

УДК 617.721+617.723]006.81.04-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.3.2025.418>Друмлі Д.А. , Цуканова І.В. , Полякова С.І. , Молчанюк Н.І. 

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна

Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування

For citation: Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418

Резюме. Актуальність. Органозберігаюче лікування увеальної меланоми, зокрема меланоми хоріоїдеї (МХ), нині є провідним методом, і його золотим стандартом визнана брахітерапія (БТ), яка в усьому світі проводиться за допомогою таких радіоактивних ізотопів, як рутеній-106, йод-125, паладій-103, золото-198, рідше іншими ізотопами, зокрема стронцієм-90. **Мета:** вивчити ультраструктурні особливості МХ стадій T_{1-4} після комбінованої дії транспупілярної термотерапії (ТТТ) та БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. **Матеріал та методи.** Проведено ретроспективне когортне дослідження, у ході якого вивчено віддаленні результати лікування 283 хворих на МХ стадій T_{1-4} , при строках спостереження від 12 до 180 місяців, які лікувалися у ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ» з 2007 по 2024 рік, та проведено електронно-мікроскопічні дослідження 6 енуклеюваних очей із продовженим ростом пухлини. Середній вік пацієнтів становив $54,2 (\pm 12,4)$ року. Чоловіків було 125 (44,2 %), жінок — 158 (55,8 %). **Результати.** Вперше визначено, що ультраструктурно прояви лікувального патоморфозу після комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою виявляються у вигляді некротичних змін у стромі пухлини, як-от фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, великі макрофаги з меланосомами, меланінові гранули у ядрах, просвітлення цитоплазми та каріоплазми зі зменшеною кількістю хромосом у ядерці, відсутність плазмолем клітин і їх органел. Віддаленні результати лікування показали, що при терміні спостереження до 60 місяців 220 (89,1 %) хворих живі, померли — 16 (6,5 %), дані про виживаність 11 хворих (4,4 %) відсутні. 60 і більше місяців спостерігаються 36 пацієнтів, всі з яких живі, проте 2 мають метастатичний процес. Основним органом метастазування є печінка (15 хворих), у 1 — легені. **Висновки.** Визначені ультраструктурні ознаки лікувального патоморфозу після комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою на МХ. Причиною енуклеації очей із МХ була виявлена ультраструктурна активність метаболічних процесів у клітинах пухлини. Ефективність комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою лікування МХ стадій T_{1-4} становить 90,45 % із розвитком метастатичного процесу в 5,65 % випадків. **Ключові слова:** меланома хоріоїдеї; лазерне лікування; офтальмологія; онкологія; іонізуюче випромінювання; гістологічне дослідження; електронна мікроскопія

Вступ

Органозберігаюче лікування увеальної меланоми, зокрема меланоми хоріоїдеї (МХ), нині є провідним методом, і його золотим стандартом визнана брахітерапія (БТ), яка в усьому світі проводиться за допомогою таких радіоактивних ізотопів, як рутеній-106, йод-125, пала-

дій-103, золото-198, рідше іншими ізотопами, зокрема стронцієм-90 [1–6].

Відомо, що у 50 % випадків у хворих на МХ розвивається метастатичний процес, і показники смертності від метастазів при МХ малих розмірів при п'ятирічному спостереженні становлять 3–16 % [7], а при середніх і



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Друмлі Дмитро Анатолійович, аспірант, лікар-офтальмолог відділення мікрохірургічного лікування онкологічних захворювань ока, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України», Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65044, Україна; e-mail: drumi9669@gmail.com

For correspondence: Drumi Dmytro, PhD-student, doctor-ophthalmologist, department of microsurgical treatment of oncological diseases of the eye, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Frantsuzkiy boulevard, 49/51, Odessa, 65044, Ukraine; e-mail: drumi9669@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

великих розмірах — 23–53 % [4]. Рівень виживаності хворих на МХ, незважаючи на поширення органозберігаючих методів лікування, залишається стабільним і становить, за даними різних авторів, до 90 %. Також виявлено, що між п'яти- і десятирічною виживаністю хворих із увеальною меланомою середніх і великих розмірів після БТ і енуклеації немає статистичної різниці [8–10].

Однією з методик органозберігаючого лікування МХ є транспупілярна термотерапія (ТТТ), яка використовується як самостійно, так і в комбінації з БТ [11–13].

В Україні в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» була розроблена методика проведення ТТТ і доведена її ефективність (92,1 %) як монотерапії у лікуванні МХ стадії Т₁ [14, 15]. Водночас ТТТ за розробленою методикою була використана в комбінації з БТ стронцієм-90/ітрієм-90 [16], що сьогодні є єдиним органозберігаючим методом лікування МХ в Україні.

При розробці методики ТТТ були вивчені гістоморфологічні й ультраструктурні особливості лікувального патоморфозу МХ, наявні у тканині пухлини після кожного щоденного сеансу ТТТ [17, 18]. У зв'язку з цим доцільним було вивчення ультраструктурних особливостей МХ стадій Т₁₋₄ після комбінованої дії ТТТ та БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою та віддалених результатів лікування, що стало метою дослідження.

Матеріал та методи

Проведено ретроспективне когортне дослідження, у ході якого вивчені віддалені результати лікування комбінованою дією ТТТ та БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою 283 хворих на МХ стадій Т₁₋₄, які лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» з 2007 по 2024 рік. Жінок було 158 (55,8 %), чоловіків — 125 (44,2 %). Середній вік пацієнтів становив 54,2 (± 12,4) року, мінімальний вік був 20, максимальний — 86 років.

На момент початку лікування у жодного пацієнта не було виявлено ні регіонарних, ні віддалених метастазів.

Усі хворі спостерігалися після проведеного лікування від 12 до 180 місяців. Відомості про те, чи живий пацієнт, отримували з опитування хворих або родичів по телефону.

Локальний результат лікування оцінювався як позитивний за наявністю: повного регресу (відсутність проявів пухлини на очному дні — рубець), часткового регресу (наявність остаточної пухлини на очному дні через 12 місяців спостереження), а також стабілізації пухлинного процесу (зменшення пухлини на 50–70 %, за даними В-сканування через 6 місяців після початку лікування, з подальшою стабілізацією розмірів пухлини від 6 до 12 місяців спостереження). Негативним результатом вважався за наявності продовженого росту пухлини, рецидиву (ріст пухлини з рубця) й екстрабульбарного росту.

Для вивчення проявів лікувального патоморфозу в меланомі після комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою було проведено електронно-мікроскопічні дослідження 6 енуклеованих очей із приводу МХ стадій Т₁₋₄, у яких був продовжений ріст пухлини, що стало причиною видалення очного яблука.

Отриманий матеріал для електронно-мікроскопічного дослідження пухлини фіксували у 2,5% розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері при значенні рН = 7,4 із додатковою дофіксацією 1% розчином осмієвої кислоти при тому ж рН буферного розчину. Потім зразки зневоднювалися у спиртах висхідної концентрації. Просочення тканин і їх полімеризація проводилися у суміші епоксидних смол епон-аралдиту. Вивчалися та фотографувалися зразки тканин в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням програмного забезпечення JASP (версія 0.18.1; JASPTeam, Амстердам, Нідерланди). Визначалися середні показники з розрахунком квадратичного відхилення — М (SD). У дослідженні двох і більше груп за якісною ознакою застосовувався аналіз таблиць спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона.

Дослідження проводилося з участю людей із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.) та відповідало чинному законодавству України. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні, що схвалене місцевим комітетом із біоетики (протокол № 4 від 12 квітня 2021 р.).

Результати

Ультраструктурні дослідження МХ після комбінованої дії діод-лазерної (810 нм) ТТТ та БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою виявили різний ступінь деструктивних змін прояву лікувального патоморфозу. Структура пухлини заповнена великою кількістю клітин, які щільно контактують між собою і містять переважно меланінові гранули. Виявляються скупчення у стромі пухлинних клітин великих розмірів із підвищеною щільності просвітленою каріоплазмою та цитоплазмою зі значною кількістю вільних рибосом і меланосом, а також зі зменшеною кількістю хромосом у ядерці (рис. 1).

Некротичні зміни у стромі пухлини проявляються глибокою деструкцією плазмолемі клітин і їх органел, які практично відсутні, а від ядер залишилися тільки обрис, цитоплазма у вигляді детриту, фіксується фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів (рис. 2, 3).

Також у пухлині зустрічаються великі макрофаги, які містять, крім меланосом, кульки із фрагментів цитоплазми з меланосомами, та конгломерати ядер, заповнених меланіновими гранулами (рис. 4).

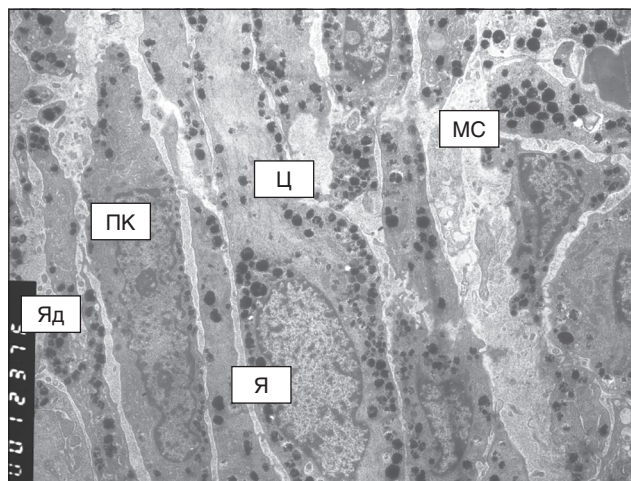


Рисунок 1. Пацієнт Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура МХ після лікування комбінованою дією ТТТ за розробленою методикою і БТ стронцієм-90/ітрієм-90. Скупчення у стромі пухлинних клітин великих розмірів із підвищеної щільності каріоплазмою та цитоплазмою та зі значною кількістю вільних рибосом і меланосом. 36. ×3000

Примітки: ПК — пухлинні клітини, Я — ядро, Яд — ядерце, Ц — цитоплазма, МС — меланосом.

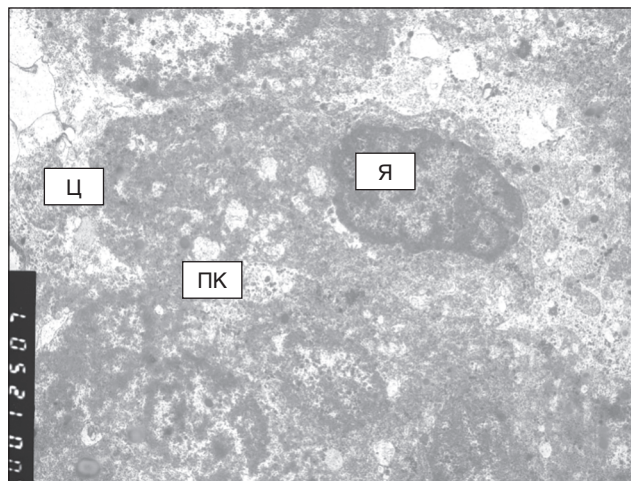


Рисунок 2. Пацієнт А-й. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура МХ після комбінованої дії ТТТ за розробленою методикою і БТ стронцієм-90/ітрієм-90. Некроз пухлинних клітин. 36. ×4000

Примітки: ПК — пухлинні клітини, Я — ядро, Ц — цитоплазма.

Виявлені ультраструктурні ознаки лікувального патоморфозу після комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою на МХ. Також встановлено, що частина пухлинних клітин може залишатися з ознаками активації метаболічних процесів, що свідчить про активність пухлинного процесу і є причиною невдалого органозберігаючого лікування, яке призвело в наших випадках до енукеації очного яблука.

Нами були вивчені віддалені результати розробленої комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 на МХ стадій T_{1-4} . Кількість хворих залежно від строку спостереження наведена у табл. 1.

З даних табл. 1 видно, що 121 хворий лікувався 12 місяців, із них 107 мали позитивний результат лікуван-

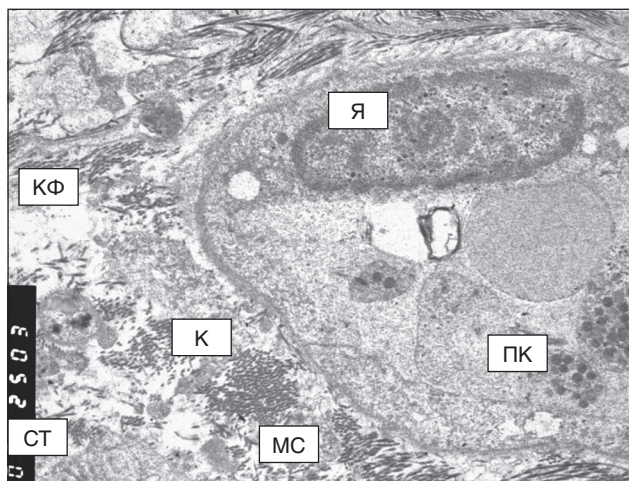


Рисунок 3. Пацієнт А-й. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура МХ після комбінованої дії ТТТ за розробленою методикою і БТ стронцієм-90/ітрієм-90. Некроз структур стромы, утворення грубих колагенових фібрил. Пухлинна клітина у капілярі. 36. ×2500

Примітки: ПК — пухлинні клітини, Я — ядро, МС — меланосом, СТ — строма, К — капіляр, КФ — колагенові фібрили.

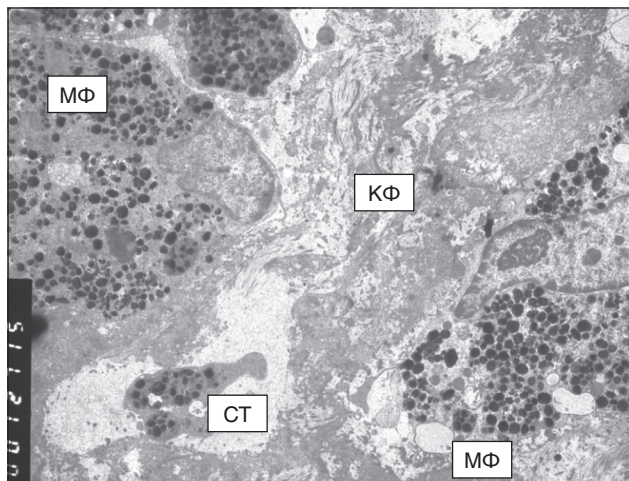


Рисунок 4. Пацієнт Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура МХ після комбінованої дії ТТТ за розробленою методикою і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 (2 курси). Некроз структур стромы. 36. ×3000

Примітки: СТ — строма, КФ — колагенові фібрили, МФ — макрофаг.

ня, живі 103, померли — 9 від метастатичного процесу в печінку, серед цих пацієнтів МХ була у стадії T_2 у 4, T_3 — у 3 і T_4 — у 2. Пухлина була у стані рубцювання у двох пацієнтів, часткової регресії зі стабілізацією пухлинного процесу у трьох, продовжений ріст мала у чотирьох. Дані виживаності 9 хворих невідомі. Два роки отримували лікування 63 хворі, з яких померли від метастазів у печінку двоє на стадії T_2 з частковою регресією пухлини на очному дні й один хворий на стадії T_3 має часткову регресію пухлини і живе з метастазом, із приводу чого отримує лікування у загальних онкологів. Після лікування спостерігаються 3 роки 47 пацієнтів, серед яких померли від метастазів четверо на стадії T_3 , один із них мав метастатичний процес у легенях із пози-

Таблиця 1. Кількість хворих на МХ стадій T₁₋₄ залежно від строку спостереження, локального результату на очному дні та дані виживаності хворих

СС (м-ці)	Стадія пухлини — Т								Жив, n	Помер, n	Невідомо, n	Σ, n
	1		2		3		4					
	Локальний результат на очному дні, n											
	+	–	+	–	+	–	+	–				
12	7	–	49	6	42	6	9	2	103	9	9	121
24	3	–	28	2	25	1	4	–	59	2	2	63
36	2	–	21	1	19	–	4	–	43	4	–	47
48	1	–	5	–	10	–	–	–	15	1	–	16
60	–	–	5	–	3	–	1	–	9	–	–	9
72	–	–	2	–	–	–	–	–	2	–	–	2
84	–	–	3	–	1	–	–	–	4	–	–	4
96	–	–	2	–	1	–	–	–	3	–	–	3
108	–	–	–	–	2	1	1	–	4	–	–	4
120	1	1	3	1	2	–	–	–	8	–	–	8
132	–	–	1	–	–	–	–	–	1	–	–	1
144	–	–	–	–	1	–	–	–	1	–	–	1
156	–	–	–	–	1	–	–	–	1	–	–	1
168	–	–	1	1	–	–	–	–	2	–	–	2
180	–	–	1	–	–	–	–	–	1	–	–	1
Усього	14	1	121	11	107	8	19	2	256	16	11	283

Примітки: СС (м-ці) — строки спостереження (місяці); Σ — усього хворих; n — кількість хворих; «+» — позитивний результат лікування; «–» — негативний результат лікування.

тивним локальним результатом на очному дні у вигляді рубцювання пухлини. Слід відзначити, що при терміні спостереження 3 роки живуть із метастазом у печінку двоє хворих на МХ стадії T₂ у стані рубцювання пухлини на очному дні. Чотири роки після лікування спостерігаються 16 пацієнтів, із яких помер від метастазів один хворий на МХ стадії T₃ при частковому регресі пухлини і стабілізації її стану. Серед 36 хворих, що спостерігаються більше 5 років після лікування, живі та мають метастази у печінку двоє пацієнтів із МХ стадії T₂, у яких око було видалене у зв'язку із продовженим ростом пухлини. Хворі лікуються у загального онколога і проходять контрольні огляди в інституті.

Таким чином, із 283 пацієнтів із МХ стадій T₁₋₃, що отримували органозберігаюче лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ та БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою, на момент проведення аналізу живі 256 (90,45 %), померли — 16 (5,65 %), про 11 (4,0 %) хворих дані відсутні. У термін до 60 місяців спостереження 220 (89,1 %) пацієнтів живі, померли — 16 (6,5 %), дані про виживаність 11 хворих (4,4 %) відсутні. 60 і більше місяців спостерігаються 36 хворих, всі з яких живі, проте двоє мають метастатичний процес.

Обговорення

Проведені нами дослідження показали, що ефективність органозберігаючого лікування МХ стадій T₁₋₄ комбінованою дією ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 становить 90,45 %, що збігається з даними інших авторів

про ефективність БТ з використанням інших радіоактивних ізотопів, таких як рутеній-106, йод-125 [19, 20]. Показник смертності від метастазів, переважно в печінку (15 хворих із 16), також не перевищує відомих даних [21].

Ультраструктурні особливості лікувального патоморфозу після комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою вивчені нами вперше, при цьому виявлені некротичні зміни відповідають як дії ТТТ, так і БТ, але не виключають наявності активних метаболічних процесів у паренхімі пухлини, які можуть призвести до подальшого прогресування пухлинного процесу, що і стало причиною видалення очей у досліджених хворих.

Метастатичний процес може розвинутися незалежно від стадії пухлини та виду проведеного лікування, тому подальші дослідження мають бути спрямовані на запобігання розвитку та лікування метастазів.

Висновки

1. Вперше визначено, що ультраструктурно прояви лікувального патоморфозу після комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою виявляються у вигляді некротичних змін у стромі пухлини, таких як фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, великі макрофаги з меланосомами, меланінові гранули у ядрах, просвітлення цитоплазми та каріоплазми зі зменшеною кількістю хромосом у ядерці, відсутність плазмолемати клітин і їх органел.

2. Ефективність комбінованої дії ТТТ і БТ стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою лікування МХ стадій Т₁₋₄ становить 90,45 % із розвитком метастатичного процесу в 5,65 % випадків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Друмі Д.А. — збір та аналіз даних, написання рукопису; Цуканова І.В. — виконання транспупілярної термотерапії як методу лікування; Полякова С.І. — проєктування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису; Молчанюк Н.І. — проведення та аналіз результатів електронної мікроскопії.

References

1. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2017 Oct;9(5):453-465. doi: 10.5114/jcb.2017.70986.
2. Russo A, Laguardia M, Damato B. Eccentric ruthenium plaque radiotherapy of posterior choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Oct;250(10):1533-1540. doi: 10.1007/s00417-012-1962-3.
3. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1363-1372. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.
4. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1180-1186. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026.
5. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006 Dec;124(12):1684-1693. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
6. Verschuere KM, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, et al. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium (106) brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol*. 2010 Jun;95(3):332-338. doi: 10.1016/j.radonc.2010.03.023.
7. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 May 1;86(1):18-26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.026.
8. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, et al. Cytogenetic Abnormalities in Uveal Melanoma Based on Tumor Features and Size in 1059 Patients: The 2016 W. Richard Green Lecture. *Ophthalmology*. 2017 May;124(5):609-618. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.12.026.
9. Frenkel S, Hendler K, Pe'er J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *Isr Med Assoc J*. 2009 May;11(5):280-285.
10. Pilotto E, Vujosevic S, De Belvis V, Parrozzani R, Boccassini B, Midena E. Long-term choroidal vascular changes after iodine brachytherapy versus transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):646-653. doi: 10.1177/112067210901900420.
11. Karimi S, Arabi A, Siavashpour Z, Shahraki T, Ansari I. Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021 Jun;13(3):358-364. doi: 10.5114/jcb.2021.106191.
12. Maheshwari A, Finger PT. Regression patterns of choroidal melanoma: After palladium-103 (103Pd) plaque brachytherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Nov;28(6):722-730. doi: 10.1177/1120672118776146.
13. Maheshwari A, Finger PT. Laser treatment for choroidal melanoma: Current concepts. *Surv Ophthalmol*. 2023 Mar-Apr;68(2):211-224. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.05.002.
14. Pasyechnikova NV, Naumenko VO, Poliakov SI, Tsukanova IV. Method of treating patients with stage T1 chorioidal melanoma. Patent UA 102890 U, 2015. Ukrainian.
15. Tsukanova IV, Poliakov SI, Naumenko VO, Pasyechnikova NV. Efficacy of 810-nm diode laser transpupillary thermotherapy delivered using the methodology developed for small (T1) choroidal melanomas. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2019;(3):36-40. Ukrainian. doi: 10.31288/oftalmolzh201933640.
16. Pasyechnikova NV, Maleckij AP, Poliakov SI, Chebotaryov YeP, Tsukanova IV, Drumi DA. Method of treating patients with choroidal melanoma stages T2-T3 by combining the action of transpupillary thermotherapy according to the developed method and brachytherapy with strontium-90/yttrium-90: a scientific work. Copyright 135100.04/15/2025. Ukrainian.
17. Vit VV, Polyakova SI, Tsukanova IV. Histomorphological changes in uveal melanoma after one, two, three and four daily sessions of transpupillary thermotherapy with diode laser (810 nm). *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2019;7(2):17-21. Ukrainian. doi: 10.22141/2309-8147.7.2.2019.169683.
18. Vit VV, Molchaniuk NI, Poliakov SI, Tsukanova IV. Ultrastructural features of choroidal melanomas after 810-nm diode-laser transpupillary thermotherapy delivered using the developed methodology. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2019;(6):56-62. doi: 10.31288/oftalmolzh201965662.
19. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al.; COMS Follow-up of Plaque Eyes Working Group. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma: IV. Local Treatment Failure and Enucleation in the First 5 Years after Brachytherapy. COMS Report No. 19. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4S):S148-S157. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.032.
20. Cennamo G, Montorio D, D'Andrea L, et al. Long-Term Outcomes in Uveal Melanoma After Ruthenium-106 Brachytherapy. *Front Oncol*. 2022 Jan 3;11:754108. doi: 10.3389/fonc.2021.754108.
21. Kattelan S, Mrazovac Zimak D, Ivankovici M, Markovici I, Gverovici Antunica A. Liver metastasis in uveal melanoma - treatment options and clinical outcome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Feb 21;27(2):72. doi: 10.31083/j.fbl2702072.

Отримано/Received 21.08.2025

Рецензовано/Revised 20.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2025 ■

Information about authors

Dmytro Drumi, PhD-student, doctor-ophthalmologist, department of microsurgical treatment of oncological diseases of the eye, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: drumi9669@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-6760-5319>

Svetlana Polyakova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow at the Department of microsurgical treatment of oncological diseases of the eye, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: polyakovasvetlana1755@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-1186-8247>

Inna Tsukanova, PhD, department of microsurgical treatment of oncological diseases of the eye, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: inna.sister@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-8628-8827>

Nataliia Molchaniuk, PhD, Senior Research Fellow at the Department of microsurgical treatment of oncological diseases of the eye, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: elmicroscop@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3666-0126>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. D.A. Drumi — data collection and analysis, manuscript writing; I.V. Tsukanova — conducting transpupillary thermotherapy as a treatment method; S.I. Polyakova — design and development of the research concept, data interpretation, manuscript editing; N.I. Molchaniuk — conducting electron microscopy and analysis of its results.

D.A. Drumi, I.V. Tsukanova, S.I. Polyakova, N.I. Molchaniuk

State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU", Odesa, Ukraine

Ultrastructural features of choroidal melanoma after combined transpupillary thermotherapy and strontium-90/yttrium-90 brachytherapy using the developed technique and long-term treatment results

Abstract. Background. Organ-sparing treatment for uveal melanoma, in particular choroidal melanoma (CM), is currently the leading method, and brachytherapy is recognized as its "gold standard". It is performed worldwide using radioactive isotopes such as ruthenium-106, iodine-125, palladium-103, gold-198, and less commonly other isotopes, including strontium-90. The purpose was to study the ultrastructural features of CM stages T₁₋₄ after the combined action of transpupillary thermotherapy (TTT) and brachytherapy with strontium-90/yttrium-90 using the developed technique and the long-term results of treatment.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted, which investigated the long-term treatment outcomes in 283 patients with CM stages T₁₋₄, with observation periods from 12 to 180 months, who were treated at the State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine" from 2007 to 2024. Also, electron microscopic studies of 6 enucleated eyes with continued tumor growth were carried out. The average age of the patients was 54.2 ± 12.4 years. There were 125 men (44.2 %), 158 women (55.8 %). **Results.** It was determined for the first time that ultrastructural manifestations of therapeutic pathomorphosis after the combined action of TTT and strontium-90/yttrium-90 brachytherapy using the developed technique are manifested in the form of necrotic changes

in the tumor stroma such as fibrinoid necrosis of collagen fibrils, necrosis of melanocytes, large macrophages with melanosomes, melanin granules in the nuclei, cytoplasmic and karyoplasmic clearing with a reduced number of chromosomes in the nucleolus, absence of plasmalemma of cells and their organelles. Long-term treatment outcomes showed that with a follow-up period of up to 60 months, 220 (89.1 %) patients are alive, 16 (6.5 %) died, data on the survival of 11 patients (4.4 %) are unknown. Thirty-six patients are observed for 60 months or more, all of them are alive, but two have a metastatic process. The main organ of metastasis is the liver (15 patients), in one patient, it is the lungs. **Conclusions.** Ultrastructural signs of therapeutic pathomorphosis were determined after the combined action on CM of TTT and strontium-90/yttrium-90 brachytherapy according to the developed technique. The cause for enucleation of the eyes with CM was the ultrastructural activity of metabolic processes in tumor cells. The effectiveness of the combined action of TTT and strontium-90/yttrium-90 brachytherapy according to the developed method of treatment for CM stages T₁₋₄ is 90.45 %, with the development of a metastatic process in 5.65 % of cases.

Keywords: choroidal melanoma; laser treatment; ophthalmology; oncology; ionizing radiation; histological examination; electron microscopy