1442.
42. Beykin, G. Pars plana vitrectomy to repair retinal detachment following brachytherapy for uveal melanoma / G. Beykin, J. Pe'er, Y. Hemo, S. Frenkel, I. Chowers // *Br. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97. – P. 1534-1537.
43. Biewald, E. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases / E. Biewald, H. Lautner, M. Gök, G.A. Horstmann, W. Sauerwein, D. Flühs et al. // *Br. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101. – P. 204-208.

44. Blanco-Rivera, C. Quality of life in patients with choroidal melanoma / C. Blanco-Rivera, C. Capeáns-Tomé, X.L. Otero-Cepeda // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. - 2008. - Vol. 83, №5. - P. 301-306.
45. Boker, A. Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma / A. Böker, D. Pilger, D. Cordini, I. Seibel, A.I. Riehardt, A.M. Jousen et al. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2018. – Vol. 256. – P. 1767-1775.
46. Brewington, B.Y. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: historical perspectives and future treatment directions / B.Y. Brewington, Y.F. Shao, F.H. Davidorf, C.M. Cebulla // Clin. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 12. – P. 925-934.
47. Brierley, J.D. TNM Classification of malignant tumours, eighth edition / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowich, C. Wittekind. – Lond.: Wiley, 2017. – 272 p.
48. Brualla, L. Monte Carlo Simulation of the Treatment of Eye Tumors with (106) Ru Plaques: A Study on Maximum Tumor Height and Eccentric Placement / L. Brualla, F.J. Zaragoza, W. Sauerwein // Ocul. Oncol. Pathol. – 2014. – Vol. 1. – P. 2-12.
49. Caminal, J.M. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma / J.M. Caminal, K. Mejia, C. Masuet-Aumatell, L. Arias, J.M. Piulats, C. Gutierrez et al. // Am. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 156. – P. 334-342.
50. Carbone, M. BAP1 and cancer / M. Carbone, H. Yang, H.I. Pass, T. Krausz, J.R. Testa, G. Gaudino // Nat. Rev. Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 153-159.
51. Carvajal, R.D. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects / R.D. Carvajal, G.K. Schwartz, T. Tezel, B. Marr, J.H. Francis, P.D. Nathan // Br J Ophthalmol. – 2017. – Vol. 101. – P. 38-44.
52. Cassoux, N. Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patients treated with proton beam irradiation? / N. Cassoux, S. Cayette, C. Plancher, L. Lumbroso-Le Rouic, C. Levy-Gabriel, B. Asselain et al. // Retina. – 2013. – Vol. 33. – P. 1441–1447.
53. Chang, A.E. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The

American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society / A.E. Chang, L.H. Karnell, H.R. Menck // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83. – P. 1664–1678.

54. Chattopadhyay, C. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between / C. Chattopadhyay, D.W. Kim, D.S. Gombos, J. Oba, Y. Qin, M.D. Williams, B. Esmaeli et al. // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – P. 2299-2312.

55. Chia, S.N. Incidence and indications for pars plana vitrectomy following the treatment of posterior uveal melanomas in Scotland / S.N. Chia, H.B. Smith, H.M. Hammer, E.G. Kemp // *Eye (Lond)*. – 2015. – Vol. 29. – P. 748-756.

56. Cho, Y. Ruthenium-106 Brachytherapy with or without Additional Local Therapy Shows Favorable Outcome for Variable-Sized Choroidal Melanomas in Korean Patients / Y. Cho, J.S. Chang, J.S. Yoon, S.C. Lee, Y.B. Kim, J.H. Kim et al. // *Cancer Res Treat*. – 2018. – Vol. 50. – P. 138-147.

57. Coleman K. Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas / K. Coleman, J.P. Baak, P. Van Diest, J. Mullaney, M. Farrell, M. Fenton / *Br. J. Ophthalmol*. – 1993. – Vol. 77.- No. 11. – P. 1-11.

58. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 27 / Collaborative Ocular Melanoma Study Group // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 1363-1371.

59. Correa, R. (125) I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: a single-institution experience in Spain / R. Correa, J. Pera, J. Gómez, A. Polo, C. Gutiérrez, J.M. Caminal et al. // *Brachytherapy*. – 2009. – Vol. 8. – P. 290-296.

60. Coupland, S. Iridocyclectomy for neovascular glaucoma caused by proton-beam radiotherapy of pigmented ciliary adenocarcinoma / S. Coupland, A. Kacperek, B. Damato // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 246. – P. 1499– 1501.

61. Coupland, S.E. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability / S.E. Coupland, I. Campbell, B. Damato // *Ophthalmology*. - 2008. - Vol.115(10). - P. 1778-1785.

62. Czajka, M.P. Outcomes after combined 1.8-MM microincision cataract surgery and 23-gauge transconjunctival vitrectomy for posterior segment disease: a retrospective study / M.P. Czajka, A. Frajdenberg, B. Johansson // *Retina*. – 2014. – Vol. 34. – P. 142-148.
63. Damato, B. Choroidal melanoma endoresection, dandelions and allegory-based medicine // B. Damato // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92. – P. 1013–1014.
64. Damato, B. Endoresection of choroidal melanoma / B. Damato, C. Groenewald, J. McGalliard, D. Wong // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 213–218.
65. Damato, B. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma / B. Damato, A. Eleuteri, A.F.G. Taktak, S.E. Coupland // *Prog. Retin. Eye. Res.* – 2011. – Vol. 30. – P. 285–295.
66. Damato, B. Intrasceral recurrence of uveal melanoma after transretinal “endoresection” / B. Damato, D. Wong, F.D. Green, J.M. Mackenzie // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85. – P. 114-115.
67. Damato, B. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma / B. Damato, A. Kacperek, D. Errington, H. Heimann // *Saudi. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 27. - P. 151–157.
68. Damato, B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management / B. Damato // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2006. – Vol. 46. – P. 81–93.
69. Damato, B.E. Local resection of uveal melanoma / B.E. Damato // *Dev Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 49. – P. 66-80.
70. Damato, B.E. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection / B.E. Damato, J. Paul, W.S. Foulds // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80. – P. 102-108.
71. De Potter, P. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival / P. De Potter, C.L. Shields, J.A. Shields, J.R. Cater, D.J. Tardio // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – P. 109–114.

72. Diener-West, M. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma. III: Initial mortality findings. COMS report No 18 / M. Diener-West, J.D. Earle, S.L. Fine, B.S. Hawkins, C.S. Moy, S.M. Reynolds // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 969–982.
73. Dogrusoz, M. Genetic prognostication in uveal melanoma / M. Dogrusoz, M.J. Jager // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96. – P. 331-347.
74. Dunn, W.J. Choroidal malignant melanoma with early vitreous seeding / W.J. Dunn, H.M. Lambert, M.C. Kincaid, J.P. Dieckert, J.W. Shore // *Retina.* – 1988. – Vol. 8. – P. 188-192.
75. Egan, K.M. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma / K.M. Egan, E.S. Gragoudas, J.M. Seddon, R.J. Glynn, J.E. Munzenreider, M. Goitein // *Ophthalmology.* – 1989. – Vol. 96. – P. 1377–1382.
76. Ewens, K.G. Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma / K.G. Ewens, P.A. Kanetsky, J. Richards-Yutz, J. Purrazzella, C.L. Shields, T. Ganguly et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 5160-5167.
77. Ewens, K.G. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome / K.G. Ewens, P.A. Kanetsky, J. Richards-Yutz, S. Al-Dahmash, M.C. De Luca, C.G. Bianciotto et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 5721-5729.
78. Fernandes, B.F. Blue light exposure and uveal melanoma / B.F. Fernandes, J.C. Marshall, M.N. Jr. Burnier // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1062.
79. Ferreyra, H.A. Endoresection of irradiated choroidal melanoma as a treatment for intractable vitreous hemorrhage and secondary blood-induced glaucoma / H.A. Ferreyra, M.H. Goldbaum, R.N. Weinreb // *Semin Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 135-138.
80. Field, M.G. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma / M.G. Field, J.W. Harbour // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 234-239.

81. Finger, P.T. A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve / P.T. Finger, K.J. Chin, L.B. Tena // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 415-422.
82. Foster, W.J. Pars plana vitrectomy in eyes containing a treated posterior uveal melanoma / W.J. Foster, J.W. Harbour, N.M. Holekamp, G.K. Shah, M.A. Thomas // *Am.J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136. – P. 471-476.
83. Furdova, A. Uveal melanoma survival rates after single dose stereotactic radiosurgery / A. Furdova, P. Babal, D. Kobzova, P. Zahorjanova, K. Kapitanova, M. Sramka et al. // *Neoplasma*. – 2018. – Vol. 65. – P. 965-971.
84. Gambrelle, J. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies / J. Gambrelle, J.D. Grange, M. Devouassoux Shisheboran, M. Rivoire, L.G. Baggetto, B. Jean-Louis et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2007. - Vol. 245. - No. 5. - P. 657-663.
85. Garcia-Arumi, J. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: Extended follow-up results / J. Garcia-Arumi, M. Leila, M.A. Zapata, D. Velázquez, M.C. Dinares-Fernandez, F. Tresserra et al. // *Retina*. – 2015. – Vol. 35. – P. 628-637.
86. Ge, Y.R. Occupational cooking and risk of uveal melanoma: a meta-analysis / Y.R. Ge, N. Tian, Y. Lu, Y. Wu, Q.R. Hu, Z.P. Huang // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13. – P. 4927-4930.
87. Godfrey, D.G. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma / D.G. Godfrey, R.G. Waldron, A. Jr. Capone // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 128. – P. 88–93.
88. Gragoudas, E.S. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma / E.S. Gragoudas, A.M. Lane, J. Munzenrider, K.M. Egan, W. Li // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2002. – Vol. 100. – P. 43–48.
89. Gragoudas, E.S. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture / E.S. Gragoudas // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 4666–4673.

90. Groenewald, C. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues / C. Groenewald, L. Konstantinidis, B. Damato // *Eye (Lond)*. – 2013. – Vol. 27. – P. 163-171.
91. Gue´nel, P. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case–control study in France / P. Gue´nel, L. Laforest, D. Cyr, J. Févotte, S. Sabroe, C. Dufour et al. // *Cancer Causes Control*. – 2001. – Vol. 12. – P. 451-459.
92. Gunduz, K. Exoresection and endoresection for uveal melanoma / K. Gündüz, N.E. Bechrakis // *Middle. East. Afr. J. Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 17. – P. 210-216.
93. Gunduz, K. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension / K. Gunduz, C.L. Shields, J.A. Shields, J. Cater, L. Brady // *Am. J. Ophthalmol*. – 2000. – Vol. 130. – P. 97–102.
94. Gupta, M.P. Clinical characteristics of uveal melanoma in patients with germline BAP1 mutations / M.P. Gupta, A.M. Lane, M.M. DeAngelis, K. Mayne, M. Crabtree, E.S. Gragoudas et al. // *JAMA Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 133. – P. 881-887.
95. Hadden, P.W. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma / P.W. Hadden, P.S. Hiscott, B.E. Damato // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 154-160.
96. Haimovici, R. Rhegmatogenous retinal detachment in eyes with uveal melanoma / R. Haimovici, S. Mukai, A.P. Schachat, G.D. Haynie, M.A. Thomas, T.A. Meredith et al. // *Retina*. – 1996. – Vol. 16. – P. 488-496.
97. Hammer, H. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma / H. Hammer, J. Oláh, E. Tóth-Molnár // *Eur. J. Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 6. – P. 472-474.
98. Hamza, H.S. Choroidal Melanoma Resection / H.S. Hamza, A.M. Elhusseiny // *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 25. – P. 65-70.
99. Heilemann, G. Retina dose as a predictor for visual acuity loss in 106-Ru eye plaque brachytherapy of uveal melanomas / G. Heilemann, L. Fetty, M. Blaickner, N. Nesvacil, M. Zehetmayer, D. Georg et al. // *Radiother. Oncol*. – 2018. – Vol. 127. – P. 379-384.

100. Heindl, L.M. High-dose 106Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinico-pathologic study / L.M. Heindl, M. Lotter, V. Strnad, R. Sauer, G.O. Naumann, H.L. Knorr // *Ophthalmologe*. - 2007. - Vol. 104(2). - P. 149-157.
101. Holly, E.A. Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures / E.A. Holly, D.A. Aston, D.K. Ahn, A.H. Smith // *Epidemiology*. - 1996. - Vol. 7. - P. 55-61.
102. Journée-de Korver, J.G. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy / J.G. Journée-de Korver, J.A. Oosterhuis, D. De Wolff-Rouendaal, H. Kemme // *Br. J. Ophthalmol.* - 1997. - Vol. 81. - P. 234-239.
103. Jousseaume, A.M. Egress of large quantities of heavy liquids from exposed choroid: a route for possible tumor dissemination via vortex veins in endoresection of choroidal melanoma / A.M. Jousseaume, D. Wong // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2015. - Vol. 253. - P. 177-178.
104. Joye, R.P. Local control and results of Leksell Gamma Knife therapy for the treatment of uveal melanoma / R.P. Joye, L.B. Williams, M.D. Chan, A.J. Witkin, C.M. Schirmer, J.E. Mignano et al. // *Ophthalmic. Surg. Lasers. Imaging. Retina*. - 2014. - Vol. 45. - P. 125-131.
105. Kaiserman, I. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after Ruthenium 106 brachytherapy / I. Kaiserman, I. Anteby, I. Chowers, E.Z. Blumenthal, I. Kliars, J. Pe'er // *Ophthalmology*. - 2002. - Vol. 109. - P. 1137-1141.
106. Kaliki, S. Uveal melanoma: estimating prognosis / S. Kaliki, C.L. Shields, J.A. Shields // *Indian J. Ophthalmol.* - 2015. - Vol. 63. - P. 93-102.
107. Kaliki, S. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer / S. Kaliki, C.L. Shields // *Eye (Lond)*. - 2017. - Vol. 31. - P. 241-257.
108. Kang, D.W. Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas / D.W. Kang, S.C. Lee, Y.G. Park, J.H. Chang // *J Neurosurg*. - 2012. - Vol. 117. - P. 108-114.

109. Karkhaneh, R. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection / R. Karkhaneh, H. Chams, F.A. Amoli, M. Riazi-Esfahani, M.N. Ahmadabadi, M.R. Mansouri // *Retina*. – 2007. – Vol. 27. – P. 908-914.
110. Kavanagh, M.C. Uveal melanoma with massive extrascleral extension via pars plana vitrectomy sites / M.C. Kavanagh, K.R. Everman, E.M. Opremcak, J.A. Foster // *Ophthalm Plast Reconstr Surg* – 2008. – Vol.24. – P. 334–336.
111. Kertes, P.J. Internal resection of posterior uveal melanomas / P.J. Kertes, J.C. Johnson, G.A. Peyman // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 1147-1153.
112. Khoja, L. Meta-Analysis in Metastatic Uveal Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks: an International Rare Cancers Initiative (IRCI) Ocular Melanoma study / L. Khoja, E.G. Atenafu, S. Suci, S. Leyvraz, T. Sato, E. Marshall et al. // *Ann Oncol.* – 2019. - pii: mdz176.
113. Kivela, T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death / T. Kivelä // *Br. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 1129–1131.
114. Kivela, T. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study / T. Kivela, I. Puusaari, B. Damato // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 2235–2244.
115. Kligman, B.E. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: still a valuable treatment in properly selected cases / B.E. Kligman, C.L. Shields, J.A. Shields // *Retina Today*. – 2010. – Vol. 5. – P. 44–46.
116. Klingenstein, A. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after enucleation in comparison to CyberKnife treatment / A. Klingenstein, C. Fürweger, A.K. Mühlhofer, S.F. Leicht, U.C. Schaller, A. Muacevic et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254. – P. 1005-1012.
117. Konstantinidis, L. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma / L. Konstantinidis, C. Groenewald, S.E. Coupland, B. Damato // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 82-85.

118. Konstantinidis, L. Trans-scleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy / L. Konstantinidis, C. Groenewald, S.E. Coupland, B. Damato // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 775–779.
119. Kreusel, K.M. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications / K.M. Kreusel, N. Bechrakis, J. Riese, L. Krause, J. Wachtlin, M.H. Foerster // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244. – P. 1575-1580.
120. Lane, A.M. Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma / A.M. Lane, I.K. Kim, E.S. Gragoudas // *JAMA Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 136. – P. 981-986.
121. Le, B.H.A. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: A 25-year review / B.H.A. Le, J.W. Kim, H. Deng, N. Rayess, R.L. Jennelle, S.Y. Zhou et al. // *Brachytherapy.* – 2018. – Vol. 17. – P. 981-989.
122. Ledowski, T. Possible air embolism during eye surgery / T. Ledowski, F. Kiese, S. Jeglin, J. Scholz // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1651–1652.
123. Li, W. Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma // W. Li, E.S. Gragoudas, K.M. Egan // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118. – P. 1066-1070.
124. Lim, L.T. Venous air embolism during air/fluid exchange: a potentially fatal complication / L.T. Lim, G.M. Somerville, J.D. Walker // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – P. 1618–1619.
125. Lommatzsch, P.K. Longterm follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma / P.K. Lommatzsch, C. Werschnik, E. Schuster // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 238. – P. 129– 137.
126. Lommatzsch, P.K. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques / P.K. Lommatzsch, W. Albert, R. Lommatzsch, F. Rohrwacher // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 232. – P. 482– 487.
127. Lonngi, M. Microincisional vitrectomy for retinal detachment in I-125 brachytherapy-treated patients with posterior uveal malignant melanoma / M. Lonngi,

S.K. Houston, T.G. Murray, R.A. Sisk, C.L. Decatur, M. Cavalcante et al. // *Clin Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 427-435.

128. Marconi, D.G. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma / D.G. Marconi, D.G. De Castro, L.M. Rebouças, G.O. Bernardes Gil, R.C. Fogaroli, M.A. Conte Maia et al. // *Brachytherapy.* – 2013. – Vol. 12. – P. 235-239.

129. Mashayekhi, A. Retinal break and rhegmatogenous retinal detachment after transpupillary thermotherapy as primary or adjunct treatment of choroidal melanoma / A. Mashayekhi, C.L. Shields, S.C. Lee, B.P. Marr, J.A. Shields // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – P. 274-281.

130. Mathis, T. Management of uveal melanomas, guidelines for oncologists / T. Mathis, N. Cassoux, M. Tardy, S. Piperno, L. Gastaud, R. Dendale et al. // *Bull. Cancer.* – 2018. – Vol. 105. – P. 967-980.

131. McCannel, T.A. 23-mm iodine-125 plaque for uveal melanoma: benefit of vitrectomy and silicone oil on visual acuity / T.A. McCannel, M. Kamrava, J. Demanes, J. Lamb, J.D. Bartlett, R. Almanzor et al. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254. – P. 2461-2467.

132. McCannel, T.A. Post-brachytherapy tumor endoresection for treatment of toxic maculopathy in choroidal melanoma / T.A. McCannel // *Eye (Lond).* – 2013. – Vol. 27. – P. 984-988.

133. McKenzie, J.T. Regarding stereotactic radiosurgery for uveal melanoma / J.T. McKenzie, M.L. Mierzwa // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 367-368.

134. Melia, M. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS report No. 3 / M. Melia, C.S. Moy, S.M. Reynolds, J.A. Hayman, T.G. Murray, K.R. Hovland, J.D. Earle et al. // *Arch. Ophthalmol.* - 2006. - Vol. 124 (2). - P. 226-238.

135. Metz, C.H. Suspected vitreous seeding of uveal melanoma: relevance of diagnostic vitrectomy / C.H. Metz, N. Bornfeld, K.A. Metz, M. Gök // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100. – P. 660-664.

136. Miguel, D. Visual outcome after posterior uveal melanoma episcleral brachytherapy including radiobiological doses / D. Miguel, J.M. De Frutos-Baraja, F. López-Lara, M. Antonia Saornil, C. García-Alvarez, P. Alonso et al. // *J. Contemp. Brachytherapy*. – 2018. – Vol. 10. – P. 123-131.

137. Mittica, N. Late orbital recurrence of a choroidal melanoma following internal resection: Report of a case and review of the literature / N. Mittica, G.K. Vemuganti, M. Duffy, E. Torczynski, D.P. Edward // *Surv. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 181-190.

138. Modarres, M. Recurrence and massive extraocular extension of choroidal malignant melanoma after vitrectomy and endoresection / M. Modarres, A. Rezanejad, K.G. Falavarjani // *Indian J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62. – P. 731-733.

139. Mosci, C. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy / C. Mosci, F.B. Lanza, A. Barla, S. Mosci, J. Hérault, L. Anselmi et al. // *Ophthalmologica*. – 2012. – Vol. 227. – P. 190-196.

140. Naseripour, M. Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate / M. Naseripour, R. Jaber, A. Sedaghat, Z. Azma, M. Nojomi, K.G. Falavarjani // *J Contemp. Brachytherapy*. – 2016. – Vol. 8. – P. 66-73.

141. Oliver, S.C. Attenuation of iodine 125 radiation with vitreous substitutes in the treatment of uveal melanoma / S.C. Oliver, M.Y. Leu, J.J. DeMarco, P.E. Chow, S.P. Lee, T.A. McCannel // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – P. 888-893.

142. Onken, M.D. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma / M.D. Onken, L.A. Worley, D.H. Char, J.J. Augsburger, Z.M. Correa, E. Nudleman et al. // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 1596-1603.

143. Oosterhuis, J.A. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma / J.A. Oosterhuis, H.G. Journée-de Korver, J.E. Keunen // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 157-162.

144. Orellana, J. Xenon-arc photocoagulation of medium-sized malignant melanomas / J. Orellana, A.R. McPherson // *Ann Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 16. – P. 412–416.
145. Pagliara, M.M. Ruthenium brachytherapy for uveal melanomas: Factors affecting the development of radiation complications / M.M. Pagliara, L. Tagliaferri, L. Azario, J. Lenkowicz, A. Lanza, R. Autorino et al. // *Brachytherapy.* -2018. – Vol. 17. – P. 432-438.
146. Papakostas, T.D. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas / T.D. Papakostas, A.M. Lane, M. Morrison, E.S. Gragoudas, I.K. Kim // *JAMA Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 135. – P. 1191-1196.
147. Park, S.J. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by using the National Cancer Registry Database (1999–2011) / S.J. Park, C.M. Oh, B.W. Kim, S.J. Woo, H. Cho, K.H. Park // *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56. – P. 4719–4724.
148. Pe'er, J. Ruthenium-106 brachytherapy / J. Pe'er // *Dev. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 49. – P. 27–40.
149. Peyman, G.A. Ab interno resection of uveal melanoma / G.A. Peyman, S.B. Cohen // *Int. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 9. – P. 29– 36.
150. Peyman, G.A. Local excision of choroidal malignant melanoma / G.A. Peyman, D.J. Apple // *Arch. Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 92. – P. 216–218.
151. Peyman, G.A. Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas / G.A. Peyman, C.P. Juarez, J.G. Diamond, M. Raichand // *Ophthalmology.* – 1984. – Vol. 91. – P. 1720–1725.
152. Qiu, M. Choroidal nevus in the United States adult population: racial disparities and associated factors in the National Health and Nutrition Examination Survey / M. Qiu, C.L. Shields // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122. – P. 2071-2083.
153. Qiu, M. Relationship between female reproductive factors and choroidal nevus in US women: analysis of data from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey / M. Qiu, C.L. Shields // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133. – P. 1287-1294.

154. Reichstein, D. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications / D. Reichstein, K. Karan // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29. – P. 191-198.
155. Rice, J.C. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: a cohort study / J.C. Rice, C. Stannard, C. Cook, K. Lecuona, L. Myer, R.P. Scholtz // *Br J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 86-91.
156. Rice, J.C. Fatal air embolism during endoresection of choroidal melanoma / J.C. Rice, L. Liebenberg, R.P. Scholtz, G. Torr // *Retin Cases Brief Rep.* – 2014. – Vol. 8. – P. 127-129.
157. Robertson, D.M. Melanoma endoresection: a perspective / D.M. Robertson // *Retina.* – 2001. – Vol. 21. – P. 403–407.
158. Rospond-Kubiak, I. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience / I. Rospond-Kubiak, M. Wróblewska-Zierhoffer, H. Twardosz-Pawlik, J. Kocięcki // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 9. – P. 548-552.
159. Rouberol, F. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays) / F. Rouberol, P. Roy, L. Kodjikian, J.P. Gérard, B. Jean-Louis, J.D. Grange // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – P. 893-900.
160. Sahoo, M.S. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases / M.S. Sahoo, C.L. Shields, J. Emrich, A. Mashayekhi, L. Komarnicky, J.A. Shields // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 697-702.
161. Saito, Y. Long-term progression in a case of transvitreal endoresection of a posterior choroidal malignant melanoma / Y. Saito, Y. Shirao, M. Takahira, Y. Segawa, R. Wajima, K. Sugiyama // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2008. – Vol. 112. – P. 607-614.
162. Scheffler, A.C. Extraocular extension of uveal melanoma after fine-needle aspiration, vitrectomy, and open biopsy / A.C. Scheffler, D. Gologorsky, B.P. Marr, C.L. Shields, I. Zeolite, D.H. Abramson // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 1220-1224.

163. Schilling, H. Endoresection of large uveal melanomas after pretreatment by single-dose stereotactic convergence irradiation with the leksell gamma knife – First experience on 46 cases / H. Schilling, N. Bornfeld, S. Talies, G. Anastassiou, A. Schüler, G.A. Horstmann et al. // *Klin Monbl. Augenheilkd.* – 2006. – Vol. 223. – P. 513-520.
164. Schmidt-Pokrzywniak, A. Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study / A. Schmidt-Pokrzywniak, K.H. Jöckel, N. Bornfeld, W. Sauerwein, A. Stang // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – P. 340-348.
165. Schonfeld, S. Proton beam therapy leads to excellent local control rates in choroidal melanoma in the intermediate fundus zone / S. Schönfeld, D. Cordini, A.I. Riechardt, I. Seibel, G. Willerding, N.E. Bechrakis et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158. – P. 1184-1191.
166. Seibel, I. Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation / I. Seibel, A.I. Riechardt, J. Heufelder, D. Cordini, A.M. Jousen // *Am. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 178. – P. 94-100.
167. Seibel, I. Endodrainage, Tumor Photocoagulation, and Silicone Oil Tamponade for Primary Exudative Retinal Detachment due to Choroidal Melanoma Persisting after Proton Beam Therapy // I. Seibel, D. Cordini, G. Willerding, A.I. Riechardt, A.M. Jousen // *Ocul. Oncol. Pathol.* – 2014. – Vol. 1. – P. 24-33.
168. Seregard, S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients / S. Seregard // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1999. – Vol. 77. – P. 414-417.
169. Shah, C.P. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis / C.P. Shah, E. Weis, M. Lajous, J.A. Shields, C.L. Shields // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1599-1607.
170. Shields, C.L. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes / C.L. Shields, S.U. Shah, C.G. Bianciotto, J. Emrich, L. Komarnicky, J.A. Shields // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – P. 55–61.

171. Shields, C.L. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients / C.L. Shields, S. Kaliki, M. Furuta, E. Fulco, C. Alarcon, J.A. Shields // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – P. 2066-2071.

172. Shields, C.L. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes / C.L. Shields, S. Kaliki, M. Livesey, B. Walker, R. Garoon, M. Bucci et al. // *JAMA Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 131. – P. 993-1003.

173. Shields, C.L. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases / C.L. Shields, M. Furuta, E.L. Berman, J.D. Zahler, D.M. Hoberman, D.H. Dinh et al. // *Arch. Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 127. – P. 981-987.

174. Shields, C.L. Clinical spectrum and life prognosis of patients with uveal melanoma based on age at presentation in 8033 cases // C.L. Shields, S. Kaliki, M. Furuta, A. Mashayekhi, J.A. Shields // *Retina*. – 2012. – Vol. 32. – P. 1363-1372.

175. Shields, C.L. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors / C.L. Shields, J. Cater, J.A. Shields, A.D. Singh, M.C. Santos, C. Carvalho // *Arch. Ophthalmol*. – 2000. – Vol. 118. – P. 360-364.

176. Shields, C.L. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients / C.L. Shields, J. Cater, J.A. Shields, A. Chao, H. Krema, M. Materin et al. // *Arch. Ophthalmol*. – 2002. – Vol. 120. – P. 933–940.

177. Shields, C.L. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes / C.L. Shields, M. Furuta, A. Thangappan, S. Nagori, A. Mashayekhi, D.R. Lally et al. // *Arch Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 127. – P. 989–998.

178. Shields, C.L. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or = 8-mm thick) in 354 consecutive patients / C.L. Shields, M. Naseripour, J. Cater, J.A. Shields, H. Demirci, A. Youseff et al. // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 1838–1849.

179. Shields, C.L. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations / C.L. Shields, J.A.

Shields, N. Perez, A.D. Singh, J. Cater // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 225–234.

180. Shields, C.L. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens / C.L. Shields, A. Ganguly, C.G. Bianciotto, K. Turaka, A. Tavallali, J.A. Shields // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 396-401.

181. Shields, CL. Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide / C.L. Shields, S. Kaliki, A. Hutchinson, S. Nickerson, J. Patel, S. Kancherla et al. // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – P. 766-772.

182. Shields, CL. Uveal melanoma in children and teenagers / C.L. Shields, S. Kaliki, S. Arepalli, H.T. Atalay, F.P. Manjandavida, G. Pieretti et al. // *Saudi J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 197-201.

183. Shields, J.A. *Intraocular Tumors. An Atlas and Textbook* / J.A. Shields, C.L. Shields – 2nd ed., - PA.: Lippincott Williams and Wilkins, 2008 – 574 p.

184. Shields, J.A. Management of Posterior Uveal Melanoma: Past, Present, and Future / J.A. Shields, C.L. Shields // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – P. 414–428.

185. Shields, J.A. Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors / J.A. Shields, C.L. Shields, P. Shah, V. Sivalingam // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – P. 971–983.

186. Sieburth, R.M. Sex differences in the relationship between obesity and choroidal nevus in US adults / R.M. Sieburth, M. Qiu, C.L. Shields // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56. – P. 7489-7495.

187. Singh, A.D. Congenital uveal melanoma? / A.D. Singh, L.A. Schoenfield, B.C. Bastian, H.A. Aziz, M.J. Marino, C.V. Biscotti // *Surv. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 61. – P. 59-64.

188. Singh, A.D. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997 / A.D. Singh, A. Topham // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 956-961.

189. Singh, A.D. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis / A.D. Singh, P. De Potter, B.A. Fijal, C.L. Shields, J.A. Shields, R.C. Elston // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 195-198.
190. Singh, A.D. Primary transpupillary thermotherapy of “small” choroidal melanoma: is it safe? / A.D. Singh, T. Kivelä, S. Seregard, D. Robertson, J.F. Bena // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92. – P. 727–728.
191. Singh, A.D. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later / A.D. Singh, I.G. Rennie, T. Kivela, S. Seregard, H. Grossniklaus // *Br. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88. – P. 962–967.
192. Singh, A.D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival / A.D. Singh, M.E. Turell, A.K. Topham // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1881-1885.
193. Song, W.K. Clinicopathologic report of uveal melanoma with persistent exudative retinal detachment after gamma knife radiosurgery / W.K. Song, W.I. Yang, S.H. Byeon, H.J. Koh, O.W. Kwon, S.C. Lee // *Ophthalmologica*. – 2010. – Vol. 224. – P. 16-21.
194. Stannard, C. Radiotherapy for ocular tumours / C. Stannard, W. Sauerwein, G. Maree, K. Lecuona // *Eye (Lond)*. – 2013. – Vol. 27. – P. 119-27.
195. Suesskind, D. Regarding stereotactic radiosurgery for uveal melanoma—reply / D. Suesskind, F. Paulsen // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 368.
196. Summanen, P. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma / P. Summanen, I. Immonen, T. Kivelä, P. Tommila, J. Heikkonen, A. Tarkkanen // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80. – P. 732-739.
197. Susskind, D. Endoresection with adjuvant ruthenium brachytherapy for selected uveal melanoma patients – The tuebingen experience / D. Süsskind, C. Dürr, F. Paulsen, T. Kaulich, K.U. Bartz-Schmidt // *Acta. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95. – P. 727-733.
198. Tagliaferri, L. Personalized re-treatment strategy for uveal melanoma local recurrences after interventional radiotherapy (brachytherapy): single institution experience and systematic literature review / L. Tagliaferri, M.M. Pagliara, B. Fionda,

A. Scupola, L. Azario, M.G. Sammarco // *J. Contemp. Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 11. – P. 54-60.

199. Tran, B.K. Role of vitreoretinal surgery in maximizing treatment outcome following complications after proton therapy for uveal melanoma / B.K. Tran, A. Schalenbourg, E. Bovey, L. Zografos, T.J. Wolfensberger // *Retina*. – 2013. – Vol. 33. – P. 1777-1783.

200. Vajdic, C.M. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998 / C.M. Vajdic, A. Krickler, M. Giblin, J. McKenzie, J. Aitken, G.G. Giles et al. // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 105. – P. 117-122.

201. Van Beek, J.G.M. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients / J.G.M. Van Beek, G.H.S. Buitendijk, R. Timman, K. Muller, G.P.M. Luyten, D. Paridaens et al. // *Acta. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96. – P. 841-848.

202. Venkatesh, P. 25 Gauge Endoresection for Moderate to Large Choroidal Melanoma / P. Venkatesh, V. Gogia, S. Gupta, B.M. Shah // *Indian J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 365-367.

203. Vichitvejpaisal, P. Genetic Analysis of Uveal Melanoma in 658 Patients Using the Cancer Genome Atlas Classification of Uveal Melanoma as A, B, C, and D / P. Vichitvejpaisal, L.A. Dalvin, M. Mazloumi, K.G. Ewens, A. Ganguly, C.L. Shields // *Ophthalmology*. – 2019. – Vol. pii: S0161-6420(19). – P. 30611-30616.

204. Vidoris, A.A.C. Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma / A.A.C. Vidoris, A. Maia, M. Lowen, M. Morales, J. Isenberg, B.F. Fernandes et al. // *Int. J. Retina. Vitreous*. – 2017. – Vol. 3. – P. 42.

205. Virgili, G. Incidence of uveal melanoma in Europe / G. Virgili, G. Gatta, L. Ciccolallo, R. Capocaccia, A. Biggeri, E. Crocetti et al. // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 2309-2315.

206. Wagner, A. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience / A. Wagner, A. Chen, T. Cook, D. Faber, K. Winward, W. Sause // *ISRN Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 950975.

207. Weis, E. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis / E. Weis, C.P. Shah, M. Lajous, J.A. Shields, C.L. Shields // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 54-60.

208. Weis, E. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis / E. Weis, C.P. Shah, M. Lajous, J.A. Shields, C.L. Shields // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – P. 536-543.

209. Yazici, G. Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for the Treatment of Uveal Melanoma / G. Yazici, H. Kiratli, G. Ozyigit, S.Y. Sari, M. Cengiz, B. Tarlan et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 98. – P. 152-158.

210. Young, L.H. Macular uveal melanoma treated with proton beam irradiation. 10-year follow-up observation with histopathologic correlation / L.H. Young, E.S. Gragoudas // *Retina.* – 1994. – Vol. 14. – P. 43–46.

211. Zakka, K.A. Malignant melanoma: analysis of an autopsy population / K.A. Zakka, R.Y. Foos, C.A. Omphroy, B.R. Straatsma // *Ophthalmology.* – 1980. – Vol. 87. – P. 549–556.

212. Zimmerman, L.E. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells / L.E. Zimmerman, I.W. McLean, W.D. Foster // *Br. J. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 62. – P. 420–425.

213. Zimpfer, A. Pathologic Features of Tumor Activity and Stability in Uveal Melanoma Specimens after Fractionated CyberKnife Radiosurgery / A. Zimpfer, B. Schneider, O. Blanck, K. Riedel, A. Zhivov, D. Jonigk et al. // *Pathol. Oncol. Res.* – 2019. – Vol. 25. – P. 731-740.

214. Zloto, O. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma // O. Zloto, J. Pe'er, S. Frenkel // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 652-656.