

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

Объект авторского права

УДК 617.723-006.81-089-036.8:615.849.5 (043.5)

ЖЕРКО
Ирина Юрьевна

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ МЕЛАНОМЫ
ХОРИОИДЕИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Минск 2023

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

Научный руководитель: **Науменко Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Пархоменко Лариса Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Яровой Андрей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится «31» января 2024 г. в 14⁰⁰ ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, аг. Лесной, E-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

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

Автореферат разослан «8» декабря 2023 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее распространенной внутриглазной опухолью взрослых. Частота встречаемости в разных странах составляет от 2 до 11 на 1000000 населения [Krantz V. A. et al., 2017]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, МХ является неизлечимым заболеванием в случае развития отдаленных метастазов. Медиана выживаемости пациентов после системного прогрессирования не превышает 13 месяцев [Kaliki S. et al., 2017]. Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) предпочтительным является включение данной группы пациентов в клинические исследования.

Риск метастазирования МХ обусловлен ее биологическими особенностями [Huerta C. et al., 2001]. Различные клинические, гистологические, цитогенетические, генетические характеристики, согласно данными литературы, могут иметь прогностическое значение и использоваться для выявления пациентов группы высокого риска [Hawkins B. S. et al., 2004; Singh A. D. et al., 2011]. Обнаружение факторов неблагоприятного прогноза меняет тактику в отношении динамического наблюдения и может явиться основанием для проведения адъювантной терапии [Hawkins B. S. et al., 2004]. В связи с этим в клинической практике важно иметь надежные факторы прогноза для стратификации групп риска.

Collaborative Ocular Melanoma Treatment Study (COMS) продемонстрировало, что показатели выживаемости не различаются в случае применения орнаноуносящих и органосохраняющих методов лечения МХ [Hawkins B. S. et al., 2004]. В связи с этим продолжается разработка новых подходов к лечению, позволяющих сохранять не только глазное яблоко, но и зрительные функции [Yang J. et al., 2017].

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ), изначально разработанная для лечения внутричерепных образований, показала обнадеживающие с точки зрения локального контроля результаты в лечении внутриглазных и орбитальных новообразований [Modorati G. et al., 2009]. Основным преимуществом применения СРХ является потенциальная возможность сохранения зрения после лечения без ухудшения показателей выживаемости [Kang D. W. et al., 2012], а также возможность применения в случаях, когда брахитерапия противопоказана [Gigliotti C. R. et al., 2018].

Значения предписанных краевых доз различаются в публикациях и варьируют от 20 до 80 Гр с тенденцией к деэскалации в более поздних источниках. Снижение дозовых нагрузок позволяет сократить число побочных эффектов, однако частота постлучевых осложнений все еще остается высокой

(55–80% по данным литературы) [Mueller A. J. et al., 2000; Simonová G. et al., 2002]. В связи с этим существует необходимость в разработке четких критериев отбора пациентов для проведения СРХ. Тем не менее практически отсутствуют исследования, направленные на установление зависимости частоты и интенсивности побочных эффектов СРХ от начальных характеристик МХ и дозовых параметров радиохирургии.

Активное внедрение радиохирургии для лечения МХ в Республике Беларусь позволит увеличить частоту сохранения глазного яблока и повысить качество жизни пациентов, страдающих данным заболеванием. Разработка методов профилактики и лечения постлучевых осложнений позволит повысить эффективность использования метода. Исследование эффективности СРХ в лечении МХ является актуальным не только для Республики Беларусь, но и в мировом контексте, так как до настоящего времени количество накопленной информации по проблеме остается небольшим.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках научно-исследовательских работ:

- «Изучение влияния морфофункциональных характеристик иммунологического микроокружения увеальной меланомы на исходы заболевания», номер госрегистрации 20220321 от 17.03.2022, 2022–2024 гг. (Государственная программа научных исследований на 2021–2025 годы «Трансляционная медицина», подпрограмма «Фундаментальные аспекты медицинской науки»);
- «Разработать метод проведения стереотаксической однофракционной лучевой терапии меланомы сосудистой оболочки глаза и меры профилактики постлучевых осложнений», номер госрегистрации 20220786 от 16.05.2022, 2022 г. (инициативная НИР).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность органосохраняющего лечения пациентов с меланомой хориоидеи путем использования стереотаксической радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож».

Задачи исследования:

1) Разработать модифицированный метод радиохирургического лечения меланомы хориоидеи сT1-4N0M0 с деэскалацией дозы в зависимости от локализации опухоли относительно критических структур глаза и оценить его эффективность по показателям кумулятивной инцидентности местных рецидивов, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и скорректированной выживаемости (СВ).

2) В проспективном исследовании оценить непосредственные результаты применения разработанного метода (структуру и частоту развития лучевых осложнений) и определить факторы, ассоциированные с риском развития вторичной глаукомы.

3) В сравнительном аспекте изучить эффективность и частоту осложнений в группах радиохирургического лечения и стандартной брахитерапии.

4) В ретроспективном исследовании определить факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения метастатической меланомы хориоидеи.

5) В ретроспективном исследовании оценить выживаемость пациентов с меланомой хориоидеи, подвергнутых энуклеации глазного яблока, в зависимости от морфологических характеристик опухоли.

Объект исследования: пациенты, которые в период с 2006 по 2022 год проходили лечение по поводу первичной и метастатической меланомы хориоидеи в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Предмет исследования: непосредственные и отдаленные результаты стереотаксической радиохирургии и морфологические особенности меланомы хориоидеи.

Научная новизна

1) Разработан модифицированный метод радиохирургического лечения МХ с деэскалацией дозы в зависимости от локализации опухоли относительно критических структур глаза, в том числе при невозможности применения альтернативного метода органосохраняющего лечения.

2) Впервые на основании изучения частоты и структуры осложнений радиохирургического лечения МХ выявлены прогностические факторы развития вторичной глаукомы.

3) При сравнении результатов применения СРХ и БТ для лечения первичной МХ выявлено преимущество в использовании СРХ в подгруппе опухолей с распространенностью сТ3N0M0 по критерию безрецидивной выживаемости (БРВ).

4) Впервые выявлено статистически значимое снижение риска смерти от метастатической МХ при применении локальных методов лечения метастазов в печени.

5) Впервые с помощью иммуногистохимического метода изучена связь характеристик опухолевого инфильтрата первичной МХ и показателей выживаемости.

Положения, выносимые на защиту

1) Применение модифицированного метода СРХ с деэскалацией дозы в зависимости от локализации опухоли относительно критических структур глаза для лечения МХ сТ1-4N0M0 позволяет достичь локального контроля опухоли в 96,7% случаев (медиана наблюдения – 20 месяцев) при показателях двухлетней ВБП и СВ $82,4 \pm 7,3\%$ и $88,5 \pm 6,3\%$ соответственно и уровне сохранения глазного яблока 88,5%.

2) По данным многофакторного регрессионного анализа развитие вторичной глаукомы после СРХ МХ статистически значимо ассоциировано с показателями опухолевого объема ($p_{\text{Cox}} = 0,035$) и толщиной опухоли ($p_{\text{Cox}} = 0,02$). При объеме опухоли, равном или превышающем 838 мм^3 осложнение развивается в 47,9% случаев, при толщине опухоли, равной или превышающей 7,6 мм, – в 36,5% случаев ($p < 0,05$).

3) Использование СРХ для лечения первичной МХ распространенностью сТ3N0M0 (со средней толщиной $6,6 \pm 2,1$ мм и базальным диаметром $12,2 \pm 3,3$ мм) позволяет повысить уровень локального контроля на 55% по сравнению с БТ ($p_{\text{log-rank}} = 0,006$) при отсутствии различий в показателях уровня сохранения глазного яблока ($72,2 \pm 10,8\%$ и $75,0 \pm 9,7\%$ после СРХ и БТ соответственно, $p_{\text{log-rank}} = 0,496$), а также в показателях двухлетней ВБП и СВ ($p_{\text{log-rank}} > 0,1$) за период наблюдения в 2 года.

4) Многофакторным регрессионным анализом выявлено, что риск смерти от метастатической МХ статистически значимо снижается в случае применения локальных методов лечения метастазов в печени (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04–0,8, $p_{\text{Cox}} = 0,03$). Медиана СВ пациентов с изолированным локализованным

поражением печени, получавших локальную терапию, составила 26,0 месяцев (5-летняя выживаемость $30,0 \pm 14,5\%$) против 11,0 месяцев (5-летняя выживаемость $6,1 \pm 4,1\%$) после системной терапии без локального воздействия ($p_{\log\text{-rank}} = 0,02$).

5) Независимыми факторами, ассоциированными с показателями выживаемости пациентов с МХ по данным многофакторного регрессионного анализа, являются соотношение количества CD3- и CD68-позитивных клеток и категория pT. В случае соотношения $CD3/CD68 > 1$ риск прогрессирования заболевания увеличивается в 3,7 раза ($p_{\text{Cox}} = 0,012$), риск смерти от меланомы хориоидеи – в 2 раза ($p_{\text{Cox}} = 0,01$). При этом наличие комбинации факторов $CD3/CD68 > 1$ и pT3-4 статистически значимо ухудшает прогноз в отношении ВП пациентов с МХ. При наличии обоих факторов риска медиана ВП составляет 68 месяцев, в случае наличия только одного или отсутствия факторов риска медиана ВП не достигнута ($p_{\text{Cox}} = 0,04$).

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования состоял в следующем:

- обоснование темы исследования совместно с руководителем работы, участие в составлении исследовательских протоколов;
- выполнение патентно-информационного поиска и аналитического обзора литературы по проблеме исследования;
- определение цели и задач исследования;
- участие в разработке планов лучевой терапии и курация пациентов, получавших СРХ;
- обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов, страдающих МХ и проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова;
- осуществление динамического наблюдения за пациентами;
- статистическая обработка материала, оформление результатов исследования;
- подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях;
- участие в подготовке инструкции по применению;
- оформление диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод проведения однофракционной стереотаксической лучевой терапии меланомы

сосудистой оболочки глаза», а также рационализаторское предложение «Метод депигментации меланинсодержащих тканей глаза». Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1–А, 2–А, 4–А, 5–А, 6–А, 7–А, 8–А, 9–А, 10–А, 11–А, 12–А, 13–А, 14–А, 15–А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях:

- 1) Научная сессия БГМУ 2020, 29.01.2020, Минск, Беларусь;
- 2) Научная сессия БГМУ 2021, 27.01.2021, Минск, Беларусь;
- 3) XIV Республиканская конференция с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», 10–11.12.2021, Минск, Беларусь;
- 4) Конференция с международным участием «Онкоофтальмология Update», 23–24.09.2021, Минск, Беларусь;
- 5) XV Республиканская конференция с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», 09–10.12.2022, Минск, Беларусь;
- 6) XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27–29.04.2022, Казахстан;
- 7) Конгресс немецкого общества офтальмологов DOG-2022, 29.09–02.10.2022, Берлин, Германия;
- 8) XXVI Российский онкологический конгресс 15–17.11.2022, Москва, Российская Федерация;
- 9) Офтальмологический форум памяти Олега Синявского, 16.09.2022, Санкт-Петербург, Российская Федерация;
- 10) Научная сессия БГМУ 2023, 26.01.2023, Минск, Беларусь;
- 11) Конгресс Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) по саркомам и редким опухолям 2023, 20–22.03.2023, Лугано, Швейцария;
- 12) XIV Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2023», 7–8.04.2023, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Разработанный метод лечения внедрен в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ: 8 статей в рецензируемых журналах, 7 тезисов докладов научных конференций, одна

инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Всего имеется 8 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем опубликованных статей – 6,2 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 97 страницах и состоит из введения; общей характеристики работы; обзора литературы; материала и методов исследования; результатов собственных исследований, изложенных в пяти главах; заключения и списка использованных источников, включающего 207 литературных источников, 16 публикаций соискателя. Работа содержит 22 таблицы, иллюстрирована 19 рисунками.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили данные о 293 пациентах, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2006–2022 гг. было проведено лечение по поводу МХ. Из указанного числа 92 пациента были включены в ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения метастатической МХ. Анализ взаимосвязи морфологических характеристик первичной опухоли и показателей выживаемости пациентов с МХ был проведен в рамках ретроспективного исследования медицинской документации, данных канцеррегистра и биопсийного материала 74 пациентов.

В рамках проспективного исследования проведена разработка и изучение непосредственных результатов применения метода СРХ у пациентов с первичной МХ. В когорту вошли 127 пациентов, из числа которых 66 были включены в проспективное нерандомизированное исследование, из которых 5 – в валидационную группу. Группу исторического контроля составил 61 пациент с сопоставимыми размерами первичной опухоли, которым была проведена брахитерапия по стандартной методике.

СРХ проводилась на гамма-терапевтической установке «Гамма-нож» модели Perfexion (Elekta, Sweden). Оконтуривание мишени осуществлялось по данным всех полученных МР-изображений с отступами в области основания опухоли 1,5–2 мм. При планировании радиохирургии учитывались

рекомендуемые толерантные дозы на критические органы (хрусталик ≤ 10 Гр, зрительный нерв ≤ 10 Гр, роговица ≤ 15 Гр, цилиарное тело ≤ 15 Гр). Непосредственный эффект лечения оценивался как положительный (достижение локального контроля) во всех случаях, кроме усиления кровотока по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования, увеличения размеров опухоли более чем на 20% от ранее определяемого очага поражения по данным МРТ.

Проводился сравнительный анализ показателей БРВ, СВ, ВБП и частоты осложнений у пациентов с МХ после проведения БТ и СРХ.

В исследование по изучению результатов лечения метастатической МХ включались пациенты вне зависимости от метода лечения первичной опухоли. Критериями исключения были метастатическое поражение головного мозга, множественное билобарное поражение печени. Специальные методы лечения метастатической МХ включали химиотерапию, иммунотерапию интерлейкином-2. Терапия метастазов в печени включала химиоэмболизацию печеночной артерии, хирургическое удаление очагов поражения.

В исследование взаимосвязи морфологических характеристик первичной МХ и показателей ВБП и СВ пациенты включались по следующим критериям: энуклеация как единственный метод лечения, доступность медицинской документации и пригодного для дальнейшего изучения биопсийного материала. Пациенты исключались при наличии первично множественного метахронного или синхронного заболевания, в случае применения комплексного или комбинированного методов лечения первичной опухоли.

Оценивались следующие характеристики опухоли: интенсивность пигментации, гистологический тип, наличие и распространенность некроза, наличие инвазии в зрительный нерв, склеру, ресничное тело, категория рТ, паттерн сосудистого русла в опухоли, количество CD68- и CD3-позитивных клеток, паттерн расположения клеток иммунного инфильтрата относительно сосудов и опухолевых клеток, соотношение CD3- и CD68-позитивных клеток.

В исследовании был принят уровень значимости $p = 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V.10. и SPSS v.16.

Анализ непосредственных результатов лечения меланомы хориоидеи с использованием стереотаксической радиохирургии

Медиана предписанной дозы на край опухоли по 50% изодозе составила 30 Гр, максимальное значение – 35 Гр, минимальное – 23 Гр. За период наблюдения (медиана наблюдения – 20 месяцев, максимальный срок наблюдения – 39 месяцев) было зарегистрировано 2 случая (3,3%) потери локального контроля.

В общей когорте было зарегистрировано статистически значимое уменьшение толщины опухоли ($6,6 \pm 2,1$ до лечения, $5,3 \pm 2,1$ через 12 месяцев после лечения, $p = 0,001$), стабилизация размеров опухолевого основания ($12,3 \pm 3,3$ до лечения, $11,4 \pm 2,5$ через 12 месяцев после лечения, $p = 0,355$), уменьшение объема опухоли по данным МРТ с контрастным усилением ($635,2 \pm 328,3$ мм³ до лечения, $376,0 \pm 267,6$ через 15 месяцев после лечения, $p = 0,001$).

После проведения СРХ за период наблюдения глазное яблоко удалось сохранить в 88,5% случаев (54 пациентам). В большинстве случаев (6 пациентов, 9,8%) энуклеация была выполнена по поводу вторичной глаукомы пациентам с категорией cT3-4N0M0, одному пациенту (1,7%) глазное яблоко удалялось в связи с потерей локального контроля. Системное прогрессирование было зарегистрировано в 5 (8,2%) случаях в сроки 12, 15, 19, 21 и 22 месяца от установки диагноза. Показатель годичной ВБП составил $97,2 \pm 2,7\%$, двухлетней – $82,4 \pm 7,3\%$. Показатель годичной СВ составил 100%, двухлетней – $88,5 \pm 6,3\%$.

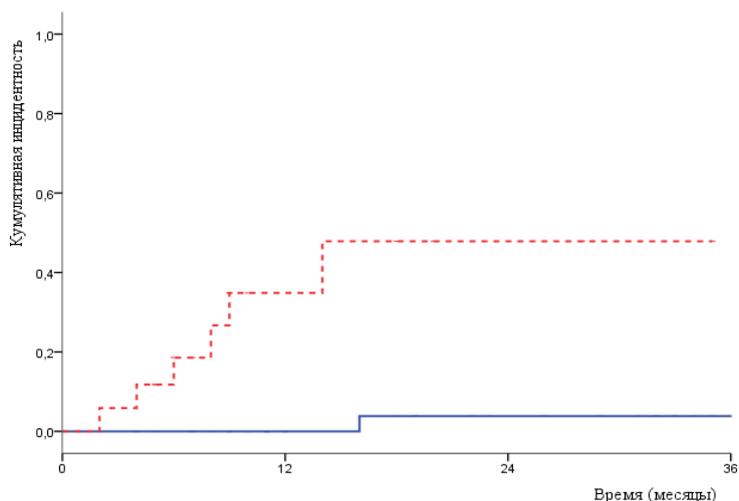
Факторы риска развития вторичной глаукомы после стереотаксической радиохирургии меланомы хориоидеи

Осложнения СРХ были зарегистрированы у 24 (39,3%) пациентов. Вторичная катаракта после СРХ развилась в 5 (8,2%) случаях, постлучевая оптикоретинопатия – в 12 (19,6%) случаях, вторичная отслойка сетчатки или прогрессирование имевшейся на момент постановки диагноза отслойки сетчатки зарегистрированы в 9 (14,7%) случаях, вторичная глаукома – в 7 (11,5%) случаях, гемофтальм – в 2 (3,3%) случаях. У 4 пациентов одновременно были зарегистрированы 2 осложнения, у одного человека – 3 осложнения.

При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимая связь со вторичной глаукомой была выявлена для параметров толщины опухоли по данным эхоскопии (ОР 1,4, 95% ДИ 1,15–3,0, $p_{\text{Cox}} = 0,02$) и объема опухоли по данным МРТ (ОР 1,2, 95% ДИ 1,1–1,3, $p_{\text{Cox}} = 0,035$).

Для этих параметров был проведен ROC-анализ. Для параметра объема опухоли площадь под кривой составила 0,92 (95% ДИ 0,84–1,00) с точкой отсечения 838,1 мм³.

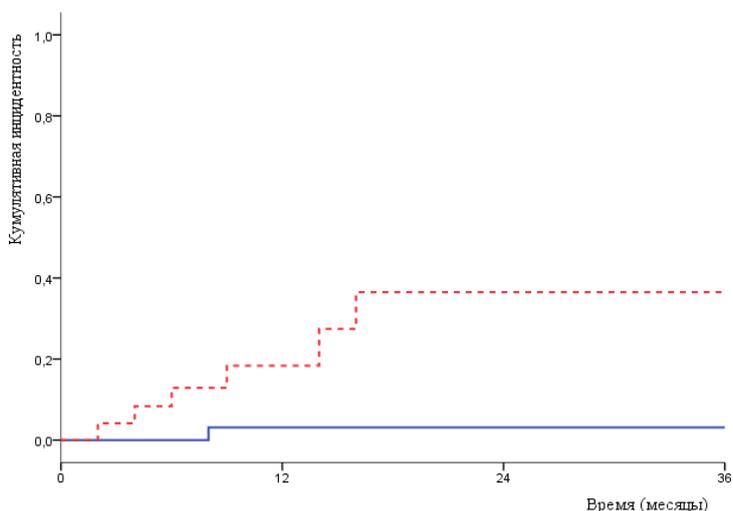
При объеме опухоли менее данного показателя кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы составила 4,8%. В случае опухолей объемом, равным или превышающим рассчитанное значение за период наблюдения, вторичная глаукома развилась в 47,9% случаев ($p_{\text{log-rank}} < 0,001$) (рисунок 1).



— объем опухоли менее 838,1 мм³; - - объем опухоли более или равен 838,1 мм³

Рисунок 1 – Кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы среди пациентов с объемом опухоли менее и более или равным 838,1 мм³

Для параметра толщины опухоли площадь под кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,63–0,93) с точкой отсечения 7,6 мм. При толщине опухоли менее 7,6 мм кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы составила 4,3% за период наблюдения, при толщине опухоли больше указанного показателя – 36,5% ($p_{\log\text{-rank}} = 0,04$) (рисунок 2).



— толщина опухоли менее 7,6 мм; - - толщина опухоли более или равна 7,6 мм

Рисунок 2 – Кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы среди пациентов с толщиной опухоли менее и более 7,6 мм

Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения меланомы хориоидеи с помощью брахитерапии и стереотаксической радиохирургии

Медиана наблюдения в общей когорте составила 32 месяца. В подгруппе пациентов с распространенностью опухоли cT3N0M0 двухлетняя БРВ после СРХ составила 100%, после БТ – $45,0 \pm 11,1\%$, $p_{\log\text{-rank}} = 0,006$. В подгруппе с распространенностью опухоли cT2N0M0 были получены значительные различия в показателях двухлетней БРВ (после СРХ – $90,0 \pm 9,5\%$, после БТ – $74,4 \pm 7,0\%$), однако статистическая значимость достигнута не была ($p_{\log\text{-rank}} = 0,071$).

Осложнения в общей группе СРХ были зарегистрированы у 24 (39,3%) пациентов, в группе БТ – у 14 (22,9%) пациентов ($p = 0,027$). Уровень сохранения глазного яблока в течение двух лет после лечения составил $84,0 \pm 6,1\%$ и $82,0 \pm 4,9\%$ после СРХ и БТ, соответственно ($p = 0,93$). В подгруппе пациентов с распространенностью опухоли cT3N0M0 уровень сохранения глазного яблока составил $72,2 \pm 10,8\%$ и $75,0 \pm 9,7\%$ в группе СРХ и БТ соответственно ($p = 0,496$).

Для категории T2 двухлетняя ВБП в группе СРХ составила $81,8 \pm 11,6\%$, в группе БТ – $94,9 \pm 3,5\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,23$). Двухлетняя СВ в группе СРХ составила $80,8 \pm 12,2\%$, в группе БТ – $97,2 \pm 2,7\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,36$). Для категории T3 двухлетняя ВБП в группе СРХ составила $79,1 \pm 11,1\%$, в группе БТ – $95,0 \pm 4,9\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,18$). Показатель двухлетней СВ в группе СРХ составил $98,3 \pm 1,7\%$, в группе БТ случаев смерти за данный промежуток времени не зарегистрировано ($p_{\log\text{-rank}} = 0,21$).

Изучение отдаленных результатов лечения метастатической меланомы хориоидеи

Среди всех пациентов, включенных в исследование, изолированное поражение печени наблюдалось в 47,8% случаев (44 пациента). При этом локальная терапия была применена в 10 случаях (10,8%). Из них химиоэмболизация печеночной артерии – в 8 (8,7%) случаях, резекция печени – в 2 (2,1%) случаях.

Медиана наблюдения в общей когорте составила 124 месяца. Медиана скорректированной выживаемости составила 10,0 (95% ДИ 7,3–12,7) месяцев. Показатели годичной, трех- и пятилетней выживаемости в общей когорте составили $41,7 \pm 4,7\%$, $17,1 \pm 3,6\%$, $11,4 \pm 3,1\%$, соответственно.

По результатам многофакторного регрессионного анализа было выявлено статистически значимое снижение риска смерти при проведении локальной терапии метастазов в печени (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04–0,8, $p_{\text{Cox}} = 0,03$), а также статистически незначимое снижение риска смерти при проведении

химиотерапии (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1–1,8, $p_{\text{Cox}} = 0,25$). Медиана скорректированной выживаемости при применении любого из методов локальной терапии метастазов в печени составила 26,0 (95% ДИ 15,0–52,0) месяцев, при специальном лечении без локальной терапии – 11,0 (95% ДИ 7,2–14,7) месяцев, $p_{\text{log-rank}} = 0,02$. Сравнимые группы были сопоставимы по показателям диаметра наибольшего метастаза в печени и количеству метастазов.

Анализ взаимосвязи морфологических характеристик первичной опухоли и выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи

Медиана наблюдения составила 102,0 (95% ДИ 89,9 – 114,1) месяца.

Большинство опухолей были пигментированными, веретеночлеточными со средним базальным диаметром $11,9 \pm 3,6$ мм, средней толщиной $7,5 \pm 3,2$ мм. В большинстве случаев не было зарегистрировано некроза, инвазии опухоли в зрительный нерв, склеру или цилиарное тело. Большинство опухолей характеризовалось линейным паттерном микрососудистого русла. Среднее количество CD3-позитивных клеток в опухоли составило $21,1 \pm 36,5$ на поле зрения (0–216 клеток), CD68-позитивных клеток – $24,2 \pm 13,6$ на поле зрения (4–80 клеток).

По результатам многофакторного регрессионного анализа статистически значимая связь с показателями ВБП была выявлена для категории рТ (ОР 1,5, 95% ДИ 1,2–2,0, $p_{\text{Cox}} = 0,009$) и соотношения количества CD3- и CD68-позитивных клеток (ОР 3,7, 95% ДИ 1,3–9,5, $p_{\text{Cox}} = 0,012$).

Медиана ВБП при соотношении $CD3/CD68 > 1$ составила 34 (95% ДИ 24–117) месяца. При соотношении $CD3/CD68 < 1$ медиана достигнута не была ($p_{\text{log-rank}} = 0,001$). Показатели 5-летней ВБП в группах составили $48,5 \pm 11,4\%$ и $83,1 \pm 5,5\%$, соответственно. Показатели 10-летней ВБП – $43,1 \pm 11,4\%$ и $78,0 \pm 6,3\%$, соответственно ($p_{\text{log-rank}} = 0,001$).

Медиана СВ при соотношении $CD3/CD68 > 1$ составила 43 (95% ДИ 30–100) месяца. При соотношении $CD3/CD68 < 1$ медиана достигнута не была ($p_{\text{log-rank}} = 0,014$). Показатели 5-летней СВ в группах составили $52,4 \pm 11,6\%$ и $74,5 \pm 6,1\%$, соответственно. Показатели 10-летней СВ составили $44,9 \pm 12,1\%$ и $72,0 \pm 6,4\%$, соответственно ($p_{\text{log-rank}} = 0,001$).

На основании результатов регрессионного анализа были выделены 3 прогностические группы по комбинации параметров соотношения количества CD3- и CD68-позитивных клеток и стадии Т. Группа 1 – $CD3/CD68$ менее 1, рТ1-2 – была ассоциирована с лучшими показателями выживаемости. Группа 2 – $CD3/CD68$ более 1, рТ1-2 либо $CD3/CD68$ менее 1, рТ3-4 – характеризовалась промежуточным прогнозом. Группа 3 – $CD3/CD68$ более 1, рТ3-4 – характеризовалась худшим прогнозом в отношении показателей ВБП,

$p_{\text{log-rank}} = 0,04$. Медиана ВБП в группе 3 составила 68 (95% ДИ 10,4–129,0) месяцев, медиана выживаемости в группах 2 и 1 достигнута не была. В группах высокого, промежуточного и низкого риска показатели 5-летней ВБП составили $51,9 \pm 14,3\%$, $72,3 \pm 7,9\%$ и $86,2 \pm 7,4\%$, соответственно. Показатели 10-летней ВБП в группах составили $43,3 \pm 14,3\%$, $72,3 \pm 7,9\%$ и $75,3 \pm 9,7\%$, соответственно, $p_{\text{log-rank}} = 0,04$ (рисунок 3).

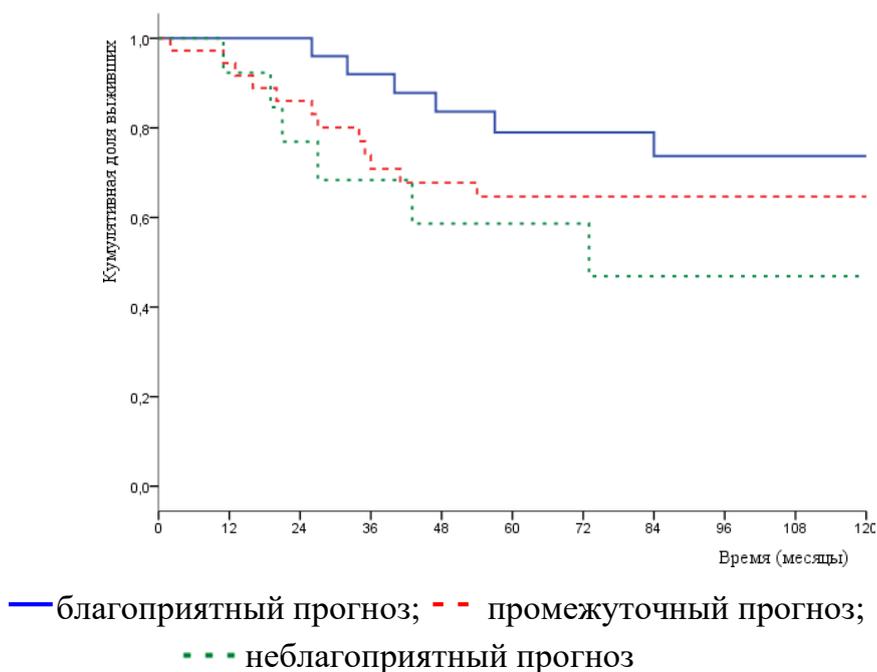


Рисунок 3 – Выживаемость без прогрессирования в прогностических группах пациентов с меланомой хориоидеи

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1) Разработан метод радиохирургического лечения МХ с деэскалацией дозы в зависимости от локализации опухоли относительно критических структур глаза, который позволяет достичь устойчивого локального контроля первичной МХ сT1-4N0M0 в 96,7% случаев за период наблюдения с медианой в 20 месяцев. Уровень сохранения глазного яблока после проведения СРХ за период наблюдения составил 88,5% (54 пациента). В большинстве случаев (6 пациентов, 9,8%) энуклеация была выполнена по поводу вторичной глаукомы пациентам с категорией сT3-4N0M0. Показатель годичной ВБП пациентов с МХ сT1-4N0M0 после проведения СРХ составил $97,2 \pm 2,7\%$, двухлетней – $82,4 \pm 7,3\%$. Показатель годичной СВ составил 100%, двухлетней – $88,5 \pm 6,3\%$ [3–А, 9–А, 14–А].

2) После проведения СРХ МХ осложнения были зарегистрированы у 24 (39,3%) пациентов. Вторичная катаракта развилась в 5 (8,2%) случаях, постлучевая оптикоретинопатия – в 12 (19,6%) случаях, вторичная отслойка сетчатки или прогрессирование имевшейся на момент постановки диагноза отслойки сетчатки зарегистрированы в 9 (14,7%) случаях, вторичная глаукома – в 7 (11,5%) случаях, гемофтальм – в 2 (3,3%) случаях [4–А, 10–А, 11–А, 15–А].

3) По данным многофакторного регрессионного анализа развитие вторичной глаукомы после радиохирургии МХ было статистически значимо ассоциировано с показателями опухолевого объема ($p_{\text{Cox}} = 0,035$) и толщиной опухоли ($p_{\text{Cox}} = 0,02$). При объеме опухоли менее 838 мм³ кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы составила 4,8%. В случае опухолей объемом, равным или превышающим рассчитанное значение за период наблюдения, вторичная глаукома развилась в 47,9% случаев (AUC 0,92 (95% ДИ 0,84–1,00)). При толщине опухоли менее 7,6 мм кумулятивная инцидентность вторичной глаукомы составила 4,3% за период наблюдения, при толщине опухоли больше указанного показателя – 36,5% (AUC 0,78 (95% ДИ 0,63–0,93)) [4–А, 10–А, 11–А, 15–А].

4) При сравнении результатов применения СРХ и БТ для лечения первичной МХ распространенностью cT2N0M0 двухлетняя БРВ в группе после СРХ составила $90,0 \pm 9,5\%$, после БТ – $74,4 \pm 7,0\%$ ($p_{\text{log-rank}} = 0,071$). В подгруппе с распространенностью опухоли cT3N0M0 показатель составил 100% после СРХ и $45,0 \pm 11,1\%$ после БТ ($p_{\text{log-rank}} = 0,006$). Осложнения в общей группе СРХ были зарегистрированы у 24 пациентов (39,3%), в группе БТ – у 14 (22,9%) ($p = 0,027$). При этом не было зарегистрировано различий в показателях уровня сохранения глазного яблока в течение 2 лет после лечения ($84,0 \pm 6,1\%$ и $82,0 \pm 4,9\%$ после СРХ и БТ, соответственно ($p_{\text{log-rank}} = 0,93$)) [5–А, 12–А].

5) Метастатическая МХ характеризуется неблагоприятным прогнозом. При применении любого из методов специального лечения медиана СВ составила 10,0 (95% ДИ 7,3–12,7) месяцев. Многофакторным регрессионным анализом было выявлено статистически значимое снижение риска смерти пациентов с изолированным метастатическим поражением печени в случае применения локальных методов лечения метастазов в печени (OR 0,19, 95% ДИ 0,04–0,8, $p_{\text{Cox}} = 0,03$). Медиана СВ пациентов, получавших локальную терапию метастазов в печени, составила 26,0 (95% ДИ 15,0–52,0) месяцев, при специальном лечении без локальной терапии – 11,0 (95% ДИ 7,2–14,7) месяцев, $p_{\text{log-rank}} = 0,02$ [2–А, 6–А].

6) Соотношение количества CD3- и CD68-позитивных клеток статистически значимо влияет на показатели СВ и ВБП пациентов с МХ. В случае соотношения $CD3/CD68 > 1$ риск прогрессирования заболевания

увеличивался в 3,7 раза ($p_{\text{Cox}} = 0,012$), риск смерти от МХ – в 2 раза ($p_{\text{Cox}} = 0,01$). Наличие комбинации параметров $\text{CD3/CD68} > 1$ и pT3-4 значительно ухудшает прогноз в отношении ВВП пациентов с МХ. В группе случаев, характеризовавшихся наличием обоих факторов, медиана ВВП составила 68,0 (95% ДИ 10,4–129,0) месяцев. В случае наличия только одного фактора риска или отсутствия таковых медиана ВВП достигнута не была ($p_{\text{log-rank}} = 0,04$) [1–А, 7–А, 13–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Проведение стереотаксической радиохирουργии меланомы хориоидеи

Метод СРХ МХ применяется для лечения первичной МХ cT1-4.

Противопоказаниями к использованию метода являются наличие некомпенсированной глаукомы на момент постановки диагноза МХ, наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза МХ, экстрабульбарный рост опухоли.

На первом этапе проводится фиксация навигационной стереотаксической рамы в асептических условиях под местной анестезией с помощью четырех титановых шурупов.

Предписанная доза, подводимая на край опухоли, составляет 30–35 Гр, по 50% изодозе. Максимальная доза в опухоли составляет 60–70 Гр. Редукция дозы (до 23–25 Гр по краю мишени) используется в случае меланомы цилиарного тела либо в случае близкого расположения опухоли к нему в связи с высоким риском развития постлучевой глаукомы, а также в случае близкого расположения опухоли к зрительному нерву.

При планировании СРХ учитываются рекомендуемые толерантные дозы на критические органы (хрусталик ≤ 10 Гр, зрительный нерв ≤ 10 Гр, роговица ≤ 15 Гр, цилиарное тело ≤ 15).

Оценка результата СРХ проводится по данным МРТ орбит с контрастным усилением, а также по данным клинического исследования, включающего в себя осмотр на щелевой лампе и офтальмоскопию. Эффект оценивается как положительный во всех случаях, кроме усиления кровотока по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования или увеличения размеров опухоли более чем на 20% ранее определяемого очага поражения по данным МРТ.

При возникновении у пациентов локальных рецидивов МХ в течение года после СРХ выполняется энуклеация. При развитии рецидива в сроки более 1 года после СРХ может выполняться повторное облучение.

При распространенности опухоли cT3N0M0 СРХ имеет преимущество перед БТ в качестве первого метода лечения. При распространенности cT2N0M0

метод лечения необходимо выбирать с учетом других клинических параметров (локализации опухоли, наличия сопутствующей отслойки сетчатки).

При лечении опухолей объемом более или равном 838 мм³ и/или толщиной более или равной 7,6 мм применение радиохирургии в качестве монометода не рекомендовано.

Разработанный метод изложен в инструкции по применению «Метод проведения однофракционной стереотаксической лучевой терапии меланомы сосудистой оболочки глаза» [16–А] и внедрен в практическую деятельность в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Депигментация меланин содержащих тканей глаза при изготовлении гистологических препаратов

Депигментация меланин содержащих тканей глаза выполняется с целью повышения качества гистологического и иммуногистохимического исследования за счет улучшения визуализации оболочек глазного яблока после удаления пигмента.

Проводится по следующей методике:

- а) Выдержать в термостате при температуре 37 °С в течение ночи или при температуре 60 °С – 1 час;
- б) Депарафинизировать в ксилоле;
- в) Регидратировать в спиртах нисходящей концентрации и воде;
- г) Развести 30% H₂O₂ до 10% фосфатным буфером рН = 7,4;
- д) Поместить срезы в стеклянную емкость Коплина в полученный 10% раствор H₂O₂;
- е) Емкости поместить в предварительно нагретую до 65 °С печь на 120 минут.

После процедуры отбеливания окраска гематоксилином и эозином и/или демаскировка антигенов с последующим иммуногистохимическим исследованием с использованием первичных антител могут выполняться по стандартной методике.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах

1–А. Анализ взаимосвязи гистологических характеристик первичной опухоли и выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи / И. Ю. Жерко, К. Г. Рукша, Л. В. Науменко, А. С. Портянко // Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 42–51.

2–А. Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой: ретроспективное моноцентровое исследование / И. Ю. Жерко, Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко, В. Ю. Корсик, А. С. Портянко // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 2. – С. 224–231.

3–А. Непосредственные результаты лечения меланомы хориоидеи с использованием стереотаксической радиохирургии / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, И. И. Минайло, Е. П. Жилиева, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – № 1. – С. 95–102.

4–А. Факторы прогноза развития вторичной глаукомы после стереотаксической радиохирургии по поводу меланомы хориоидеи / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, О. А. Гиземова, С. Л. Поляков // Журн. Гродненского гос. мед. университета. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 335–342.

5–А. Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения меланомы хориоидеи с помощью брахитерапии и стереотаксической радиохирургии / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, О. А. Гиземова, Е. П. Жилиева, С. Л. Поляков // Офтальмология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 343–352.

6–А. Отдаленные результаты применения локальной терапии метастазов меланомы хориоидеи в печени / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, С. А. Красный // Онкология. Журн. им. П. А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 5–10.

7–А. Анализ взаимосвязи характеристик опухолевого иммунного инфильтрата и показателей выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи / И. Ю. Жерко, О. В. Гуленко, К. Г. Рукша, Д. А. Давыдов, Л. В. Науменко, П. Д. Демешко, А. С. Портянко // Евраз. онколог. журн. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 47–59.

8–А. Лучевая терапия меланомы хориоидеи: сравнительная оценка результатов лечения / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, О. А. Гиземова // Вестник ВГМУ. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 83–93.

Тезисы докладов и материалы конференций

9–А. Непосредственные результаты лечения меланомы хориоидеи с использованием стереотаксической радиохирургии / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская // XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Нур-Султан, 27–29 апреля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 1013–1014.

10–А. Predictive factors for the development of secondary glaucoma after stereotactic radiosurgery for choroidal melanoma [Electronic resource] / I. Zherka, P. Demeshko, L. Naumenko, K. Zhiliyaeva, O. Gizemova, O. Novoselskaya // DOG Congress : abstract, Berlin, 29 September – 02 October 2022. – Mode of access: <https://dog2022.abstractserver.com/program/#/details/presentations/936>. – Date of access: 31.03.2023.

11–А. Жерко, И. Ю. Изучение факторов, влияющих на развитие вторичной глаукомы после применения «Гамма-ножа» для лечения меланомы хориоидеи / И. Ю. Жерко // XXVI Российский онкологический конгресс : материалы, Москва, 15–17 ноября 2022 г. – [Опубл. в журн.] Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3 s1. – С. 217–218.

12–А. Гамма-нож в лечении меланомы хориоидеи: Анализ непосредственных результатов лечения в сравнительном аспекте с брахитерапией / И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, О. А. Гиземова, Е. П. Жилиева // XXVI Российский онкологический конгресс : материалы, Москва, 15–17 ноября 2022 г. – [Опубл. в журн.] Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3 s1. – С. 194.

13–А. Influence of tumor immune infiltrate characteristics on survival rates of patients with choroid melanoma / I. Zherka, K. Ruksha, O. Gulenko, L. Naumenko, D. Davidov, A. Portyanko // ESMO Sarcoma and Rare Cancers Congress : abstract, Lugano, 20–22 March 2023. – [Publ.] ESMO Open. – 2023. – Vol. 8, suppl. 1S3. – P. 1.

14–А. Уровень локального контроля после радиохирургии меланомы хориоидеи / О. А. Гиземова, И. Ю. Жерко, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, И. А. Штуро, О. А. Новосельская, И. И. Минайло // Невский радиологический форум – 2023 : тезисы XIV Международного конгресса, Санкт-Петербург, 7–8 апреля 2023 г. – [Опубл. в журн.] Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № S. – С. 144–145.

15–А. Осложнения стереотаксической радиохирургии меланомы хориоидеи / И. Ю. Жерко, О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, О. А. Новосельская, Е. П. Жилиева // Невский радиологический форум – 2023 :

тезисы XIV Международного конгресса, Санкт-Петербург, 7–8 апреля 2023 г. – [Опубл. в журн.] Лучевая диагностика и терапия. – 2023 – № S. – С. 146–147.

Инструкция по применению

16–А. Метод проведения однофракционной стереотаксической лучевой терапии меланомы сосудистой оболочки глаза : инструкция по применению № 084–0622 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.2022 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: И. Ю. Жерко, Е. П. Жилиева, Л. В. Науменко, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская, И. А. Штуро, А. И. Бринкевич, П. Д. Демешко. – Минск, 2022. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ
Жэрка Ірына Юр'еўна
Стэрэатаксічная радыёхірургія меланомы харыяідэі

Ключавыя словы: стэрэатаксічная радыёхірургія (СРХ), меланома харыяідэі (МХ), другасная глаўкома

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць органазахавальнага лячэння пацыентаў з меланомай харыяідэі праз выкарыстанне стэрэатаксічнай радыёхірургіі з выкарыстаннем радыётэрапеўтычнага комплексу «Гама-нож».

Матэрыял і метады даследавання: у праспектыўным даследаванні распрацаваны метады СРХ першаснай МХ і вывучаны вынікі яго прымянення. У нерандамізаванае даследаванне ўключаны 66 пацыентаў. Групу гістарычнага кантролю склаў 61 пацыент з супастаўнымі памерамі пухліны, якім была праведзена брахітэрапія па стандартнай методыцы. У рэтрэспектыўным даследаванні на матэрыяле 92 пацыентаў прааналізаваны вынікі лячэння пацыентаў з метастатычнай МХ. Аналіз узаемасувязі марфалагічных характарыстык першаснай МХ і выжывальнасці пацыентаў быў праведзены ў рамках рэтрэспектыўнага даследавання, якое ўключала 74 пацыентаў.

Вынікі і іх навізна: устаноўлена, што правядзенне СРХ МХ дазваляе дасягнуць лакальнага кантролю ў 96,7% выпадкаў пры паказчыках двухгадовай выжывальнасці без прагрэсавання і скарэкціраванай выжывальнасці $82,4 \pm 7,3\%$ і $88,5 \pm 6,3\%$ адпаведна, узроўні захавання вока 88,5%. Пры распаўсюджанасці МХ cT3N0M0 СРХ дазваляе павысіць узровень лакальнага кантролю на 55% у параўнанні з брахітэрапіяй ($p = 0,006$). Статыстычна значная сувязь з другаснай глаўкомаю была выяўлена для параметраў таўшчыні пухліны ($p = 0,02$) і аб'ёму пухліны ($p = 0,035$). Рызыка смерці ад метастатычнай МХ зніжаецца пры прымяненні лакальных метадаў лячэння метастазаў у печані ($p = 0,03$). Незалежнымі фактарамі, асацыяванымі з паказчыкамі выжывальнасці пацыентаў з МХ, з'яўляюцца катэгорыя pT ($p = 0,009$) і суадносіны колькасці CD3-і CD68-пазітыўных клетак ($p = 0,012$).

Рэкамендацыі па выкарыстанні вынікаў: распрацаваны метады СРХ можа быць выкарыстаны для лячэння першаснай меланомы харыяідэі.

Галіна прымянення: прамянёвая тэрапія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Жерко Ирина Юрьевна

Стереотаксическая радиохирургия меланомы хориоидеи

Ключевые слова: стереотаксическая радиохирургия (СРХ), меланома хориоидеи (МХ), вторичная глаукома

Цель исследования: повысить эффективность органосохраняющего лечения пациентов с меланомой хориоидеи путем использования стереотаксической радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож».

Материал и методы исследования: в проспективном исследовании разработан метод СРХ первичной МХ и изучены результаты его применения. В нерандомизированное исследование вошли 66 пациентов. Группу исторического контроля составил 61 пациент с сопоставимыми размерами опухоли, которым была проведена брахитерапия. В ретроспективном исследовании на материале 92 пациентов проанализированы результаты лечения пациентов с метастатической МХ. Анализ взаимосвязи морфологических характеристик первичной МХ и выживаемости пациентов был проведен в ретроспективном исследовании, включавшем 74 пациента.

Результаты и их новизна: установлено, что СРХ МХ позволяет достичь локального контроля в 96,7% случаев при показателях двухлетней выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости $82,4 \pm 7,3\%$ и $88,5 \pm 6,3\%$ соответственно, уровне сохранения глазного яблока 88,5%. При распространенности МХ cT3N0M0 СРХ позволяет повысить уровень локального контроля на 55% по сравнению с брахитерапией ($p = 0,006$). Статистически значимая связь со вторичной глаукомой была выявлена для параметров толщины опухоли ($p = 0,02$) и объема опухоли ($p = 0,035$). Риск смерти от метастатической МХ снижается при применении локальных методов лечения метастазов в печени ($p = 0,03$). Независимыми факторами, связанными с показателями выживаемости пациентов с МХ, являются категория pT ($p = 0,009$) и соотношение количества CD3- и CD68-позитивных клеток ($p = 0,012$).

Рекомендации по использованию результатов: разработанный метод СРХ может быть использован для лечения первичной меланомы хориоидеи.

Область применения: лучевая терапия, онкология.

SUMMURY

Zherka Iryna Yurievna

Stereotactic radiosurgery for uveal melanoma

Keywords: stereotactic radiosurgery (SRS), choroidal melanoma (CM), secondary glaucoma

The aim of the study was to increase the effectiveness of organ-preserving treatment of patients with choroidal melanoma by using stereotaxic radiosurgery with the Gamma Knife radiotherapy complex.

Material and methods: In a prospective study, a method of SRS for primary CM was developed and the results of its use were studied. The non-randomized study included 66 patients. The historical control group consisted of 61 patients with comparable sizes of the primary tumor, who underwent brachytherapy according to the standard technique. In a retrospective study on the material of 92 patients, the results of treatment of patients with metastatic CM were analyzed. An analysis of the relationship between the morphological characteristics of the primary tumor and the survival of patients with CM was carried out in a retrospective study of 74 patients.

Results and novelty: it was found that SRS allows achieving local control in 96.7% of cases with two-year progression-free and adjusted survival rates of $82.4 \pm 7.3\%$ and $88.5 \pm 6.3\%$ respectively, and an eyeball preservation rate of 88.5%. With the CM cT3N0M0, SRS allows to increase the level of local control by 55% compared with brachytherapy ($p = 0.006$). A statistically significant association with secondary glaucoma was found for parameters of tumor thickness ($p = 0.02$) and tumor volume ($p = 0.035$). The risk of death from metastatic CM is reduced in the case of local methods of liver metastases treatment application ($p = 0.03$). The independent factors associated with the survival rates of patients with CM, , are the pT category ($p = 0.009$) and the ratio of the number of CD3- and CD68-positive cells ($p = 0.012$).

Recommendations for the use of the results: the developed SRS method can be used for the treatment of primary choroidal melanoma.

Scope: radiation therapy, oncology.

ЖЕРКО
Ирина Юрьевна

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ МЕЛАНОМЫ
ХОРИОИДЕИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Подписано в печать 04.12.2023. Формат 60x84¹/₁₆. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,32.
Тираж 80 экз. Заказ 1244.

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

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

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

Пр. Независимости, 116, 220114, Минск.
Тел. (+375 17) 293 27 68. Факс (+375 17) 266 37 23. E-mail: edit@nlb.by.