

На правах рукописи

КОТОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

3.1.5 – Офтальмология

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

Научные руководители:

Яровой Андрей Александрович

доктор медицинских наук, заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Голанов Андрей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Саакян Светлана Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, заведующий учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Измайлов Тимур Раисович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Ведущая организация:

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «05» декабря 2022г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ретинобластома (РБ) – это злокачественная внутриглазная опухоль нейроэктодермального происхождения, являющаяся одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз у детей младшего возраста. Удельный вес РБ среди всех педиатрических злокачественных новообразований у детей составляет около 3% и 90–95% от всех злокачественных опухолей глаза (Мень Т.Х., 2014; Rao R., 2017; Катаргина Л.А., 2018).

В настоящее время одно из ключевых мест в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ занимает брахитерапия (БТ) – метод контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками (Simpson E.R., 2014; Яровой А.А., 2015; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018).

По данным литературы, в настоящее время офтальмоаппликаторы (ОА) с изотопами I-125 и Pd-103 используются в офтальмоонкологических центрах США и Канады, I-125 и Ru-106 – в странах Европы, исключительно Ru-106 – в Японии, Ru-106 и Sr-90 – на территории России (Simpson E.R., 2014). При этом, по результатам публикуемых исследований и практической деятельности этих центров, существует значительный разброс данных, касающихся эффективности метода, оптимальных параметров доз облучения. Так, рекомендуемые апикальные дозы для рутениевых ОА находятся в диапазоне от 40-100 Гр, при этом эффективность лечения, по данным литературы, составляет от 33,7% до 100% (Murakami N., 2012; Яровой А.А., 2016; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018). Рекомендуемые апикальные дозы для стронциевых ОА варьируют в диапазоне от 115-130 Гр до 180-200 Гр, при этом отдельно эффективность данного изотопа в представленных исследованиях не оценивалась (Яровой А.А., 2015; Саакян С.В., 2019). Столь разрозненные сведения о дозах, малочисленность публикаций, посвященных БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, не позволяют адекватно оценить эффективность данного метода, в результате чего возникает необходимость определения оптимальных параметров облучения для рутениевых и стронциевых ОА.

Операция подшивания ОА является отработанной и общепринятой во всем

мире (Simpson E.R., 2014; Саакян С.В., 2019). Тем не менее, существуют технические сложности в точной локализации ОА, особенно при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем полюсе глаза, в маркировке границ опухоли ввиду отсутствия пигментации и, как следствие, ограничении использования трансиллюминации, необходимости склерокомпрессии в случае периферического расположения опухоли. Вышеперечисленные факторы могут приводить к некорректному положению ОА и, как следствие, неполной регрессии опухоли, в результате чего возникает необходимость в повторной БТ либо использовании других методов локального лечения – транспупиллярной термотерапии (ТТТ) и криодеструкции (КД), что, в свою очередь, требует усовершенствования хирургической техники и инструментального обеспечения.

Кроме того, важную проблему представляет мультифокальная форма РБ как вариант наиболее тяжелого течения заболевания. Данная форма характеризуется наследственным характером поражения, высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, возможностью метакронного поражения парного глаза, частота встречаемости среди пациентов с бинокулярной РБ составляет 67-70% (Яровой А.А., 2016). При этом совершенно не изучен вопрос безопасности повторного применения БТ, облучения с нескольких полей, не разработаны подходы для лечения данной категории пациентов.

В настоящее время БТ, как правило, используется в качестве вторичного метода лечения – после предшествующей химиотерапии (ХТ) с целью консолидации опухоли (Яровой А.А., 2015; Горовцова О.В., 2018). Несмотря на многолетнюю историю использования данного метода, особенности проведения БТ на фоне селективной интраартериальной ХТ (СИАХТ) как наиболее современного метода химиотерапевтического лечения РБ не описаны. Вопросы оптимальных сроков проведения БТ после СИАХТ, влияния БТ, проводимой на фоне локальной ХТ, на развитие радиоиндуцированных осложнений остаются открытыми. В литературе о них имеются единичные сведения (Francis J.H., 2013), в связи с чем они требуют дополнительного изучения.

В ряде случаев БТ сопровождается лучевыми осложнениями, которые

значительно снижают эффективность проведенного лечения. По мнению разных авторов, ведущую роль в развитии постлучевых осложнений могут играть те или иные факторы: дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), повторная БТ (Murakami N., 2012), склеральная доза облучения более 1200 Гр (Murakami N., 2012; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018), локализация опухоли в центральных отделах глазного дна, вблизи диска зрительного нерва (Яровой А.А., 2016), предшествующая локальная ХТ (Francis J.H., 2013). Отсутствие достоверных факторов риска развития постлучевых осложнений и малочисленность данных требуют дополнительного изучения данного вопроса.

Таким образом, представляется актуальным тщательное изучение в различных аспектах и совершенствование метода БТ интраокулярной РБ.

Цель работы – повысить эффективность органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы методом брахитерапии.

Задачи исследования:

1. На основании ретроспективного исследования определить эффективность брахитерапии у пациентов с ретинобластомой, пролеченных по стандартной технологии.
2. На основании полученных клинических данных ретроспективного исследования оптимизировать хирургический этап органосохраняющей технологии брахитерапии интраокулярной ретинобластомы.
3. Разработать варианты проведения брахитерапии с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы.
4. На основании клинико-функциональных исследований провести анализ результатов брахитерапии по оптимизированной технологии в системе современного лечения интраокулярной ретинобластомы и рассчитать оптимальные параметры облучения с рутениевыми и стронциевыми ОА.
5. На основании анализа клинико-статистических данных провести сравнительную оценку эффективности брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии.

Научная новизна

1. Впервые оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ, в том числе разработан хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, предложена новая модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера.
2. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, впервые показана возможность и безопасность облучения с нескольких полей, одновременного использования нескольких ОА.
3. Впервые обоснованы эффективные и безопасные дозы для БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА.
4. Определены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, склеральная доза облучения и размер используемого ОА.
5. Впервые обоснованы оптимальные сроки для проведения БТ после СИАХТ.
6. Впервые проведен сравнительный анализ результатов БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА, на основании которого сделан вывод о высокой эффективности обоих изотопов при статистически достоверно меньшем числе осложнений при проведении БТ со Sr-90.
7. Впервые проведен сравнительный анализ результатов многопольной и однопольной БТ, в результате которого показаны высокие показатели локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений в сравнении с однопольной БТ.

Практическая значимость

1. Оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ и разработан инструментарий, позволяющий с высокой точностью локализовать ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования, что достоверно позволяет снизить риск некорректного положения ОА и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения.
2. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, показавшие достоверно высокую эффективность.
3. Определены эффективные и безопасные дозы для БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, установлен оптимальный срок для проведения БТ после СИАХТ.
4. Определены ведущие факторы риска развития радиоиндуцированных осложнений, что позволяет минимизировать их число при последующем применении метода БТ.
5. Доказано преимущество стронциевых ОА перед рутениевыми, заключающееся в развитии меньшего числа интраокулярных осложнений при одинаково высоких показателях эффективности.
6. Показаны высокий уровень локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ в лечении мультифокальной формы РБ в сравнении с однопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы, включающая способ точного позиционирования офтальмоаппликатора, разработанный хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, рассчитанные оптимальные параметры облучения, позволяет повысить

локальный контроль над опухолью, сократить сроки регрессии опухоли, снизить число радиоиндуцированных осложнений и повысить количество сохраненных глаз.

2. Разработанные варианты многопольной брахитерапии с рутениевыми и стронциевыми ОА для лечения пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы позволяют достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью и органосохраняющей эффективности проводимого лечения в сравнении с однопольной брахитерапией.

Внедрение в практику

Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной РБ, в том числе подходы в лечении мультифокальной формы РБ внедрены в клиническую, педагогическую деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020), на XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» в рамках XII Съезда Общества офтальмологов России (Москва, 2020, 1-е место в постерной секции), на VII Всероссийской научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2020), на I объединенном Конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации - 2020» (Москва, 2020, лучший постерный доклад), на «Школе онкологов и радиологов» (Тула, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021), на 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии витреоретинальной хирургии» (Ростов-на-Дону, 2021), на Euretina Congress-2021, на конференции III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения» (Москва, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получено 3 патента РФ на изобретение и 1 патент РФ на полезную модель.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 55 рисунками и 22 таблицами. Список использованной литературы содержит 164 источника, из них 44 – отечественных и 120 – зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством д.м.н. Ярового А.А., а также под руководством д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Голанова А.В. Клиническая часть исследования выполнена на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии, заведующий отделом – д.м.н. Яровой А.А.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии. В исследование включено 146 глаз 136 пациентов с РБ. Работа носила ретроспективно-проспективный характер.

Из 136 пациентов с РБ мальчиков было 72 (53%), девочек – 64 (47%). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 26 месяцев (от 4 до 109 мес.). Монокулярная РБ наблюдалась у 35 пациентов, бинокулярная – у 101.

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM и ABC-классификации РБ было следующим: T1a стадия, группа А – 24 глаза; T1b, группа В – 55; T2a, группа С – 28; T2b, группа D – 39.

На первом этапе лечения до проведения БТ 85% пациентов (n=116) получали комбинированную системную ХТ (в объеме от 4 до 12 курсов) и локальную ХТ – СИАХТ (в объеме от 1 до 7 курсов) и интравитреальную ХТ (ИВХТ) (в объеме от 1 до 9 курсов), 8% пациентов (n=11) получали исключительно локальную ХТ и лишь в 7% случаев (n=9) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. ДЛТ предшествовала проведению БТ в 5% случаев (n=7).

Всего методом БТ было пролечено 206 опухолевых очагов. Высота опухолей составляла от 0,7 до 7,5 мм, медиана $2,6 \pm 1,1$ мм; протяженность основания очагов - от 2 до 12 мм, медиана $6 \pm 2,4$ мм.

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 и Sr-90+Y-90. С использованием рутениевых ОА пролечен 91 пациент (96 глаз), стронциевых ОА – 33 пациента (34 глаза), 12 пациентов (16 глаз) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА. Медиана срока наблюдения составила 55 месяцев (от 3 до 157 мес.).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от используемой технологии БТ:

- Контрольная группа (КГ) составила 30 пациентов (30 глаз – 30 опухолевых очагов), которым БТ проводилась по стандартной технологии;
- Основная группа (ОГ) составила 106 пациентов (116 глаз – 176 опухолевых очагов), которым БТ проводилась по оптимизированной органосохраняющей технологии.

Для проведения сравнительного анализа из основной группы были сформированы две статистически однородные подгруппы пациентов, пролеченные с использованием рутениевых и стронциевых ОА, а также с однополюсным и многополюсным применением метода БТ.

Многополюсное облучение было проведено 42 пациентам (46 глаз – 106 очагов) с мультифокальной формой РБ. Облучение проводилось в следующих вариантах: с двух полей – 36 глаз, с трех полей – 8 глаз, с четырех полей – 1 глаз, с

пяти полей – 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону – 15 пациентам (15 глаз).

Дозы β -облучения для рутениевых и стронциевых ОА подбирались эмпирически ввиду отсутствия литературных данных касательно относительной биологической эффективности данных изотопов. Соотношение вида ОА с параметрами очага и дозами облучения в основной и контрольной группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Соотношение вида ОА с параметрами очага и дозами облучения

ОГ/ КГ	Вид ОА/ Облученные очаги (n)	Медиана высоты очага, мм (Me \pm δ)	Медиана протяженности очага, мм (Me \pm δ)	Медиана апикальной дозы, Гр	Медиана склеральной дозы, Гр
ОГ	Ru-106+Rh-106 (n=123)	2,9 \pm 1,1	7,0 \pm 2,5	90	330
	Sr-90+Y-90 (n=53)	1,9 \pm 0,5	4,8 \pm 1,6	172	710
КГ	Ru-106+Rh-106 (n=25)	2,9 \pm 1,4	5,5 \pm 2,4	75	292
	Sr-90+Y-90 (n=5)	2,2 \pm 0,5	4,0 \pm 1,7	168	744

Методы обследования. Все пациенты до и после лечения проходили как общеклиническое и онкологическое, так и офтальмологическое обследование.

В обязательный перечень обследований входил осмотр переднего отрезка глаза, бинокулярная офтальмоскопия с широким зрачком в условиях медикаментозного сна, а также осмотр с последующим фотодокументированием снимков глазного дна на педиатрической широкоугольной ретинальной камере «RetCam III».

Контроль за состоянием пролеченных очагов РБ осуществляли через 1,5-2 месяца после проведения БТ, при достижении клинически полной регрессии опухоли – каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 6 месяцев на протяжении последующих 2-х лет, после – 1 раз в год.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd») и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft»). Рассчитывали медиану – Me , стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $Me \pm \sigma$. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, для проверки достоверности различий между средними рангами двух выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для расчета оптимальных параметров облучения, определения критериев риска развития постлучевых осложнений и критериев риска продолженного роста опухоли использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой, оценивающей качество модели. Чем выше площадь под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,9-1,0 – отличное качество; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Для определения уровня локального контроля над опухолью, общей выживаемости пациентов, оценки сохранности глаз по группам, выявления факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений использовали метод Каплана-Мейера, метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оптимизация хирургической техники

Несмотря на многолетнюю историю применения технологии БТ и отработанную методику операции подшивания ОА при внутриглазных опухолях, основным этапом которой является определение тени границ опухоли на склере путем трансиллюминации, существуют сложности в точной локализации ОА у пациентов с РБ. Последнее обусловлено беспигментным характером опухоли, не образующей тень на склере, что затрудняет маркировку ее границ и, как следствие, ограничивает использование трансиллюминации. Особые трудности возникают при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем полюсе глаза.

Для точной локализации ОА при отсутствии возможности определить тень

на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования был предложен способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна (патент РФ № 2734137), который осуществлялся следующим образом: под общей анестезией производили разрез конъюнктивы в квадранте локализации опухоли в 6 мм от лимба, слизистую оболочку отсепаровывали кзади. На две соседние прямые мышцы накладывали лигатуры (шелк 5-0). Далее определяли центр проекции очага на склере предварительно изогнутым по кривизне глазного яблока световодом калибром 23G. В случае периферического расположения опухолевого очага использовали метод обратной офтальмоскопии, при центральном расположении опухоли использовали контактные скошенные линзы и возможность изменения положения оптического блока операционного микроскопа Haag-Streit Surgical (Германия) под любым углом, имеющего три степени свободы. Далее торцом световода проводили склерокомпрессию в области найденного ранее центра проекции очага в течение 15 секунд до появления темной точки склерального вдавления. Затем осуществляли поворот глазного яблока за две прямые мышцы путем тракций за ранее наложенные лигатуры. Не позднее 60 секунд проводили маркировку красителем точки склерального вдавления, соответствующей центру проекции очага на склере. В качестве красителя использовали бриллиантовый зеленый либо генциановый фиолетовый. Далее проводили проверку найденного центра проекции очага изогнутым световодом путем определения на глазном дне характерного для данного красителя свечения. Заранее выбранный ОА фиксировали к склере в зоне маркировки двумя узловыми швами, проведенными через его кольца. После фиксации ОА к склере на конъюнктиву накладывали непрерывный обвивной шов (викрил 8-0).

Разработка вариантов проведения брахитерапии ретинобластомы

Мультифокальная форма РБ является вариантом наиболее тяжелого течения заболевания, что объясняется высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна нередко с двух сторон, возможностью метахронного поражения парного глаза.

В случае одновременного или последовательного появления опухолевых

очагов в разных отделах глазного дна было предложено облучение с нескольких полей: с двух, трех, четырех и пяти.

Возможными вариантами облучения с 2-х полей являлись одновременная фиксация двух ОА или последовательное перемещение одного ОА в смежную или контралатеральную зону. При этом выбор подхода - одновременное или последовательное подшивание ОА, зависел от расчета оптимальной дозы облучения, наличия подходящего вида и типа ОА, что, в свою очередь, определялось размерами опухолевых очагов и локализацией.

В случае локализации нескольких крупных опухолевых очагов в одном отделе глазного дна было предложено использовать одномоментное облучение с использованием одного ОА, что позволяло минимизировать лучевую нагрузку на здоровые ткани и добиться локального контроля над опухолью в короткие сроки.

При появлении множественных рецидивных очагов малого размера, в случае неэффективности других локальных методов лечения – КД и ТТТ, было предложено одномоментное облучение с использованием одного ОА, что позволяло добиться полной регрессии опухоли в короткие сроки, сократить время лечения за счет одномоментного облучения всех очагов в сравнении, например, с проведением ТТТ на каждый подобный очаг.

В случае преретинального расположения опухолевого очага стандартным подходом является применение ИВХТ. Как правило, требуется несколько интравитреальных инъекций, что зависит от размеров опухолевого очага и его химиорезистентности. В данной работе было предложено использование метода БТ для лечения подобного вида очагов.

Результаты брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по оптимизированной технологии

Результаты БТ оценивались согласно общепринятым типам регрессии РБ: I тип – полная регрессия опухоли с формированием кальцината, II тип – частичная регрессия опухоли без кальцината, III тип – частичная регрессия с формированием кальцината в толще опухоли, IV тип – полная регрессия опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца.

Варианты ответа РБ на проводимое лечение представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Варианты ответа опухоли на БТ

Полный локальный контроль	Достижение полной или частичной регрессии опухоли со стабилизацией процесса без потребности в дополнительном локальном лечении.
Неполный локальный контроль	Достижение частичной регрессии опухоли с потребностью в дополнительном локальном лечении.
Рецидив опухоли	Достижение полной регрессии опухоли с ее последующим повторным ростом в той же зоне.
Продолженный рост	Отсутствие локального контроля над опухолью с прогрессией в виде увеличения ее размеров и появления новых опухолевых очагов.

В результате БТ по оптимизированной органосохраняющей технологии полная регрессия опухоли была достигнута в 71% случаев (n=124), что соответствует I (n=18) и IV (n=106) типам.

Частичная регрессия опухоли была достигнута в 25% случаев (n=44), что соответствует II (n=16) и III (n=28) типам. При этом в 14% случаев (n=24) наблюдалась стабилизация процесса. В 11% случаев (n=20) наблюдался неполный локальный контроль, что потребовало проведения дополнительного лечения в виде повторной БТ (n=2), ТТТ (n=16) и КД (n=2). Показанием для выполнения дополнительного локального лечения стали наличие офтальмоскопических признаков высокой дифференцировки опухоли, обладающей радиорезистентностью (n=9) – малая доля кальцификации относительно общего объема опухоли, присутствие «кистоидных» полостей в толще очага, более выраженная прозрачность ткани и офтальмоскопических признаков активности опухоли (n=11), которые включали в себя увеличение опухолевой ткани в размерах по сравнению с данными предыдущих осмотров, появление новообразованной сосудистой сети на поверхности опухоли. Случаев некорректного положения ОА не выявлено.

Продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 3% случаев (n=6), что потребовало повторного проведения БТ (n=3), проведения БТ совместно с ГТТ и КД (n=2), удаления глазного яблока в связи с прогрессией опухоли (n=1).

В 1% случаев (n=2) наблюдался рецидив опухоли в сроки 4 и 6 месяцев после БТ, что потребовало проведения дополнительного сеанса ГТТ в 1-м случае и стереотаксической радиохирургии на установке «Гамма-нож» во 2-м случае.

Таким образом, полный локальный контроль над опухолью после проведения БТ по оптимизированной технологии был достигнут в 85% случаев, неполный локальный контроль в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1%.

Энуклеация была проведена в 9% случаев (n=10) по причине прогрессии опухоли (n=7) и развития геморрагических осложнений с невозможностью визуального контроля за состоянием опухолевых очагов (n=3). Единственные глаза были сохранены в 93% случаев (n=26).

Радиоиндуцированные осложнения наблюдались в различных комбинациях в 34% случаев (40 глаз). Каждый вид постлучевого осложнения представлен отдельно в таблице 3.

Медиана возникновения радиоиндуцированных осложнений после окончания лечения составила 5 месяцев (от 3 до 15 мес.). Осложнения, связанные с хирургической техникой подшивания ОА, не зарегистрированы.

Таблица 3 – Радиоиндуцированные осложнения

Вид осложнения	Количество глаз, n (%)
Оптическая нейропатия (папиллопатия)	28 (24%)
Частичный гемофтальм	19 (16%)
Непролиферативная ретинопатия	18 (16%)
Лучевая катаракта	10 (9%)
Экссудативная отслойка сетчатки	7 (6%)
Тотальный гемофтальм	2 (2%)

Пролиферативная ретинопатия	1 (1%)
Вторичная глаукома	1 (1%)

В 92,5% случаев (n=37) осложнения были ассоциированы с использованием рутениевых ОА и лишь в 7,5% случаев (n=3) со стронциевыми. При проведении многофакторного анализа рисков развития радиоиндуцированных осложнений при БТ с Ru-106 методом Каплана-Мейера было показано, что высота более 2,5 мм (p=0,0005) и протяженность очага более 7,3 мм (p<0,0001), склеральная доза облучения более 626 Гр (p=0,0002), а также центральная локализация опухоли – вблизи макулярной зоны (МЗ) и диска зрительного нерва (ДЗН) (p<0,0001) достоверно влияют на их развитие.

Дополнительно методом Каплана-Мейера было достоверно показано, что больший диаметр рутениевого ОА (p=0,0006), а также срок проведения БТ после СИАХТ, составляющий ≤ 3 месяцам (p=0,0003), коррелируют с более высоким риском развития постлучевых осложнений.

Расчет оптимальных параметров облучения

Расчет оптимальных апикальной и склеральной доз облучения для рутениевых и стронциевых ОА, то есть обладающих достаточной эффективностью и наименьшей лучевой нагрузкой, был произведен с помощью ROC-анализа.

В качестве показателя эффективности учитывалось достижение клинически полной регрессии опухоли, зависимыми переменными являлись дозные нагрузки на вершину опухолевого очага и на склеру.

Индекс Юдена для рутениевых ОА при учете дозных нагрузок на вершину опухолевого очага составил 85 Гр (площадь под кривой 0,951, чувствительность 97,4%, специфичность 83,3%, p <0,001), на склеру 323 Гр (площадь под кривой 0,891, чувствительность 76,7%, специфичность 89,5%, p <0,001); для стронциевых ОА соответствующие показатели составили 158 Гр на вершину опухоли (площадь под кривой 0,954, чувствительность 89,3%, специфичность 93,7%, p <0,001) и 662 Гр на склеру (площадь под кривой 0,854, чувствительность 81,2%, специфичность 83,3%, p <0,001).

Таким образом, были найдены оптимальные параметры облучения для рутениевых и стронциевых ОА, рассчитанные с учетом средних параметров опухолевого очага (таблица 4).

Таблица 4 – Оптимальные параметры облучения РБ для изотопов Ru-106 и Sr-90

Изотоп	Апикальная доза, Гр	Склеральная доза, Гр	Высота опухоли, мм (Me±δ)	Протяженность опухоли, мм (Me±δ)
Ru-106/Rh-106	85	323	3,1±0,3	6,5±1,9
Sr-90/Y-90	158	662	2,0±0,3	4,8±1,6

Примечание: p < 0.001

Сравнительный анализ результатов брахитерапии интраокулярной ретинобластомы с изотопами Ru-106 и Sr-90

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90 были сформированы две независимые группы, которые были статистически однородными по возрасту пациентов на момент проведения лечения, высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации (центральной – вблизи ДЗН и МЗ, либо периферической), срокам наблюдения и проведения СИАХТ до БТ.

В результате стандартизации группа БТ с Ru-106 составила 38 пациентов (38 глаз), а группа БТ со Sr-90 – 29 пациентов (29 глаз). В группу БТ с Ru-106 вошло 17 девочек и 21 мальчик в возрасте от 4 до 65 месяцев (медиана возраста – 26,5 мес.), а в группу БТ со Sr-90 – 16 девочек и 13 мальчиков в возрасте от 4 до 44 месяцев (медиана возраста – 18,3 мес.).

В группе БТ с Ru-106 полная регрессия опухоли была достигнута в 65,5% случаев (n=25), частичная регрессия – в 31,5% (n=12), продолженный рост – в 3% (n=1); в группе БТ со Sr-90 полная регрессия опухоли – в 69% (n=20), частичная регрессия – в 31% (n=9), продолженный рост опухоли не наблюдался. Локальный контроль над опухолью при использовании рутениевых ОА составил 97%, а при использовании стронциевых ОА – 100%, что не имело статистически значимых различий (p=0,67 по критерию χ^2).

При оценке типов регрессии опухоли в группах сравнительного анализа

статистически значимых различий не выявлено ($p=0,249$ по точному критерию Фишера): в группе БТ с Ru-106 I тип регрессии наблюдался в 11% ($n=4$), II – 5% ($n=2$), III – 13% ($n=5$), IV – 68% ($n=26$); в группе БТ со Sr-90 I тип регрессии составил 3% ($n=1$), II – 7% ($n=2$), IV – 90% ($n=26$), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался.

Статистические различия по количеству осложнений между группами были значимыми ($p=0,008$ по точному критерию Фишера): в группе БТ со Sr-90 осложнений выявлено не было, в группе БТ с Ru-106 постлучевые осложнения зарегистрированы в 21% ($n=8$).

Достоверных различий в сохранности глаз при сравнительном анализе в каждой их групп не выявлено ($p=1,0$ по точному критерию Фишера): в группе БТ с Ru-106 энуклеация была проведена в 2 случаях по причине продолженного роста ($n=1$) и отдаленной прогрессии опухоли через 12 месяцев после достижения клинически полной регрессии ($n=1$), в группе БТ со Sr-90 энуклеация была проведена по причине прогрессии опухоли через 5 месяцев после достижения полной регрессии ($n=1$).

Сравнительный анализ результатов многопольной брахитерапии у пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы

Для проведения сравнительного анализа группы были стандартизированы по высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации, возрасту пациентов на момент проведения лечения, срокам наблюдения, предшествующей СИАХТ и видам используемых для облучения ОА.

В результате стандартизации группа многопольной БТ составила 33 пациента (35 глаз – 78 опухолевых очагов), а группа однопольной БТ - 60 пациентов (60 глаз – 60 опухолевых очагов).

В группе многопольной БТ полная регрессия опухоли была достигнута в 68% случаев ($n=53$), частичная регрессия – в 26% ($n=20$), продолженный рост – в 6% ($n=5$); в группе однопольной БТ полная регрессия опухоли наблюдалась в 70% ($n=42$), частичная регрессия – в 30% ($n=18$), продолженный рост опухоли не зарегистрирован.

Локальный контроль над опухолью при облучении с одного поля составил 100% в сравнении с облучением с нескольких полей, где локальный контроль был достигнут в 94% случаев, что не имело статистически значимых различий ($p=0,128$ по критерию χ^2).

В результате оценки типов регрессии опухоли статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,126$ по критерию χ^2): в группе многопольной БТ I тип регрессии наблюдался в 12% ($n=9$), II – 4% ($n=3$), III – 15% ($n=12$), IV – 63% ($n=49$); в группе однопольной БТ I тип регрессии составил 7% ($n=4$), II – 5% ($n=3$), III – 18% ($n=11$), IV – 70% ($n=42$), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался.

Дополнительно было показано, что в группе многопольной БТ постлучевые осложнения встречались статистически достоверно чаще (46%, $n=16$), чем в группе однопольной БТ (23%, $n=14$) ($p=0,02$ по критерию χ^2). При этом статистически достоверной разницы в сроке возникновения постлучевых осложнений после окончания лечения в группах сравнения не было: 4,7 мес. в группе многопольной БТ и 4,25 мес. в группе однопольной БТ ($p=0,356$, U-тест).

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп статистически значимые различия не выявлены ($p=0,16$ по точному критерию Фишера): в группе многопольной БТ было удалено 6 глаз по причине прогрессии опухоли ($n=4$) и развития осложнений с невозможностью визуального контроля за состоянием опухоли ($n=2$); в группе однопольной БТ энуклеация была проведена у 4 пациентов по причине прогрессии опухоли ($n=3$) и развития осложнений ($n=1$).

Сравнительный анализ результатов брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ по стандартной и оптимизированной технологии были сформированы две независимые группы – основная и контрольная. Группы были стандартизированы по возрасту пациентов на момент проведения лечения, высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации (центральной – вблизи ДЗН и МЗ, либо периферической), срокам наблюдения и проведения СИАХТ до БТ.

В результате стандартизации ОГ пациентов, пролеченных по оптимизированной технологии, составила 64 пациента (64 глаза), а КГ пациентов, пролеченных по стандартной технологии, 30 пациентов (30 глаз). В ОГ вошло 33 мальчика и 31 девочка в возрасте от 4 до 109 месяцев (медиана возраста – 24,4 мес.), в КГ – 12 девочек и 18 мальчиков в возрасте от 4 до 62 месяцев (медиана возраста – 24,5 мес.).

В ОГ полная регрессия опухоли была достигнута в 75% случаев (n=48), частичная регрессия – в 25% (n=16), продолженный рост опухоли не наблюдался; в КГ полная регрессия опухоли – в 10% (n=3), частичная регрессия – в 70% (n=21), продолженный рост – в 20% (n=6). Локальный контроль над опухолью при проведении БТ по оптимизированной технологии составил 100%, в то время как при использовании стандартной технологии – 80%, что имело статистически значимые различия ($p < 0,0001$ по критерию χ^2).

Дополнительно оценивался фактор некорректного положения ОА, который играет важную роль в достижении локального контроля над опухолью. Частичная регрессия опухоли в КГ по причине некорректного положения ОА наблюдалась в 33% (n=10), в ОГ подобных случаев не наблюдалось, что имело статистически значимые различия ($p < 0,0001$ по критерию χ^2).

При оценке сроков и типов регрессии опухоли в группах сравнительного анализа так же были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$ по критерию χ^2): в ОГ I тип регрессии наблюдался в 11% (n=7), II - 6% (n=4), III - 16% (n=10) и IV - 67% (n=43); в КГ I тип регрессии составил 13% (n=4), II - 13% (n=4), III - 4% (n=1) и IV - 50% (n=15). Медиана срока регрессии опухоли в ОГ составила 4,3 мес., в КГ – 6,6 мес. ($p=0,017$, U-тест).

В ОГ постлучевые осложнения наблюдались в 17% (n=11), в КГ – в 40% (n=12), что имело статистически значимые различия ($p=0,017$ по критерию χ^2).

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп выявлены статистически достоверные различия ($p=0,03$ по точному критерию Фишера): в КГ энуклеация была выполнена в 5 случаях, в ОГ энуклеация была проведена в 2 случаях по причине отдаленной прогрессии опухоли.

ВЫВОДЫ

1. БТ интраокулярной РБ, выполненная по стандартной технологии, позволила достичь полного локального контроля над опухолью в 27% случаев, неполного локального контроля в 53%, что достоверно было связано с некорректным положением ОА, продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20% и был достоверно обусловлен низкими апикальными дозами для Ru-106, составляющими <58 Гр.
2. Оптимизирован хирургический этап органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ, включающий способ точной локализации ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования, хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, новую модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера.
3. Разработаны варианты проведения БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной органосохраняющей технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, включающие облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контрлатеральную зону, одновременное облучение нескольких крупных очагов и множественных очагов малого размера.
4. Оптимизированная органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ позволила достичь полного локального контроля над опухолью в 85% случаев, неполного локального контроля в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1%, сохранить глаза удалось в 91%. Постлучевые осложнения наблюдались в 34% случаев, факторами риска развития которых при БТ РБ с Ru-106 статистически достоверно значимыми стали высота более 2,5 мм и протяженность опухолевого очага более 7,3 мм, центральная локализация, склеральная доза облучения более 626 Гр, размер используемого ОА и сроки проведения лечения после СИАХТ ≤ 3 месяцам. На основании полученных результатов рассчитаны оптимальные параметры БТ интраокулярной РБ, которые

составили для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА – 158 Гр на вершину и 662 Гр на склеру.

5. Сравнительный анализ результатов БТ интраокулярной РБ показал, что применение стронциевых ОА в отличие от рутениевых позволяет достоверно минимизировать риск развития постлучевых осложнений при одинаково высоких показателях эффективности проводимого лечения обоими изотопами, составляющих 100% и 97% соответственно. Разработанные варианты многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ в сравнении с однопольной БТ позволяют достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью, который составляет 94%, при закономерно большем числе постлучевых осложнений, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения, составляющую 83%.

6. Оптимизированная органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ в сравнении со стандартной технологией позволяет достоверно повысить локальный контроль над опухолью до 100%, в том числе за счет ликвидации фактора некорректного положения ОА и рассчитанных оптимальных параметров облучения, сократить сроки регрессии опухоли до 4,3 месяцев, снизить долю радиоиндуцированных осложнений до 17% и повысить показатель сохранности глаз до 97%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение рутениевых и стронциевых ОА возможно для облучения как первичных опухолей, так и после системного и/или локального ХТ лечения, допустимым является наличие локальных витреальных опухолевых отсеков в проекции очага.

2. В случае центрального расположения (вблизи МЗ и ДЗН) очага РБ, высота которого составляет менее 3 мм, предпочтение следует отдать стронциевым ОА с целью минимизации риска развития постлучевых осложнений, при периферическом расположении возможно применение как рутениевых, так и стронциевых ОА с одинаково высокой эффективностью.

3. При проведении операции подшивания ОА целесообразно применять оптимизированную технологию и разработанный инструментарий с целью снижения риска некорректного положения ОА.
4. В случае использования рутениевых ОА целесообразно отдавать предпочтение ОА меньшего диаметра с целью минимизации риска развития радиоиндуцированных осложнений.
5. При расчёте апикальных и склеральных доз облучения целесообразно руководствоваться предложенными параметрами, которые составляют для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА - 158 Гр на вершину и 662 Гр на склеру.
6. При наличии мультифокального поражения сетчатки целесообразно применять предложенные подходы БТ: облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контралатеральную зону. При этом следует учитывать, что риск развития постлучевых осложнений возрастает с кратностью облучений и зависит от полученной тканями суммарной склеральной дозы, которая в случае использования рутениевых ОА не должна превышать 626 Гр.
7. При проведении пациенту многокомпонентного лечения, включающего использование СИАХТ, следует воздержаться от последующего проведения БТ в течение 3 месяцев. При невозможности соблюдения указанного срока и необходимости в проведении БТ целесообразно отдать предпочтение стронциевым ОА с целью минимизации риска развития постлучевых осложнений.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. **Котова Е.С.**, Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. Многопольная брахитерапия мультифокальной ретинобластомы // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №. 4. – С. 481-488.
2. **Котова Е.С.**, Яровой А.А., Володин Д.П., Котельникова, А.В. Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы)//Российский журнал детской гематологии и онкологии.–2021.–№.1.–С. 50-56.
3. Яровой А.А., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Володин Д.П., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 2. – С. 5-12.
4. Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Костюченко В.В., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Поляков В.Г. Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» при интраокулярной ретинобластоме: результаты пяти лет применения//Офтальмохирургия. – 2021. – №. 1. – С. 46-56.
5. Яровой А.А., Яровая В.А., Володин Д.П., Котельникова А.В., **Котова Е.С.**, Городецкая Ю.Б. Псевдоретинобластомы: спектр патологии и частота в различных возрастных группах. Анализ 14-летнего опыта // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 2. – С. 9-14.
6. Володин Д.П., **Котова Е.С.**, Чочаева А.М., Котельникова А.В., Яровой А.А. Транспупиллярная лазерная термотерапия ретинобластомы (обзор литературы) // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 3. – С. 54-60.
7. Яровой А.А., Яровая В.А., Осокин И.Г., **Котова Е.С.**, Володин Д.П. Результаты хирургии катаракты у детей с ретинобластомой // Офтальмохирургия. – 2021. – №. 3. – С. 65-70.
8. Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровой А.А., Яровая В.А., **Котова Е.С.** и др. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – №. 4.– С.15-34.
9. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Котельникова А.В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой // Российская детская офтальмология. – 2020. – №. 2. – С. 20-25.
10. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котельникова А.В., **Котова Е.С.** Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы // Российская детская офтальмология. – 2020. – №. 2. – С. 26-30.
11. Володин Д.П., Котельникова А.В., **Котова Е.С.**, Яровой А.А. Дифференциальная диагностика ретинобластомы и симулирующих состояний (псевдоретинобластом) // Российская детская офтальмология. – 2020. – № 4. – С. 53-60.

12. Яровой А.А., **Котова Е.С.**, Котельникова А.В., Яровая В.А. Дифференциальная диагностика ретинита Коатса и ретинобластомы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – №. 4 (88). – С. 44-47.

13. Котельникова А.В., **Котова Е.С.**, Володин Д.П., Яровой А.А. Первичное эндопротезирование орбиты при энуклеации по поводу ретинобластомы: литературный обзор // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – №. 3-S1. – С. 145-146.

Прочие публикации

14. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Kotova E.** et al. Global Retinoblastoma Treatment Outcomes: Association with National Income Level // Ophthalmology. 2021. May;128(5):740-753.

15. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Kotova E.** et al. Retinoblastoma seeds: impact on American Joint Committee on Cancer clinical staging // Br J Ophthalmol. 2021. Aug; 0; 1-6.

16. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Kotova E.** et al. A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Metastasis-Associated Mortality // Ophthalmology. 2020. Dec;127(12):1719-1732.

17. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Kotova E.** et al. A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage // Ophthalmology. 2020. Dec;127(12):1733-1746.

Патенты РФ по теме диссертации

1. Патент №2734137, МПК А61F 9/007. Способ определения положения офтальмоаппликатора при брахитерапии новообразований глазного дна / Яровой А.А., **Котова Е.С.**, Логинов Р.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – № 2020107431; заявл. 19.02.2020; опубл. 13.10.2020. – Бюл. № 29.

2. Патент № 2750968, МПК А61F 9/007. Устройство для определения проекции новообразования глазного дна на склеру / Яровой А.А., Городецкая Ю.Б., **Котова Е.С.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – №2020135405; заявл. 28.10.2020; опубл. 07.07.2021. – Бюл. № 19.

3. Патент № 2754519, МПК А61F 9/00. Коллимирующее устройство при брахитерапии внутриглазных образований / Яровой А.А., Городецкая Ю.Б., **Котова Е.С.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – №2021104883; заявл. 26.02.2021; опубл. 02.09.2021. – Бюл. № 25.

4. Патент на полезную модель № 205697, МПК А61F 9/00. Офтальмоаппликатор для брахитерапии внутриглазных образований периферической локализации / Яровой А.А., Городецкая Ю.Б., **Котова Е.С.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – № 2021109038; заявл. 02.04.2021; опубл. 29.07.2021. – Бюл. № 22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<p>БТ – брахитерапия</p> <p>ДЗН – диск зрительного нерва</p> <p>ДЛТ – дистанционная лучевая терапия</p> <p>ИВХТ – интравитреальная химиотерапия</p> <p>КГ – контрольная группа</p> <p>КД – криодеструкция</p> <p>ТТТ – транспупиллярная термотерапия</p>	<p>МЗ – макулярная зона</p> <p>ОА – офтальмоаппликатор</p> <p>ОГ – основная группа</p> <p>РБ – ретинобластома</p> <p>СИАХТ – селективная интраартериальная химиотерапия</p> <p>ХТ – химиотерапия</p>
---	--

Биографические данные

Котова Елена Сергеевна, 1994 года рождения, в 2016 году окончила ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». С 2016 по 2018 гг. проходила обучение в клинической ординатуре на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Офтальмология». С 2019 по 2022 гг. проходила обучение в очной аспирантуре на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и выполняла научные исследования по теме диссертационной работы в отделе офтальмоонкологии и радиологии.

Победитель (I место в постерной секции) XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» в рамках XII Съезда Общества офтальмологов России (Москва, 2020). Победитель в номинации лучший постерный доклад I объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации - 2020» (Москва, 2020).

Автор и соавтор 17 печатных работ, из них 13 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, 3 патентов РФ на изобретение и 1 патента РФ на полезную модель.