



Голуб О.М.¹ ✉, Науменко Л.В.², Сушня Г.А.¹, Красный С.А.², Жилыева Е.П.², Жерко И.Ю.², Котлярова Е.В.³

¹ Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

³ 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Первый опыт применения секторальной лазеркоагуляции сетчатки у пациентов с меланомой сосудистого тракта глаза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, разработка концепции статьи, редактирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Науменко Л.В., Красный С.А.; сбор материала, обработка, критический анализ литературы, написание текста – Голуб О.М.; сбор материала, обработка – Сушня Г.А., Жилыева Е.П., Жерко И.Ю., Котлярова Е.В.

Подана: 17.04.2024

Принята: 09.09.2024

Контакты: holub_o@mail.ru

Резюме

Введение. Меланома хориоидеи (МХ) – одна из наиболее распространенных злокачественных внутриглазных опухолей. Актуальной темой остается не только лечение, но и профилактика осложнений лучевой терапии при данном заболевании – макулопатии, ретинопатии и оптикоретинопатии.

Цель. Оценить эффективность метода секторальной лазеркоагуляции сетчатки для профилактики осложнений в оболочках глазного яблока при лечении меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием лучевой терапии.

Материалы и методы. В основную проспективную группу включено 4 пациента, в контрольную – 6 (секторальная лазерная коагуляция (СЛК) не проводилась). Выборка пациентов осуществлялась методом рандомизации с использованием порядковых номеров. Возраст пациентов – 35–82 ($52,9 \pm 13$) года. Критерии включения: клинически установленный диагноз МХ и установленные показания к лучевой терапии. Проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) (аппарат Copernicus Revo Soct Copernicus, OPTOPOL Technology Sp. z o.o., Польша) и фоторегистрация глазного дна до и через 1 месяц после лучевой терапии (камера Carl Zeiss Visucam). Определялась толщина слоя нейроэпителия сетчатки в центральной зоне (ЦТС), макулярной зоне в 3 мм и 6 мм от фовеальной области, слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя сетчатки, периневрального слоя нервных волокон сетчатки в верхнем, темпоральном, нижнем и назальном квадрантах. Регистрировали экссудативные проявления. Пациентам основной группы ($n=4$) выполняли СЛК сетчатки за 3–4 недели до лучевой терапии (лазерная установка Iridex IQ 532, IRIDEX Corporation, США) с целью отграничения МХ. Коагуляты – II–III степени интенсивности, излучение лазера зеленого спектра длиной волны 532 нм, расстояние от определяемой



границы опухоли составило 1,0–1,5 диаметра диска зрительного нерва; непрерывный импульсный режим.

Результаты. Центральная толщина сетчатки по данным ОКТ у пациентов основной группы не изменилась. В группе отмечено уменьшение на 72 мкм (56%) перифокальной экссудативной отслойки сетчатки у края опухоли, не отмечалось развития постлучевых ретинальных осложнений. В контрольной группе у пациентов ЦТС по данным ОКТ увеличилась на 41,3 мкм (12%), увеличилась экссудативная отслойка сетчатки на 205 мкм (45%), у 1 пациента по данным ОКТ через 1 месяц после лучевой терапии помимо увеличения экссудативной отслойки сетчатки у края опухоли наблюдались постлучевая макулопатия в виде отека и плоской экссудативной отслойки нейроэпителия в макулярной зоне и единичные «мягкие» и «твердые» экссудаты сетчатки в макулярной зоне.

Заключение. Первые результаты применения метода СЛК сетчатки до проведения лучевой терапии у пациентов с МХ показали уменьшение частоты постлучевых осложнений, способствующее улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: меланома, лазерная коагуляция, лучевая терапия, отслойка сетчатки, макулопатия, экссудат

Olga M. Holub¹ ✉, Larisa V. Naumenko², Halina A. Sushchenia¹, Sergei A. Krasny², Katsiaryna P. Zhylyayeva², Irina Y. Zherko², Katsiaryna V. Katliarova³

¹ Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

³ 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumov, Minsk, Belarus

The First Experience of Using Sectoral Laser Coagulation of the Retina in Patients with Melanoma of the Vascular Tract of the Eye

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and critical revision for significant intellectual content, development of the article concept, editing, final approval of the article version for publication – Naumenko L., Krasny S.; collection of material, processing, critical analysis of literature, writing of the text – Holub O.; collection of material, processing – Sushchenia H., Zhylyayeva K., Zherko I., Katliarova K.

Submitted: 17.04.2024

Accepted: 09.09.2024

Contacts: holub_o@mail.ru

Abstract

Introduction. Choroidal melanoma (CM) is one of the most common malignant intraocular tumors. A pressing topic remains not only treatment, but also prevention of complications of radiation therapy for this disease: maculopathy, retinopathy and opticoretinopathy.

Purpose. To evaluate the effectiveness of the method of sectoral laser coagulation of the retina for the prevention of complications in the membranes of the eyeball in the treatment of melanoma of the choroid using radiation therapy.

Materials and methods. The main prospective group included 4 patients, and the control group included 6 (sectoral laser coagulation (SLC) was not performed). The selection of patients was carried out by randomization using serial numbers. The age of the patients was 35–82 (52.9 ± 13) years. Inclusion criteria: clinically verified diagnosis of CM and indications for radiation therapy. We performed Optical computed tomography (OCT) (Copernicus Revo Soct Copernicus device, OPTOPOL Technology Sp. z o.o., Poland) and photographic recording of the fundus before and after 1 month (Carl Zeiss Visucam camera). The thickness of the retinal neuroepithelium layer (RNE) in the central zone was determined (CTS), in macular zone 3 mm and 6 mm from the foveal region retinal ganglion cell layer and inner plexiform layer of the retina, perineural layer of retinal nerve fibers (RNFL) in the superior, temporal, inferior and nasal quadrants. We recorded exudative manifestations. Patients of the main group ($n=4$) underwent SLC of the retina 3–4 weeks before radiation therapy (laser installation Iridex IQ 532, IRIDEX Corporation, USA) for the purpose of delimiting CM. Coagulates of II–III degree of intensity, green spectrum laser radiation with a wavelength of 532 nm, distance from the determined tumor border of 1.0–1.5 optic disc diameters in continuous pulse mode.

Results. The central thickness of the retina according to OCT data did not change in patients of the main group. In the group, there was a decrease of $72 \mu\text{m}$ (56%) in perifocal exudative retinal detachment at the edge of the tumor; there was no development of post-radiation retinal complications. In the control group of patients, according to OCT data, the CTS increased by $41.3 \mu\text{m}$ (12%), exudative retinal detachment increased by $205 \mu\text{m}$ (45%), in 1 patient, according to OCT data, 1 month after radiation therapy, in addition to an increase in exudative retinal detachment in at the edges of the tumor, post-radiation maculopathy was observed in the form of edema and flat exudative detachment of the neuroepithelium in the macular zone and isolated "soft" and "hard" retinal exudates in the macular zone.

Conclusions. The first results of using the retinal SLK method before radiation therapy in patients with CM showed a decrease in the incidence of post-radiation complications, which contributes to improved treatment results.

Keywords: melanoma, laser coagulation, radiation therapy, retinal detachment, maculopathy, exudate

■ ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома встречается с частотой от 4,6 до 9 случаев на 1 млн населения в год в зависимости от региона проживания [1, 2]. В современной офтальмоонкологии для лечения этой патологии применяются методы лазерного лечения (лазеркоагуляция, фотодинамическая терапия (ФДТ), транспупиллярная терапия (ТТТ) или комбинация методов) [3–6], лучевые методы (брахитерапия (БТ), однофракционная стереотаксическая радиохирургия с использованием аппарата «Гамма-нож», протонотерапия) [6, 7], эндорезекция как монометод при опухолях малых размеров, так и комбинированная методика после ранее проведенной лучевой терапии [8]. Однако, несмотря на высокий уровень развития лучевых лечебных технологий, отмечаются и осложнения терапии, среди которых наиболее часто встречаются ретинопатия, макулопатия и/или оптикоретинопатия [3, 4, 8]. В связи с этим актуальной остается



проблема разработки и совершенствования методов, снижающих выраженность и частоту постлучевых осложнений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность метода секторальной лазеркоагуляции (СЛК) сетчатки для профилактики осложнений в оболочках глазного яблока при лечении меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием лучевой терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную проспективную группу исследования включено 4 пациента, в контрольную проспективную группу вошло 6 пациентов. Средний их возраст составил $52,9 \pm 13$ (35–82) лет. Диагноз устанавливался клинически, планировалось проведение лучевой терапии. Выборка пациентов осуществлялась с использованием рандомизации методом порядковых номеров. В рамках исследования проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и фоторегистрацию глазного дна. ОКТ сетчатки выполняли на аппарате Optopol SOCT Copernicus REVO с использованием протоколов сканирования: «Radial 10×10 mm», «Raster 7×1 mm», «Disk 3D 6×6 mm», «Retina 3D 7×7 mm». Показатели рассчитывались автоматически с помощью встроенного программного обеспечения: толщина слоя нейроэпителлия (НЭС) в макулярной зоне в центральной толщине сетчатки (ЦТС), в 3 мм зоне (MZ 3 мм S – верхний, MZ 3 мм T – темпоральный, MZ 3 мм I – нижний, MZ 3 мм N – назальный квадранты) и 6 мм зоне (MZ 6 мм S – верхний, MZ 6 мм T – темпоральный, MZ 6 мм I – нижний, MZ 9 мм N – назальный квадранты), слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя сетчатки (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer – GCL+IPL; GCL+IPL S – верхний, GCL+IPL T – темпоральный, GCL+IPL I – нижний, GCL+IPL N – назальный квадранты), периневрального слоя нервных волокон сетчатки (CHVC) в верхнем, темпоральном, нижнем и назальном квадрантах (CHVC S – верхний, CHVC T – темпоральный, CHVC I – нижний, CHVC N – назальный квадранты). Регистрировали наличие или отсутствие экссудативных проявлений в макулярной зоне и у края опухоли; измерение максимальной высоты экссудативной отслойки сетчатки проводили в неавтоматическом режиме с применением встроенного измерительного программного обеспечения от внутренней границы пигментного эпителия сетчатки до наружной границы отслоенного НЭС перпендикулярно поверхности нейроэпителлия. Проведен анализ данных ОКТ сетчатки и фоторегистрации глазного дна до и через 1 месяц после лучевой терапии 10 пациентов основной и контрольной группы с МХ. Фоторегистрацию выполняли на фундус-камере Carl Zeiss Visucam для наблюдения за геморрагическими и экссудативными ретинальными изменениями. Четверым пациентам основной группы выполняли СЛК сетчатки за 3–4 недели до планируемой лучевой терапии с применением лазерной установки Iridex IQ 532 с целью отграничения МХ от здоровой сетчатки. Коагуляты II–III степени интенсивности (классификация по L'Esperance) наносились излучением лазера зеленого спектра длиной волны 532 нм на расстоянии от клинически определяемой границы опухоли 1,0–1,5 диаметра диска зрительного нерва с использованием непрерывного импульсного режима. Применялся шаблон паттерна в виде квадратной решетки 2×2 точки в зоне макулы, 4×4 или 5×5 точек на периферии, интервал между аппликатами в паттерне составляет 0,25–0,5 диаметра коагулята. Диаметр пятна составлял от 100 до 300 мкм,

экспозиция – от 120 до 200 мс, мощность лазерного излучения – от 100 до 200 мВт. При отеке сетчатки или плоской отслойке сетчатки у края опухоли профилактическую лазерную коагуляцию проводили по здоровой сетчатке у границы отека или отслойке. При локализации МХ у диска зрительного нерва профилактическую лазерную коагуляцию выполняли до границы диска зрительного нерва. В контрольной группе СЛК сетчатки не проводилась.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе СЛК проведена 4 пациентам. Трем пациентам выполнялась БТ, 1 пациенту – СРХ «Гамма-нож». В контрольной группе (6 пациентов) четырем выполнялась БТ, двум – СРХ «Гамма-нож». Результаты измерения по данным ОКТ ЦТС, толщины НЭС в макулярной зоне в 3 мм и 6 мм от фовеа, СНВС, GCL+IPL в верхнем, темпоральном, нижнем, назальном отделах ЦТС до и после лучевой терапии представлены в таблице.

Перифокальная экссудативная отслойка НЭС уменьшилась у пациентов основной группы через 1 месяц после лучевой терапии на 56% (рис. 1). У 1 пациента с плоской субфовеальной отслойкой наблюдалось ее полное разрешение (рис. 2).

Толщина слоев сетчатки и максимальная высота перифокальной отслойки сетчатки у края опухоли по данным ОКТ пациентов основной и контрольной групп до и после лучевой терапии
The thickness of the retinal layers and the maximum height of perifocal retinal detachment at the edge of the tumor according to OCT data of patients in the main and control groups before and after radiation therapy

Толщина слоев сетчатки, мкм	Основная группа, до лучевой терапии	Основная группа, через 1 мес. после лучевой терапии	Контрольная группа, до лучевой терапии	Контрольная группа, через 1 мес. после лучевой терапии
ЦТС	241±27,5	258,8±57,1	339,3±64,7	381,7±50,2
MZ 3 мм S	317,8±20,5	330,5±24,1	461±93,5	482,3±29,2
MZ 3 мм T	309,5±13,8	311,1±31,0	312,3±17,0	312,5±31,2
MZ 3 мм N	316,8±11,2	312,8±34,2	311,0±17,3	349,4±45,1
MZ 3 мм I	313,0±19,8	328,8±29,8	456,7±99,3	444,2±44,8
MZ 6 мм S	285,5±12,6	294,3±26,8	389,1±122,1	395,5±25,4
MZ 6 мм T	269,0±17,3	286,5±32,1	339,7±66,3	390,7±45,1
MZ 6 мм N	284,3±27,1	302,3±26,0	262,3±18,2	282,6±27,8
MZ 6 мм I	296,08±12,6	333,3±58,7	418,1±66,7	421,7±31,0
CHBC S	89,5±2,4	153,3±17,3	129,5±0,7	168,3±32,7
CHBC T	88,0±3,7	94,3±12,3	147,3±41,1	116,5±22,2
CHBC N	88,8±0,5	161,0±17,4	198,2±62,8	178,1±20,4
CHBC I	87,5±2,6	102,0±12,5	237,9±61,3	109,6±16,6
GCL+IPL S	149,3±14,0	93,3±6,1	89,0±4,6	91,2±4,3
GCL+IPL T	94,5±15,7	90,5±8,1	89,3±5,1	89,6±7,8
GCL+IPL N	155,5±11,3	89,5±1,7	100,3±25,7	93,7±3,9
GCL+IPL I	101,0±20,4	88,3±3,5	89,0±7,9	212,2±7,9
h max отслойки	160±50	90,6±43,6	465±67,3	417,0±55,0

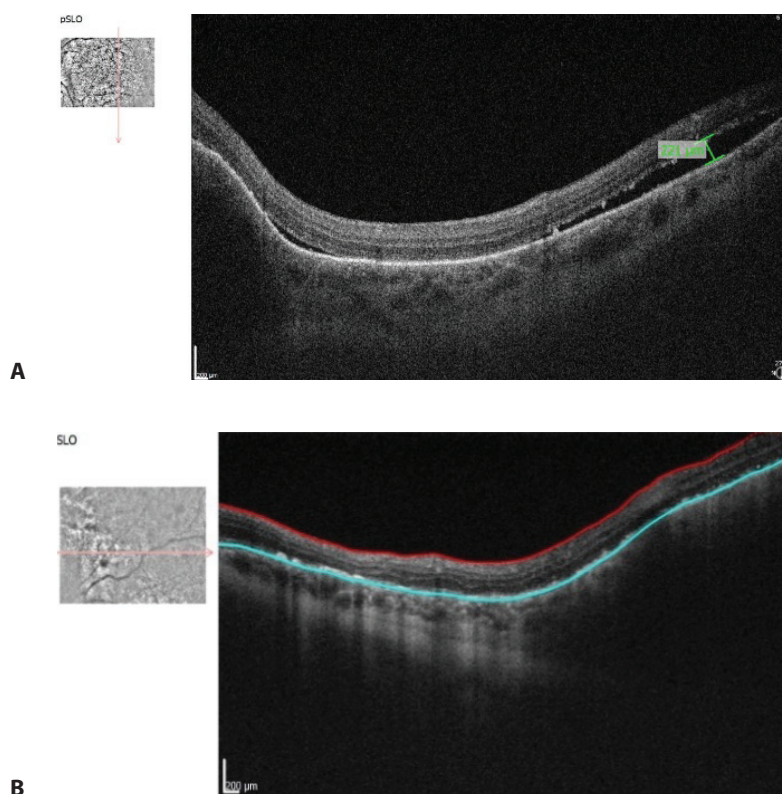


Рис. 1. Перифокальная экссудативная отслойка (обозначена зеленой измерительной линией) НЭС у края опухоли по данным ОКТ пациента основной группы. А – до проведения лучевой терапии и секторальной лазеркоагуляции; В – через 1 месяц после лучевой терапии
Fig. 1. Perifocal exudative detachment (indicated by the green measuring line) of the NES at the edge of the tumor according to OCT data of the patient of the main group. А – before radiation therapy and sectoral laser coagulation; В – 1 month after radiation therapy

На рис. 2 представлены изменения НЭС при его плоской субфовеальной отслойке у пациента основной группы.

До лечения у 5 пациентов контрольной группы выявлена плоская отслойка сетчатки у края опухоли $212,2 \pm 7,9$ мкм (рис. 3), после лучевой терапии через 1 месяц ее высота увеличилась до $417,0 \pm 55,0$ мкм (на 45%), из них у 1 пациента плоская субфовеальная отслойка НЭС $h_{\max}$ 102 мкм. У 1 пациента через 1 месяц после лучевой терапии кроме увеличения высоты перифокальной отслойки НЭС выявили при фоторегистрации мелкие единичные «мягкие» и «твердые» экссудаты (рис. 4), увеличился отек НЭС в зоне макулы в секторе локализации опухоли с 221 до 268 мкм (на 18%).

На рис. 4 представлен фотоархив картины глазного дна пациента из контрольной группы.

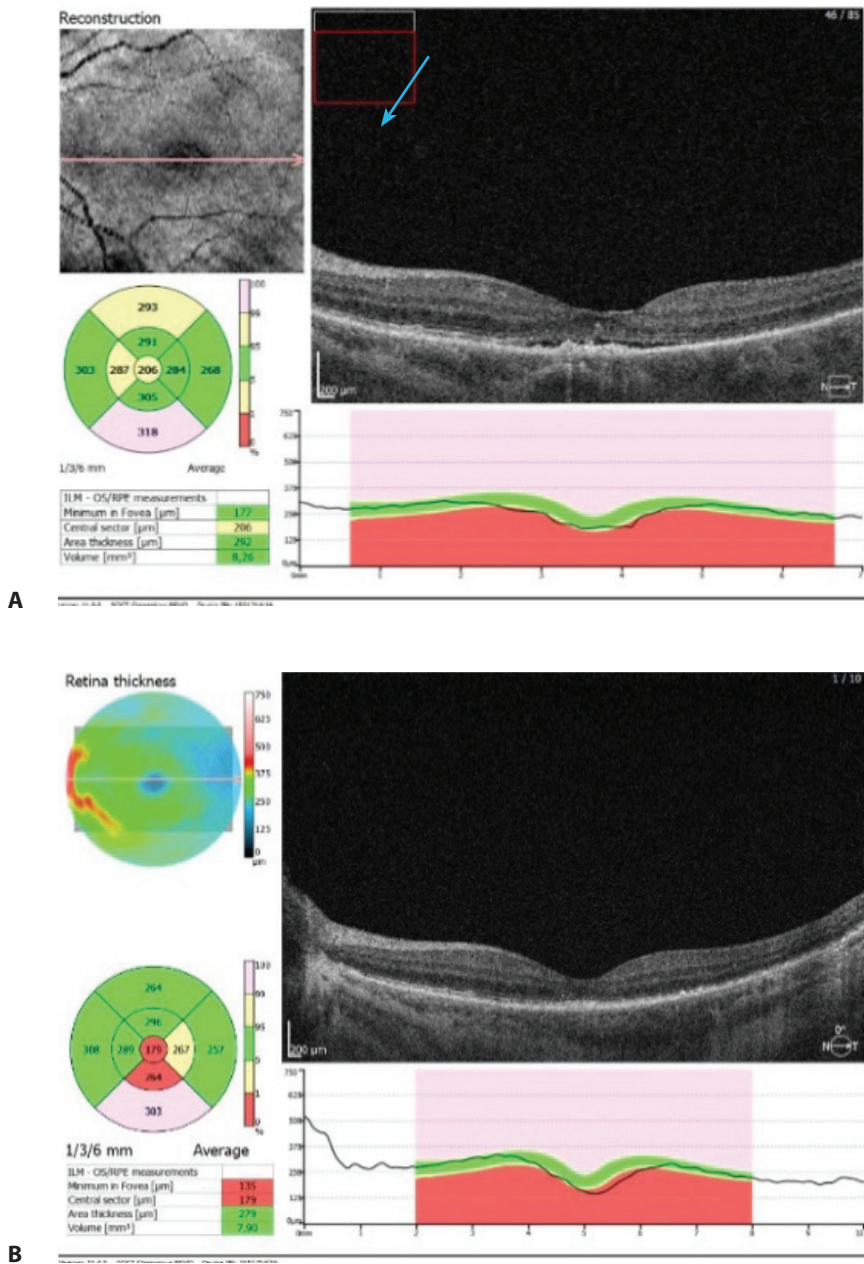


Рис. 2. Плоская отслойка НЭС в макулярной зоне (синяя стрелка) пациента основной группы по данным ОКТ. **А** – до проведения лучевой терапии и секторальной лазеркоагуляции; **В** – разрешение отслойки НЭС через 1 месяц после лучевой терапии
Fig. 2. Flat detachment of the NES in the macular zone (blue arrow) of the patient of the main group according to OCT data. **A** – before radiation therapy and sectoral laser coagulation; **B** – resolution of NES detachment 1 month after radiation therapy

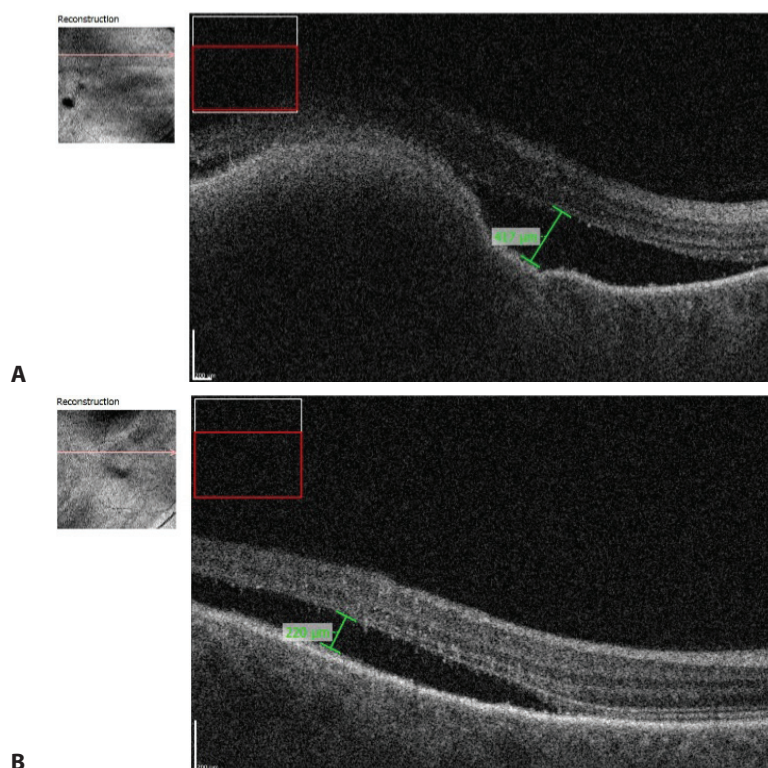


Рис. 3. ОКТ области перифокальной экссудативной отслойки у края опухоли пациента контрольной группы. А – до лечения; В – через 1 месяц после лучевой терапии
Fig. 3. OCT of the perifocal exudative detachment area at the tumor margin in a control group patient.
A – before treatment; B – 1 month after radiation therapy

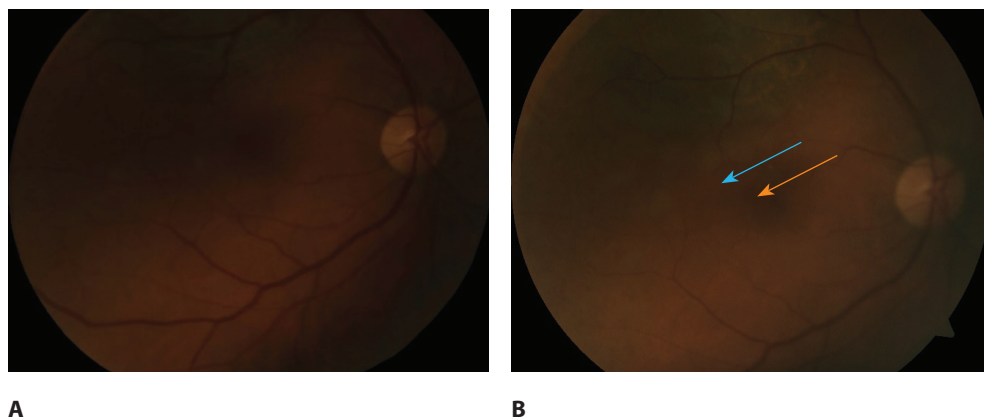


Рис. 4. Картина глазного дна пациента контрольной группы. А – до лечения; В – через 1 месяц после лучевой терапии, с проявлениями постлучевой макулопатии («мягкие» экссудаты – синяя стрелка, «твердые» экссудаты – оранжевая стрелка)
Fig. 4. Picture of the fundus of the patient in the control group. A – before treatment; B – 1 month after radiation therapy, with manifestations of post-radiation maculopathy ("soft" exudates – blue arrow, "hard" exudates – orange arrow)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными патофизиологическими механизмами в развитии постлучевых осложнений являются обструктивный васкулит с продукцией провоспалительных цитокинов и факторов роста сосудов, ишемические изменения сетчатки, которые могут проявиться отсроченно, даже спустя период времени после лучевой терапии. Актуальными являются разработка и внедрение новых эффективных и безопасных методов профилактики постлучевых ретинальных осложнений на уровне их патофизиологического субстрата – васкулярного русла сетчатки. С этой целью применяются интравитреальные инъекции анти-ФРЭС-препаратов, кортикостероиды в форме препаратов пролонгированного действия. По нашим и литературным данным, встречаются и побочные эффекты описанных методов – офтальмогипертензия, осложненная катаракта, выпадение орбитальной клетчатки, эндофтальмит и сердечно-сосудистые осложнения [9–13].

В отечественной офтальмоонкологии важную позицию в области профилактики осложнений лучевой терапии занимают лазерные методы. Разработан метод отграничительной лазерной коагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза [3]. Применение патофизиологически обоснованного метода профилактической секторальной лазеркоагуляции здоровой сетчатки при меланоме хориоидеи позволит проводить лучевую терапию пациентам с такой патологией с меньшими рисками ретинальных постлучевых осложнений.

В нашем исследовании у пациентов основной группы через 1 месяц после лучевой терапии центральная толщина сетчатки по данным ОКТ не изменилась. Отмечено уменьшение на 72 мкм (56%) перифокальной экссудативной отслойки сетчатки у края опухоли. В основной группе не отмечалось развития постлучевых ретинальных осложнений.

В контрольной группе у пациентов ЦТС по данным ОКТ увеличилась на 41,3 мкм (12%). Наблюдалось увеличение экссудативной отслойки сетчатки на 205 мкм (45%), у 1 пациента этой группы через 1 месяц после лучевой терапии кроме увеличения экссудативной отслойки сетчатки у края опухоли наблюдались постлучевая макулопатия в виде отека и плоской экссудативной отслойки нейроэпителия в макулярной зоне по данным ОКТ и единичные «мягкие» и «твердые» экссудаты сетчатки в макулярной зоне при фоторегистрации. Изучение патогенеза, факторов риска, связанных с лучевой терапией, способствует глубокому пониманию проблемы постлучевых ретинальных осложнений лучевой терапии МХ, разработке и внедрению в медицинскую практику лечебно-профилактических методов для достижения наилучшего результата с сохранением функции органа зрения и улучшением качества жизни пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты применения метода СЛК сетчатки до проведения лучевой терапии у пациентов с МХ показали уменьшение частоты постлучевых осложнений, способствующее улучшению результатов лечения.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brovkina A.F. *Ophthalmomoonology a guide for physicians*. Moscow: Medicine; 2020. (in Russian)
2. Xu Y., Lou L., Wang Y.Q. Epidemiological study of uveal melanoma from US surveillance, Epidemiology, and end results program (2010–2015). *Journal of Ophthalmology*. 2020;41:1–8. doi: 10.1155/2020/3614039
3. Naumenko L., Krasny S., Zaborovsky I. Is there a need for restrictive laser coagulation of uveal melanoma, Macula, papillomacular bundle zone and optic disc before organ-preserving treatment? *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2020;4:167–168. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-167-168
4. Naumenko L.V., Zhylyayeva E.P. Transpupillary photodynamic therapy of the uveal melanoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2020;10(4):489–500. doi: 10.34883/pi.2020.10.4.021
5. Naumenko L.V. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma. *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):29–35. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-29-35
6. Coit D.G., Thompson J.A., Albertini M. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uveal Melanoma*. Version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network; 2019:24. doi: 10.6004/jnccn.2020.0007
7. Naumenko L.V. The profiles of Morbidities related to brachytherapy administered to choroid melanoma patients and the contribution of delimiting laser photocoagulation to their prevention. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2021;11(3):283–293. doi: 10.34883/pi.2021.11.3.027
8. Damato B.E., Singh A.D. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Springer International Publishing, 2019. doi: 100.1007/987-3-030-17879-6
9. Shields C.L., Dalvin L.A., Chang M. Visual Outcome at 4 Years Following Plaque Radiotherapy and Prophylactic Intravitreal Bevacizumab (Every 4 Months for 2 Years) for Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(2):136. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5132
10. Fallico M., Chronopoulos A., Schutz J.S. Treatment of radiation maculopathy and radiation-induced macular edema: A systematic review. *Survey of Ophthalmology*. 2021;66(3):441–460. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.08.007
11. Maheshwari A., Finger P.T. Regression patterns of choroidal melanoma: After palladium-103 (103Pd) plaque brachytherapy. *European Journal of Ophthalmology*. 2018;28(6):722–730. doi: 10.1177/1120672118776146
12. Miguel D., de Frutos-Baraja J.M., Lopez-Lara Martin F. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis of single-institution: part II. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2018;10(4):347–359. doi.org/10.5114/jcb.2018.77955
13. McCannel T.A., McCannel C.A. External Drainage for Primary Surgical Management of Uveal Melanoma Exudative Retinal Detachment. *Retina*. 2017;37(5):1006–1007. doi: 10.1097/iae.0000000000001337