

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ІМ. В. П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ІМ. В. П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Друмi Дмитро Анатолійович

УДК 617.741–006.6:616-006.33:615.849:615.832

ДИСЕРТАЦІЯ

«Ефективність комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії
(стронцій-90/ітрій-90) на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄»

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів
і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Друмi Д.А.

Науковий керівник: Полякова Світлана Іванівна, доктор медичних наук, старший
науковий співробітник

Одеса – 2026

АНОТАЦІЯ

Друмлі Д. А. «Ефективність комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії (стронцій-90/ітрій-90) на меланому хоріоїдеї стадій T1-4» – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю І2 Медицина. – ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, 2026.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування меланоми хоріоїдеї (МХ) стадій T₁₋₄ комбінованою дією транспупілярної термотерапії (ТТТ) та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 (БТ) за розробленою методикою з урахуванням особливостей клінічних характеристик пухлини.

Розроблена методика комбінованої дії на МХ стадій T₁₋₄ складалась з одного сеансу щодня 4 дні поспіль дії діод-лазерної (810 нм) ТТТ та послідуною БТ стронцій-90/ітрій-90 (Пасечнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов Є.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А., автори. Науковий твір «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій T2-T3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90». Авторське право на твір № 135100. 15.04.2025.) використовувалась у 283 хворих на МХ, середній вік яких склав 54,2(SD12,4) років, мінімальний вік був 20, максимальний – 86 років. Чоловіків було – 125 (44,2 %), жінок – 158 (55,8 %). Праве око було уражене у 148 (52,3 %) пацієнтів, ліве – у 135 (47,7 %).

Клінічними дослідженнями було встановлено, що в залежності від стадії МХ, пацієнти розподілилися наступним чином: стадія T₁ (вистояння 3,1–6,0 мм, діаметр основи 3,1–9,0 мм) визначена у 15 (5,3 %), стадія T₂ (вистояння 3,1–6,0 мм, діаметр основи 9,1–15,0 мм; вистояння 6,1–9,0 мм, діаметр основи 3,1–12,0 мм) – у 132 (46,64 %), стадія T₃ (вистояння 3,1–6,0 мм, діаметр основи 15,1–18,0 мм; вистояння 6,1–9,0 мм, діаметр основи 12,1–18,0 мм; вистояння 9,1–12,0 мм, діаметр основи 3,1–18,0 мм; вистояння – 12,1–15,0 мм, діаметр основи – 9,1–15,0 мм) – у 115 (40,64 %), стадія T₄ (вистояння 3,1–12,0 мм, діаметр основи >18 мм) – у 21 (7,42 %) хворого.

Вивчення клінічної характеристики меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від <3,0 до 18,0 мм) дозволило встановити, що частіше вражаються особи працездатного віку – 54,2 (SD12,4) років, з незначною перевагою жінки (55,8 % проти 44,2 %), частіше це нерівномірно пігментовані пухлини (46,6 %) без чітких меж (88,6 %), які локалізуються парамакулярно і периферично (88,3 %), мають «напівсферичну» форму (51,9 %) і є частіше пухлинами стадій T₂ – T₃ (87,3 %).

Гістоморфологічні дослідження для вивчення особливостей лікувального патоморфозу в пухлинній тканині МХ після проведення комбінованої дії ТТТ та БТ за розробленою методикою проведені на 15 очах пацієнтів на МХ після енуклеації очних яблук у зв'язку з продовженим ростом пухлини. Встановлено, що гістоморфологічно лікувальний патоморфоз після проведеного лікування має різний ступінь вираженості від I до III і проявляється в тканині МХ наявністю ділянок некробіозу, некрозу та некробіозу, некрозу на фоні склерозу-гіалінозу, склерозу, що поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

Встановлено, що серед меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів з продовженим ростом пухлини більшість була змішаної будови (93,3 %) з перевагою епітеліоїдноклітинної будови, слабкопігментовані (60,0 %) та безпігментні (20,0 %) і мали інвазію до склери, епісклери (40,0 %) та екстрабульбарний ріст (26,7 %).

Ультроструктурні дослідження проявів лікувального патоморфозу проведені на 6 очах пацієнтів на МХ після енуклеації очних яблук у зв'язку з продовженим ростом пухлини. Виявлені некротичні зміни в стромі пухлини – фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, наявність великих макрофагів з конгломератами ядер, заповнених меланіновими гранулами, просвітлення цитоплазми та каріоплазми зі зменшеною кількістю хромосом в ядері, практично відсутні плазмолема клітин та їх органели, що є безпосередньою дією брахітерапії на пухлину.

Імунологічні дослідження проведені у 169 хворих на МХ і 44 здорових осіб, які дозволили встановити, що перебіг пухлинного процесу у хворих на МХ різних

стадій обумовлений змінами стану імунної системи, що виражається активацією клітинної і гуморальної ланок імунітету – підвищенням активності Т-лімфоцитів ($CD3^+$) в 1,3 рази ($p=0,009$), Т-хелперів ($CD4^+$) – в 1,4 рази ($p=0,003$), Т-супресорів ($CD8^+$) – в 1,7 рази ($p=0,001$), співвідношення $CD4^+/CD8^+$ – на 2,2 ($p=0,0001$), фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) – в 1,5 рази ($p=0,0001$), натуральних кілерів (NK-клітин ($CD16^+$)) – в 1,5 рази ($p=0,003$), імуноглобулінів (Ig M і Ig A) в 1,5 рази ($p=0,0001$) і 1,2 рази ($p=0,009$), відповідно, у порівнянні зі здоровими особами вже до початку лікування, що свідчить про активну імунну відповідь організму хворого на пухлинні антигени і активацію лімфоцитів периферичної крові.

По мірі розвитку пухлинного процесу зростає активна імунна відповідь на пухлинні антигени, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів, зокрема, зростає рівень експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові $CD7^+$ в 5,5 рази, $CD54^+$ – в 4,6 рази та FAS-ліганду $CD95^+$ – в 4,3 рази, що впливають на процеси продукції цитокінів ($CD7^+$) і міжклітинної адгезії ($CD7^+$ і $CD54^+$) та проапоптичної активності лімфоцитів (FAS-ліганд $CD95^+$), які статистично значно вищі, ніж у здорових осіб ($p=0,00001$ відповідно).

Після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї T_{1-3} середніх і великих розмірів відбувається статистично значиме зниження тільки відносного рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові $CD7^+$ на 2,1 % ($p=0,02$), що свідчить про зниження процесів клітинної адгезії та продукції цитокінів, і у вигляді тенденції до статистичної значущості відносного рівня експресії FAS-ліганду $CD95^+$ на 1,3 % ($p=0,06$).

Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів $CD7^+$, $CD54^+$, FAS-ліганду $CD95^+$ у хворих на МХ стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів до початку лікування вище ніж у хворих на МХ стадії T_1 малих розмірів, але статистично значуще відрізняється тільки абсолютний рівень $CD7^+$, який вище в 1,5 рази ($p=0,0008$).

Після проведення органозберігаючого лікування у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів комбінованою дією ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою статистично значуще знижуються абсолютні та відносні рівні FAS-ліганду CD95⁺, що відповідає за процеси апоптозу, в 1,4 рази (p=0,003 і p=0,001, відповідно) і CD54⁺, який контролює процеси міжклітинної адгезії, – в 1,3 та 1,2 рази (p=0,03 і p=0,001, відповідно), у порівнянні із хворими на МХ стадії T₁ малих розмірів, які отримували лікування тільки ТТТ за розробленою методикою як монотерапію.

У хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до і після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою суттєвих змін показників імунітету не відбулося, окрім підвищення відносного значення натуральних кілерів (NK-клітин) на 4,3% (p=0,02). У хворих на МХ, які отримували фотокоагуляцію (ФК) + БТ, також суттєвих змін показників до і після лікування не сталося, окрім статистично значущого зниження відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8% (p=0,0001) та підвищення IgM на 0,2 (p=0,002). Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після проведеного лікування відзначено статистично значуще підвищення більшості показників у хворих на МХ, що отримували комбіновану дію ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою відносно хворих, що лікувались ФК+БТ (p<0,05).

Розроблена технологія органозберігаючого лікування МХ комбінацією ТТТ і брахітерапією з радіонуклідами стронцій-90/ітрій-90 дозволяє проводити органозберігаюче лікування МХ не тільки середніх розмірів стадії T₁ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-9,0 мм), стадії T₂ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-15,0 мм) та стадії T₃ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 12,1-15,0 мм), а й МХ великих розмірів стадії T₂₋₄ (вистояння – 6,1-9,0 мм, діаметр – 12,1- >18,0 мм).

Встановлено, що ефективність органозберігаючого лікування розробленою методикою (локальний результат на очному дні) комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від <3,0 до 18,0 мм) через 1 рік спостереження після початку лікування складає 96,8%, в тому числі у вигляді повного регресу – у 21

(19,1%), часткового регресу – у 75 (68,2%), регресу зі стабілізацією розмірів пухлини – у 14 (12,7%) хворих та виживаністю хворих 90,45 % при спостереженні більше 5 років.

Ключові слова: меланома хоріоїдеї, хоріоїдея, імунологія, транспупілярна термотерапія, брахітерапія, сітківка, гістологічне дослідження, іонізуюче випромінювання, променева терапія, лазерне лікування, офтальмологія, онкологія.

ANNOTATION

Drumi D. A. “Effectiveness of the combined action of transpupillary thermotherapy and brachytherapy (strontium-90/yttrium-90) on choroidal melanoma stages T1-4” – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty I2 Medicine. – State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, 2026.

The dissertation is devoted to the problem of increasing the effectiveness of the treatment of choroidal melanoma (CM) stages T1-4 by the combined action of transpupillary thermotherapy (TTT) and strontium-90/yttrium-90 brachytherapy (BT) according to the developed methodology taking into account the specific clinical characteristics of the tumor.

The developed method of combined action on CM stages T1-4 consisted of one session daily for 4 consecutive days of diode laser (810 nm) TTT and subsequent BT with strontium-90/yttrium-90 (Pasyechnikova N.V., Maletsky A.P., Polyakova S.I., Chebotaryov E.P., Tsukanova I.V., Drumi D.A. Scientific work “Method of treating patients with choroidal melanoma stages T2-T3 by combining transpupillary thermotherapy according to the developed method and brachytherapy with strontium-90/yttrium-90”. Copyright for the work No. 135100. 04/15/2025.) was used in 283 patients with CM, whose average age was 54.2 (SD12.4) years, the minimum age was 20, the maximum – 86 years. There were 125 men (44.2 %), 158 women (55.8 %). The right eye was affected in 148 (52.3 %) patients, the left eye – in 135 (47.7 %).

Clinical studies have shown that, depending on the stage of CM, patients were distributed as follows: stage T1 (thickness 3.1–6.0 mm, base diameter 3.1–9.0 mm) was determined in 15 (5.3 %), stage T2 (thickness 3.1–6.0 mm, base diameter 9.1–15.0 mm; thickness 6.1–9.0 mm, base diameter 3.1–12.0 mm) — in 132 (46.64 %), stage T3 (thickness 3.1–6.0 mm, base diameter 15.1–18.0 mm; thickness 6.1–9.0 mm, base diameter 12.1–18.0 mm;

thickness 9.1–12.0 mm, base diameter 3.1–18.0 mm; thickness — 12.1–15.0 mm, base diameter — 9.1–15.0 mm) — in 115 (40.64%), stage T4 (thickness 3.1–12.0 mm, base diameter >18 mm) — in 21 (7.42 %) patients.

The study of the clinical characteristics of choroidal melanomas of stages T1-4 of medium and large sizes (thickness from 3.1 to 15.0 mm, base diameter from 3.0 to 18.0 mm) allowed us to establish that people of working age are more often affected - 54.2 (SD12.4) years old, with a slight predominance of women (55.8% versus 44.2%), more often these are unevenly pigmented tumors (46.6%) without clear boundaries (88.6%), which are localized paramacularly and peripherally (88.3%), have a “hemispherical” shape (51.9%) and are more often tumors of stages T2 – T3 (87.3%).

Histomorphological studies to study the features of therapeutic pathomorphosis in the tumor tissue of the CM after the combined action of TTT and BT were carried out according to the developed method on 15 eyes of patients with CM after enucleation of the eyeballs due to continued tumor growth. It was established that histomorphologically therapeutic pathomorphosis after the treatment has different degrees of severity from I to III and is manifested in the CM tissue by the presence of areas of necrobiosis, necrosis and necrobiosis, necrosis on the background of sclerosis-hyalinosis, sclerosis, which spread to the areas of the choroid adjacent to the tumor. It was found that among choroidal melanomas of stages T 1-4 of medium and large size with continued tumor growth, the majority were mixed (93.3%) with a predominance of epithelioid cellular structure, poorly pigmented (60.0%) and non-pigmented (20.0%) and had invasion of the sclera, episclera (40.0%) and extrabulbar growth (26.7%).

Ultrastructural studies of the manifestations of therapeutic pathomorphosis were carried out on 6 eyes of patients with choroidal melanoma after enucleation of the eyeballs due to continued tumor growth. Necrotic changes were detected in the tumor stroma - the plasmalemma of cells and their organelles were practically absent, fibrinoid necrosis of collagen fibrils, necrosis of melanocytes, the presence of large macrophages with conglomerates of nuclei filled with melanin granules, clarification of the cytoplasm and

karyoplasm with a reduced number of chromosomes in the nucleus, which is a direct effect of brachytherapy on the tumor.

Immunological studies were conducted in 169 patients with CM and 44 healthy individuals, which allowed us to establish that the course of the tumor process in patients with CM of different stages is due to changes in the state of the immune system, which is expressed in the activation of cellular and humoral immunity - an increase in the activity of T-lymphocytes (CD3+) by 1.3 times ($p=0.009$), T-helpers (CD4+) - by 1.4 times ($p=0.003$), T-suppressors (CD8+) - by 1.7 times ($p=0.001$), the ratio of CD4+/CD8+ - by 2.2 ($p=0.0001$), phagocytic activity of neutrophils (FAN) - by 1.5 times ($p=0.0001$), natural killers (NK cells (CD16+)) - by 1.5 times ($p=0.003$), immunoglobulins (Ig M and Ig A) by 1.5 times ($p=0.0001$) and 1.2 times ($p=0.009$), respectively, compared to healthy individuals before the start of treatment, which indicates an active immune response of the patient's body to tumor antigens and activation of peripheral blood lymphocytes.

As the tumor process develops, the active immune response to tumor antigens increases, which cause the maturation of a clone of specifically activated lymphocytes, in particular, the level of expression of peripheral blood lymphocyte activation markers CD7+ increases by 5.5 times, CD54+ by 4.6 times and FAS-ligand CD95+ by 4.3 times, which affect the processes of cytokine production (CD7+) and intercellular adhesion (CD7+ and CD54+) and proapoptotic activity of lymphocytes (FAS-ligand CD95+), which are statistically significantly higher than in healthy individuals ($p=0.00001$, respectively).

After the combined action of TTT and BT Sr-90/Y-90 according to the developed method in patients with medium and large size choroidal melanoma T 1-3, there is a statistically significant decrease only in the relative level of expression of molecular markers of peripheral blood lymphocyte activation CD7 + by 2.1% ($p=0.02$), which indicates a decrease in cell adhesion processes and cytokine production, and in the form of a tendency towards statistical significance in the relative level of expression of FAS ligand CD95 + by 1.3% ($p=0.06$). The level of expression of molecular markers of lymphocyte activation CD7 + , CD54 + , and FAS-ligand CD95 + in patients with MX stages T 1-3 of medium and large size before the start of treatment is higher than in patients with MX stage T 1 of

small size, but only the absolute level of CD7 + is statistically significantly different, which is 1.5 times higher ($p = 0.0008$).

After organ-preserving treatment in patients with CM stages T1-3 of medium and large size, the combined action of TTT and BT Sr-90/Y-90 according to the developed method statistically significantly reduces the absolute and relative levels of FAS-ligand CD95+, which is responsible for apoptosis processes, by 1.4 times ($p=0.003$ and $p=0.001$, respectively) and CD54+, which controls intercellular adhesion processes, by 1.3 and 1.2 times ($p=0.03$ and $p=0.001$, respectively), compared to patients with CM stage T1 of small size, who received treatment only with TTT according to the developed method as monotherapy.

In patients with choroidal melanoma of stages T1-3 of medium and large size before and after the combined action of TTT and BT Sr-90/Y-90 according to the developed method, there were no significant changes in immunity indicators, except for an increase in the relative value of natural killer (NK) cells by 4.3% ($p=0.02$). In patients with CM who received photocoagulation (PC) + BT, there were also no significant changes in indicators before and after treatment, except for a statistically significant decrease in the relative value of neutrophil phagocytic activity by 15.8% ($p=0.0001$) and an increase in IgM by 0.2 ($p=0.002$). However, when comparing the indicators in both groups after the treatment, a statistically significant increase in most indicators was noted in patients with CM who received the combined effect of TTT and BT Sr-90/Y-90 according to the developed method compared to patients treated with PC+BT ($p<0.05$).

The developed technology of organ-sparing treatment of CM using a combination of TTT and brachytherapy with strontium-90/yttrium-90 radionuclides allows for organ-sparing treatment of CM not only of medium-sized stages T1 (thickness – 3.1-6.0 mm, base diameter – 3.1-9.0 mm), stages T2 (thickness – 3.1-6.0 mm, base diameter – 3.1-15.0 mm) and stages T3 (thickness – 3.1-6.0 mm, base diameter – 12.1-15.0 mm), but also of large-sized CM stages T2-4 (thickness – 6.1-9.0 mm, base diameter – 12.1->18.0 mm).

It was established that the effectiveness of organ-preserving treatment using the developed method (local result on the fundus) of combined action of TTT and BT Sr-90/Y-90 for choroidal melanomas of stages T1-4 of medium and large sizes (prominence from 3.1 to 15.0 mm, base length from <3.0 to 18.0 mm) after 1 year of observation after the start of treatment is 96.8%, including complete regression in 21 (19.1%), partial regression in 75 (68.2%), regression with stabilization of tumor size in 14 (12.7%) patients and patient survival rate of 90.45% with observation for more than 5 years.

Keywords: choroidal melanoma, choroid, immunology, transpupillary thermotherapy, brachytherapy, retina, histological examination, ionizing radiation, radiotherapy, laser treatment, ophthalmology, oncology.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Друмi Д. Стан iмунної системи у хворих на меланому хорiоiдеї на рiзних стадiях захворювання. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2024;(6):27-32. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202462732>

(особистий внесок автора – аналіз отриманих даних, опис результатiв дослідження, написання рукопису)

2. Друмi Д, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Цуканова I, Богданова О. Стан клiтинного та гуморального iмунiтету хворих на меланому хорiоiдеї пiсля проведення лiкування з застосуванням свiтлової енергiї з брахiтерапiєю Sr90/Y90 (фотокоагуляцiя+брахiтерапiя, транспупiлярна термотерапiя + брахiтерапiя). *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(1):34-40. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202513440>

(особистий внесок авторiв: Друмi Д - збiр та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепцiї дослідження, iнтерпретацiя даних, редагування рукопису, Величко Л - аналіз результатiв дослідження, редагування рукопису, Макарова М - проведення досліджень, аналіз даних, Цуканова I - збiр та аналіз даних, створення електронної бази, Богданова О – проведення досліджень, аналіз даних)

3. Друмi Д, Цуканова I, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Богданова О. Рiвень експресiї молекулярних маркерiв активацiї лiмфоцитiв периферичної кровi у хворих на меланому хорiоiдеї рiзних стадiй до i пiсля органозберiгаючого лiкування. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(3):31-4. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202533134>

(особистий внесок авторiв: Друмi Д - збiр та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепцiї дослідження, iнтерпретацiя даних, редагування рукопису, Величко Л - аналіз результатiв дослідження, редагування рукопису, Макарова М - проведення досліджень, аналіз даних, Цуканова I - збiр та аналіз даних, створення електронної бази, Богданова О – проведення досліджень, аналіз даних)

4. Друмi ДА, Полякова СI, Малецький АП, Чеботарьов Є, Артемов ОВ. Клінічна характеристика меланом хоріоїдеї стадій T1-T4 середніх і великих розмірів в Україні. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(4):35-40.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202543540>

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Малецький АП – редагування рукопису, Чеботарьов ЄП - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Артемов ОВ – інтерпретація даних)

5. Друмi ДА, Полякова СI. Короткострокова ефективність органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій T1-4 середніх і великих розмірів в Україні за локальним контролем пухлини на очному дні. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(5):53-7.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202555357>

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису)

6. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СI, Молчанюк НI. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. *Archive of Ophthalmology of Ukraine*. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Цуканова ІВ - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Молчанюк НI – проведення, аналіз та інтерпретація ультраструктурних досліджень)

7. Drumida, PolyakovaSI, ArtyomovOV, LytvynenkoMV, VinnerNV, ChebotarovaSO, YavorskyBI, LarsonLN. Clinical and histomorphological characteristics of medium and large-sized uveal melanoma stages T1–3 after failure of organ-preserving treatment. *Experimental and Clinical Medicine*. 2025;94(3):63-73.

<https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.dpa>

(особистий внесок авторів: DrumiDA – statistical processing and interpretation of data, data collection, PolyakovaSI – concept, design, approval of the final versio, ArtyomovOV – statistical processing and interpretation of data, writing or critical editing of the article, approval of the final version, LytvynenkoMV – writing or critical editing of the article, approval of the final version, VinnerNV – design, approval of the final version, ChebotarovaSO – design, approval of the final version, YavorskyBI – design, approval of the final version, LarsonLN – design, approval of the final version)аних)

8. Polyakova S, Chebotarov Ye, Tsukanova I, Drumi D. ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF CHOROIDAL MELANOMA. Conferința științifico-practică "Ziua Miopiei" = Myopia Day: conference, 12-13 Octombrie 2023; Chișinău: [Rezumate] = Abstract Book/comitetul de organizare: Lilia Dumbrăveanu [et al.]; Chișinău: Arva Color, 2023.

9. Друмi ДА, Полякова СІ, Величко ЛМ. Богданова ОВ, Макарова МБ. Стан протипухлинної резистентності організму хворих на меланому хоріоїдеї в залежності від стадії пухлинного процесу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024»; 16-18 травня 2024; Одеса, Україна. Одеса: Бондаренко М.О., 2024.

10. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СІ, Величко ЛМ, Богданова ОВ, Макарова МБ. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Філатовські читання 2025: Актуальні проблеми офтальмології»; 15-16 травня 2025; Одеса, Україна. Одеса: Бондаренко М.О., 2025. с. 117-120.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ І ЛАЗЕРНА ХІРУРГІЯ В ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1. Променева терапія в органозберігаючому лікуванні меланоми хоріоїдеї.....	31
1.1.1. Контактна брахітерапія.....	31
1.1.2. Дістанційна радіотерапія.....	33
1.1.3. Стереотаксична радіохірургія.....	34
1.2.1. Фото- і лазер коагуляція.....	35
1.2.2. Фотодинамічна терапія.....	37
1.2.3. Транспупілярна термотерапія в органозберігаючому лікуванні меланоми хоріоїдеї.....	38
1.2.4. Транспупілярна термотерапія в комбінації з трансклеральною контактною брахітерапією меланом хоріоїдеї.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1. Клінічні, функціональні та інструментальні методи дослідження.....	44
2.1.1. Клінічні дослідження.....	44
2.1.2. Ультразвукове сканування.....	45
2.1.3. Флуоресцентна ангиографія.....	46
2.1.4. Оптична когерентна томографія.....	46
2.2. Імунологічні дослідження.....	47
2.2.1. Дослідження клітинного та гуморального імунітету, проти пухлинної резистентності	47
2.2.2. Визначення рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на МХ різних стадій (T ₁ -T ₃).....	48

2.3. Гістоморфологічні дослідження	50
2.4. Електронно-мікроскопічні дослідження.....	50
2.5. Методика органозберігаючого лікування меланоми хоріоїдеї стадій T ₁₋₄ комбінованою дією діод-лазерної транспупілярної термотерапії (810 нм) і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою.....	51
2.5.1. Оцінка ефективності лікування.....	53
2.6. Методи статистичної обробки матеріалу.....	54

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЛАНОМ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₄ СЕРЕДНІХ ТА ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ.....

3.1.Клінічна характеристики меланом хоріоїдеї стадії T ₁₋₄ середніх та великих розмірів до початку та в процесі проведення органозберігаючого лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою.....	56
--	----

РОЗДІЛ 4. ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАНОМ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₄ СЕРЕДНІХ І ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КОМБІНОВАННОЇ ТРАНСПУПІЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ І БРАХІТЕРАПІЇ СТРОНЦІЙ-90/ІТРІЙ-90 ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ МЕТОДИКОЮ.....

4.1. Гістоморфологічні особливості меланом хоріоїдеї стадій T ₁₋₄ середніх і великих розмірів після комбінованої дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90.....	67
--	----

4.2. Електронно-мікроскопічні особливості меланом хоріоїдеї стадій T ₁₋₄ середніх і великих розмірів після транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій -90 за розробленою методикою.....	75
---	----

РОЗДІЛ 5. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₃ СЕРЕДНІХ І ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

5.1. Стан клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї стадій T ₁₋₃ середніх і великих розмірів до лікування.....	105
--	-----

5.2 Порівняльна оцінка стану клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій після проведення лікування із застосуванням	
---	--

світлової енергії з брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 (фотокоагуляція + брахітерапія (ФТ+БТ) та транспупілярна термотерапія + брахітерапія (ТТТ+БТ).. 110

5.3 Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у периферичній крові хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до початку лікування.....117

5.4. Динаміка рівня (M(SD)) експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою.....119

5.5. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на МХ різних стадій після органозберігаючого лікування.....120

РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ТРАНСПУПІЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ ІЗ БРАХІТЕРАПІЄЮ СТРОНЦІЙ-90/ІТРІЙ-90 ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ МЕТОДИКОЮ У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₄ СЕРЕДНІХ І ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ.....126

6.1. Короткостроковий результат ефективності комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄127

6.2. Віддалені результати ефективності комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄131

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ138

ВИСНОВКИ.....149

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....153

ДОДАТОК 1.....186

ДОДАТОК 2.....189

ДОДАТОК 3.....190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ТТТ – транспупілярна термотерапія

БТ – брахітерапія

ФАГ – флуоресцентна ангіографія

ОКТ – оптична когерентна томографія

ФК – фотокоагуляція

МХ – меланома хоріоїдеї

УМ – увеальна меланома

Ig – імуноглобулін

CD3⁺ – Т-лімфоцит

CD4⁺ – Т-хелпер

CD8⁺ – Т-хелпер

CD95⁺ – FAS-ліганд

NK-клітини (CD16⁺) – натуральні кілери

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Найбільш частою локалізацією внутрішньоочної меланоми є хоріоїдея (85-90%) [61, 185]. Ведучим лікуванням увеальної меланоми (УМ), зокрема меланом хоріоїдеї (МХ) є на сьогодні органозберігаюче лікування, яке може складатися із використання різних методів: променева терапія – контактна (брахітерапія) і дистанційна (опромінення електронним та вузьким протонним пучком), стереотаксична радіохірургія (кібер-ніж та гама-ніж), хірургічне втручання (блок-ексцизія, склероувеоектомія, ендорезекція), кріодеструкція, лазерхірургічні методики (фото- і лазеркоагуляція, фотодинамічна терапія, термотерапія) та їх комбінації. Серед існуючих методів іонізуючого випромінювання контактна брахітерапія (БТ) з використанням радіоактивних ізотопів (йод-125, рутеній-106, стронцій-90, золото-198, паладій-103) визнана «золотим стандартом» лікування МХ.

В Україні для лікування МХ використовується діод-лазерна (810 нм) транспупілярна термотерапія (ТТТ) за розробленою методикою як монотерапія МХ стадії T₁ малих розмірів (проміненція до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) [16] і у комбінації з брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 для лікування меланом більших розмірів [18]. Визначені гістоморфологічні і ультраструктурні особливості лікувального патоморфозу при дії діод-лазерної (810 нм) ТТТ за розробленою методикою на МХ стадії T₁ малих розмірів [4,6], між тим особливості лікувального патоморфозу під впливом комбінованої дії ТТТ із БТ стронцій-90/ітрій-90 (Sr90/Y-90) за розробленою методикою не вивчалися.

Відомо також, що у реалізації лікувального ефекту у хворих на МХ немалу роль грає стан імунної системи, зокрема МХ стадії T₁ малих розмірів [251, 252], але про те, що відбувається з імунною системою хворого на МХ інших стадій при прогресуванні пухлинного процесу і лікуванні МХ комбінованою дією ТТТ із БТ (Sr-90/Y-90) за розробленою методикою невідомо.

У зв'язку з цим, вивчення клінічних, гістоморфологічних, ультраструктурних, імунологічних особливостей МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів при проведенні органозберігаючого лікування комбінованою дією діод-лазерної (810 нм) ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою, яке є єдиним доступним лікуванням для більшості мешканців України, являється дуже доцільним, важливим і актуальним та потребує вирішення завдяки вдосконалення існуючих методів і методик лікування із визначенням їх ефективності та місця в органозберігаючому лікуванні МХ різних стадій.

Мета дослідження

Визначити ефективність (локальний результат та виживаність) комбінованої дії транспупілярної термотерапії та іонізуючого випромінювання (брахітерапія Sr90/Y90) за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів на підставі вивчення клінічних особливостей, гістоморфологічних та ультраструктурних особливостей лікувального патоморфозу та стану імунної системи в процесі лікування.

Завдання дослідження

1. Вивчити клінічні характеристики меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів в залежності від локалізації на очному дні, пігментації пухлини, промінності у скловидне тіло та діаметру основи пухлини.

2. Вивчити стан імунної системи у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів в процесі проведення комбінованої дії транспупілярної термотерапії та іонізуючого випромінювання (брахітерапія Sr90/Y90) за розробленою методикою у порівнянні з комбінованою дією фотокоагуляції (ФК) та брахітерапії Sr90/Y90, а також транспупілярною термотерапією, як монотерапією меланом хоріоїдеї стадії T₁.

3. Виявити гістоморфологічні та ультраструктурні особливості лікувального патоморфозу комбінованої дії транспупілярної термотерапії та іонізуючого випромінювання (брахітерапія Sr90/Y90) за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів.

4. Визначити ефективність (локальний результат на очному дні та виживаність хворих) комбінованої дії транспупілярної термотерапії та іонізуючого

випромінювання (брахітерапія Sr90/Y90) за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів.

Об'єкт дослідження – меланоми хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) – за класифікацією МКБ 10 – злоякісне новоутворення судинної оболонки.

Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу меланоми хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм), гістоморфологічні і ультраструктурні особливості лікувального патоморфозу в меланомі хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою, ефективність комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою, роль імунної системи в реалізації лікувального ефекту комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою.

Методи дослідження – візометрія, обстеження периферичного поля зору, кампіметрія, вимірювання внутришньоочного тиску, рефрактометрія, біомікроскопія та офтальмоскопія за допомогою щілинної лампи і безконтактної лінзи 90D.

Спеціальні методи дослідження: ультразвукове сканування очного яблука, оптична когерентна томографія (ОКТ), флуоресцентна ангіографія (ФАГ), імунологічні, гістоморфологічні, електронно-мікроскопічні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

1. Доповнені дані про те, що статистично значуще підвищення до початку лікування в периферичній крові хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів абсолютного вмісту Т-хелперів – CD4⁺ в 1,3 рази (p=0,02), співвідношення CD4⁺/CD8⁺ в 1,3 рази (p=0,02), NK-клітин – CD16⁺ в 1,4 рази (p=0,03), IgM в 1,2 рази (p=0,02) та зниження IgG в 1,2 рази (p=0,006) відносно хворих на МХ стадій T₁ малих розмірів, свідчить про посилення адаптивної імунної відповіді організму хворого на пухлинні антигени і активацію вродженого протипухлинного імунітету по мірі зростання меланоми.

2. Вперше встановлено, що у хворих на МХ стадій T_{1-3} до і після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою статистично значуще змінюється тільки відносного значення НК-клітин, які підвищені на 4,3 % ($p=0,02$). У хворих, які отримували ФК+БТ статистично значуще знижується відносне значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8 % ($p=0,0001$) та підвищується IgM на 0,2 ($p=0,002$). Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після лікування статистично значуще підвищені більшість показників у хворих на МХ, що отримували комбіновану дію ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою відносно хворих, що лікувались ФК+БТ ($p<0,05$), що свідчить про активацію клітинної та гуморальної ланок імунітету.

3. Вперше встановлено, що по мірі прогресування стадії МХ до лікування зростає активна імунна відповідь на пухлинні антигени, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів, зокрема, зростає рівень експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові $CD7^+$ в 5,5 рази, $CD54^+$ – в 4,6 рази та FAS-ліганду $CD95^+$ – в 4,3 рази, що впливають на процеси продукції цитокінів ($CD7^+$) і міжклітинної адгезії ($CD7^+$ і $CD54^+$) та проапоптичної активності лімфоцитів (FAS-ліганд $CD95^+$), які статистично значно вищі, ніж у здорових осіб ($p=0,0001$ відповідно).

4. Вперше встановлено, що після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів відбувається статистично значуще зниження тільки відносного рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові $CD7^+$ на 2,1 % ($p=0,02$), що свідчить про зниження процесів клітинної адгезії та продукції цитокінів, і у вигляді тенденції до статистичної значущості відносного рівня експресії FAS-ліганду $CD95^+$ на 1,3 % ($p=0,06$).

5. Вперше встановлено, що рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів $CD7^+$, $CD54^+$, FAS-ліганду $CD95^+$ у хворих на МХ стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів до початку лікування вище ніж у хворих на МХ стадії T_1 малих розмірів, але статистично значуще відрізняється тільки абсолютний рівень $CD7^+$, який вище в 1,5 рази ($p=0,0008$).

6. Вперше встановлено, що у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів після проведення органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою у порівнянні із хворими на МХ стадії T₁ малих розмірів, які отримували лікування тільки ТТТ за розробленою методикою як монотерапію, статистично значуще знижуються абсолютні і відносні рівні FAS-ліганду CD95⁺, який відповідає за процеси апоптозу, в 1,4 та 1,3 рази (p=0,003 і p=0,001 відповідно) і CD54⁺, який контролює процеси міжклітинної адгезії, – в 1,3 та 1,2 рази (p=0,03 і p=0,001, відповідно).

7. Вперше встановлені гістоморфологічні особливості лікувального патоморфозу в паренхімі меланоми хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів з продовженим ростом, після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою, які проявляються різним ступенем його вираженості від I до III ступеня у вигляді ділянок некробіозу, некрозу та некробіозу, некрозу на фоні склерозу-гіалінозу, склерозу, що поширюється на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

8. Вперше визначено, що ультраструктурно прояви лікувального патоморфозу в меланомі хоріоїдеї з продовженим ростом після комбінованої дії ТТТ і брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою виявляються у вигляді некротичних змін в стромі пухлини, а саме: фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, наявні великі макрофаги, які містять, крім меланосом, конгломерати ядер заповнених меланіновими гранулами, просвітлення цитоплазми та каріоплазми із зменшеною кількістю хромосом в ядрі та практично відсутні плазмолема клітин та їх органели. Разом з тим, частина пухлинних клітин залишається з ознаками активних метаболічних процесів, що є свідомством активності пухлинного процесу і причиною продовженого росту пухлини.

Відмінності одержаних результатів від відомих раніше

Даних відносно одержаних результатів у доступній літературі не знайдено.

Особистий внесок автора

Ідея проведення дослідження, постановка мети і завдань дослідження належить керівнику дисертаційної роботи ст. наук. співр., д-ру мед. наук С. І.

Поляковій сумісно зі здобувачем. Дисертантом самостійно виконано патентно-інформаційне обґрунтування теми дисертації, проаналізовані архівні історії хвороби і створена електронна база даних хворих на МХ стадій T₁₋₄, дисертант приймав участь у лікуванні хворих, зокрема, брахітерапії. Дисертантом проведені дослідження по виконанню поставлених завдань, вивчені віддалені результати лікування, проводився забір матеріалу для гістоморфологічних і електронно-мікроскопічних досліджень. Наукова новизна, практична значущість і висновки дисертації сформульовані разом із науковим керівником.

Розробка методики комбінованої дії ТТТ і брахітерапії за розробленою методикою здійснена за консультативною допомогою директора ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», чл.-кор. НАМНУ, професора Н. В. Пасечнікової.

Гістоморфологічні дослідження проведені сумісно з завідуючим лабораторії патоморфології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» к. мед.наук О. В. Артемовим.

Електронно-мікроскопічні дослідження проведені сумісно з канд.біол.наук Н. І. Молчанюк – завідуючою лабораторією електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Імунологічні дослідження виконані сумісно з д.мед.наук Л. М. Величко – завідуючою лабораторією імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України».

Автор висловлює щиру подяку завідуючому відділом офтальмоонкології, професору, д.мед.наук А. П. Малецькому, завідуючому відділенням мікрохірургічного лікування пухлин органу зору, канд. мед. наук Є.П.Чеботарьову, всім співробітникам відділу офтальмоонкології та всім співробітникам інституту за допомогу і підтримку при виконанні дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на засіданнях вченої ради ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною

участю Conferința științifico-practică "Ziua Miopiei" = Myopia Day: conference, 12-13 Octombrie 2023; Chișinău, науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання 2024»; 16-18 травня 2024; Одеса, Україна, науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання 2025: Актуальні проблеми офтальмології»; 15-16 травня 2025; Одеса, Україна.

Структура і обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 190 сторінках друкованого тексту. Складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, шести розділів особистих досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Матеріали дисертації ілюстровані 14 таблицями і 59 рисунками, які не виносились окремо від тексту. Список використаних джерел включає 267 найменувань і представлений на 32 сторінках.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконувалась у рамках науково дослідницької роботи, яка проводилась в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»: «Вивчити патогенетичні механізми реакції клінічного ефекту комбінованого лікування меланом увеального тракту середніх і великих розмірів і злоякісних новоутворень кон'юнктиви повік, напівмісячної складки і слізного м'яся» (№ госреєстрації 01224U00149), роки виконання – 2022-2024 рр, в якій автор був виконавцем фрагментів досліджень, пов'язаних з метою і завданнями його дисертаційної роботи.

Практичне значення отриманих результатів

1. Розроблена методика комбінованої дії ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою для органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) і доведена можливість її використання з ефективністю отриманого позитивного локального результату на очному дні через 1 рік спостереження після початку лікування – 96,8 %, в тому числі у вигляді повного регресу – у 21 (19,1 %) хворого, часткового

регресу – у 75 (68,2 %) хворих, регресу із стабілізацією розмірів пухлини – у 14 (12,7 %) хворих та виживаністю хворих при спостереженні більше 5 років – 90,45 % (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 135100. Дата реєстрації 15 квітня 2025 р.)

2. Доповнені дані про клінічну характеристику меланом хоріоїдеї стадій T_{1-4} середніх і великих розмірів (промінення від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до 18,0 мм) про те, що частіше вражаються особи працездатного віку – 54,2 (SD12,4) років, з незначною перевагою жінки (55,8 % проти 44,2 %), частіше це нерівномірно пігментовані пухлини (46,6 %) без чітких меж (88,6 %), які локалізуються парамакулярно і периферично (88,3 %), мають «напівсферичну форму (51,9 %) і є частіше пухлинами стадій $T_2 - T_3$ (87,3 %).

3. Розроблена методика органозберігаючого лікування МХ комбінацією ТТТ і брахітерапією з радіонуклідами стронцій-90/ітрій-90 дозволяє проводити органозберігаюче лікування МХ не тільки середніх розмірів стадії T_1 (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-9,0 мм), стадії T_2 (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-15,0 мм) та стадії T_3 (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 15,1-18,0 мм), а й МХ великих розмірів стадії T_{2-4} (вистояння – 6,1-9,0 мм, діаметр – 15,1- >18,0 мм).

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати проведених досліджень впроваджені в практику відділів офтальмоонкології, вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології, рентген-радіологічного відділення ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та ТОВ «Клініка професорів та інституту ім. В. П. Філатова» при консультативній поліклініці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Основні положення дисертації включені в програму лекцій і практичних занять на кафедрі загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету.

Публікації

Основні положення дисертації викладені в 7 наукових роботах, в яких відображений зміст дисертації і отримані результати. З них 7 журнальних статей, які опубліковані в наукових виданнях за спеціальністю, що внесені в «Перелік наукових фахових видань», 6 з яких у журналах наукової бази Scopus; 3 тези, які опубліковані в матеріалах наукових конференцій.

РОЗДІЛ 1

ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ І ЛАЗЕРНА ХІРУРГІЯ В ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Однією з найбільш агресивних пухлин, які розвиваються у людини, є меланома – пухлина меланоцитарного генезу, яка частіше вражає шкіру людини, але може мати і не шкіряну локалізацію. Дослідження випадків шкіряної і нешкіряної меланоми, за даними Американського Об'єднаного Комітету по Раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) за 1985-1994 роки, показали, що меланома органа зору складає 5,2% всіх виявлених випадків, серед яких меланома судинного тракту ока – 85% [55].

Меланома ока розвивається з меланоцитів судинної оболонки і найчастіше вражає хоріоїдею (до 90%), рідше циліарне тіло (7%) і райдужку (3%) [118, 136, 161, 240, 255, 262].

Більшість дослідників відмічають за останні роки тенденцію до росту захворюваності увеальною меланомою (УМ), яка, за даними різних авторів, коливається від 0,6 до 2,2 на 100 тис. населення і має тенденцію до «омолодження» – приблизно 1 випадок на 1 млн людей у віці до 20 років, і збільшення кількості хворих більше ніж в 7 разів після 30 років. Середній вік хворих УМ складає 43,7-64 років і частіше хворіють чоловіки. [32, 46, 47, 55, 99, 110, 130, 160, 214, 240, 257, 262]. Відмічено, що УМ на рік вражає від 0,3 до 8,9 на 1 млн дорослого населення [95, 130, 244]. Так, за даними Shields J. A., Shields C. L., в США УМ вражає 6 на 1 мільйон дорослих Європеїдів [232]. Більш частіше ураження людей європейської раси (98,0 %) встановлено, згідно даних програми епіднадзора, епідеміології і кінцевих результатів (SEER) Національного інституту раку (NCI) США у 1973-2013 роках. Захворюваність УМ виявлена в 4999 (82,5%) випадках з 6062 всіх виявлених меланом. Відмічено, що чоловіки хворіють статистично значимо частіше, ніж жінки (6,0, 95% ДИ 5,7-6,3 та 4,5, 95% ДИ 4,3-4,7, відповідно). Статистичної різниці в ураженні правого або лівого очей не встановлено (49,5% і 49,1%, відповідно, та в 1,4% – уражене око невідоме) [32]. У чорношкірих захворюваність УМ на рік

складає на 1 мільйон 0,31 випадків, у азіатів та жильців тихоокеанських островів – 0,38, у латиноамериканців – 1,67, у не іспаномовних білих – 6,02 [91, 110, 133, 258].

В Україні, за даними Є. І. Аніної та В. І. Левтюх 2001 року, частота зустрічаємості УМ складає 8-10 випадків на 1 мільйон населення і має стійку тенденцію до збільшення [1].

На результат лікування УМ впливають різні фактори, найважливішими з яких вважають генетичні (втрата хромосом 3p і 1p, збільшення хромосом 6p і 8q), молекулярні (висока швидкість мітозів), клінічні (первинний розмір пухлини, особливо діаметр її основи; локалізація на очному дні, зокрема, розповсюдженість у цилиарне тіло; наявність екстрасклерального росту пухлини, васкуляризація пухлини), гістоморфологічні (епітеліоїдний клітинний тип меланоми) [44, 76, 100, 149, 196, 233, 239, 240].

Метастазування УМ в 50% випадків відбувається гематогенним та лімфогенним шляхами, що створює загрозу для життя пацієнта. Встановлено, що смертність від метастазів хворих на меланому хоріоїдеї (МХ) малих розмірів при 5-річному спостереженні складає 3-16% [91], а середніх і великих – 23-53% [89, 124, 148, 190]. Виживаність хворих при метастазування УМ в печінку після року спостереження складає 10-15% [62, 103, 195, 258]. Розвиток метастазів при УМ в печінці відбувається найчастіше (90%), вражаються також і інші органи – легені (25-30%), кістки (23-50%), шкіра (17-25%), лімфатичні вузли (25%). [42].

Shields С. L. із співавторами проаналізували розвиток метастатичного процесу при 5, 10 і 20-річному спостереженні хворих на МХ в залежності від категорії її розміру. Серед маленьких МХ (≤ 3 мм) метастази розвивались в 6%, 12% і 20%, середніх (≥ 3 мм) – в 14%, 26% і 37%, великих (≥ 8 мм) – в 35%, 49% і 67% випадків, відповідно [183]. Ціж самі автори стверджують, що при порівнянні показників смертності від метастазів хворих МХ в залежності від стадії пухлинного процесу за класифікацією AJCC, смертність пацієнтів з МХ в стадії T₂ в 3 рази, а в стадії T₃ в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з МХ в стадії T₁ [233]. Також вони повідомляють, що серед 256 хворих на МХ малих розмірів виявили метастази через 3 роки після органозберігаючого лікування ТТТ лише в 1% випадків [225].

За даними SEER, п'ятирічна виживаність хворих на МХ при переважно органозберігаючому лікуванні стабільна і складає 80,9 % [33]. Як стверджують інші автори, не дивлячись на все більше зростання використання органозберігаючих методів лікування МХ порівняно з ліквідаційними, рівень виживаності хворих на МХ суттєво не змінюється [175, 240].

Клінічно МХ на очному дні виглядають як об'ємні утворення, що розташовані під сітківкою і мають куполоподібну (75%), грибоподібну (20%) і площинну (дифузну) (5%) форму росту. Вони можуть бути пігментованими (55%), безпігментними (15%) або змішаними (30%) [232].

Впродовж багатьох років єдиним методом лікування УМ були ліквідаційні методи – операції: енуклеація очного яблука або екзентерація орбіти. Наприкінці ХХ століття дослідниками був зроблений висновок, що енуклеація і навіть екзентерація не є радикальними при лікуванні УМ [89, 221, 266]. Розвиток метастатичного процесу та смертність від метастазів протягом перших 5 років спостереження після енуклеації, навіть при малих розмірах пухлини, відмічений в 24-50 % випадків [218, 225, 227, 231, 238]. Крім того, було встановлено, що між 5-ти і 10-річною виживаністю хворих УМ середніх і великих розмірів після брахітерапії (БТ) і енуклеації немає статистичної різниці [115, 163, 249].

Органозберігаюче лікування УМ на теперішній час є провідним і, за думкою багатьох авторів, повинно бути багатокомпонентним. З цією метою використовуються різні методи лікування, ведучим – «золотим стандартом» серед яких визнається іонізуюче опромінення пухли, яке може бути контактним – брахітерапія [20, 33, 34, 46, 51, 63, 72, 122, 127, 133, 132, 138, 168, 173, 188, 193, 203, 213, 217, 219, 225, 243, 249, 254, 257] та дистанційним – опромінення пухлини електронним, фотонним, вузьким протонним пучками [44, 45, 65, 71, 79, 108, 112, 119, 168, 169, 172, 174] та у вигляді стереотаксичної радіохірургії – кібер- і гама-ніж [95, 131, 162, 170, 189, 191, 192, 215, 235], а також у комбінації з іншими методами [18, 24, 38, 39, 57, 67, 85, 151, 165, 172, 227]. Крім того, використовуються лазерхірургічні методики – фото- і лазеркоагуляція [21, 22, 93, 107, 184-187, 265], фотодинамічна терапія [93], транспупілярна термотерапія [17, 19, 25-29, 52, 61, 66,

82, 107, 113, 114, 144, 172, 197, 198, 199, 220, 222, 223, 247, 253]; хірургічне втручання – блок-ексцизія, склерувоектомія, ендорезекція [41, 42, 68, 69, 71, 125, 127]; кріодеструкція [259, 260].

1.1. Променева терапія в органозберігаючому лікуванні меланоми хоріоїдеї.

Слід відмітити, що меланоми мають високу радіорезистентність до опромінення, у зв'язку з тим, що більшість клітин пухлини знаходиться в стані хронічної гіпоксії, що потребує використання великих доз опромінення або більш потужних джерел [109]. На теперішній час променева терапія є самим ефективним методом лікування УМ, зокрема МХ, і не існує можливості передбачити радіочутливість конкретної МХ до того чи іншого методу, особливо враховуючи той факт, що на радіочутливість пухлини можуть впливати різні фактори, такі як клітинний тип пухлини, вміст меланіну, оксигенація пухлини, а також генний статус – моносомія 3р [100].

1.1.1. Контактна брахітерапія на теперішній час є найбільш розповсюдженим та ефективним методом органозберігаючого лікування МХ і визначається як «золотий стандарт». Вона використовується як самостійно, так і в комбінації з іншими методами лікування МХ. Вперше для лікування внутрішньоочної меланоми радіотерапію запровадив у 1960 році Н. В. Stallard, використавши радіоактивний кобальт-60 [243]. Далі його замінили на йод-125, паладій-103, золото-198, стронцій-90, рутеній-106. На теперішній час в більшості країн Світу найчастіше використовують офтальмоаплікатори з радіонуклідами рутеній-106, йод-125, паладій-103 [33, 34, 43, 46, 51, 63, 72, 73, 104, 122, 127, 132, 138, 173, 188, 193, 203, 214, 219, 225, 243, 249].

В Україні брахітерапія МХ проводиться за допомогою офтальмоаплікаторів з радіонуклідами стронцій-90/ітрій-90 [16, 23, 24].

Виконується контактна брахітерапія у вигляді двох хірургічних втручань: перше, коли офтальмоаплікатор з радіонуклідом підшивається епісклерально до склери в місці проекції основи пухлини, таким чином, щоб аплікатор перекривав край пухлини не менш ніж на 2 мм; друге – через деякий час після введення наказаної дози опромінення на верхівку та основу пухлини, коли аплікатор видаляється.

Ефективність контактної брахітерапії, за даними різних авторів, коливається від 62,6% до 94,0% зі стабілізацією захворювання у 91,0% випадків при 5-річному терміні спостереження [34, 104, 173, 225]. Відмічають зменшення тривалості життя хворих на МХ після органозберігаючого лікування по мірі зростання терміну спостереження 80-93 % через 5 років [33], 72-79 % більш ніж через 10 років [34, 43] і до 72% більш ніж через 15 років після лікування[34].

Не дивлячись на те, що ефективність брахітерапії достатньо висока, існують випадки, коли її проведення складає серйозну проблему. Особливо це стосується МХ, які розташовані юкстапапілярно, при яких досягти після брахітерапії повної резорбції пухлини вдається лише в 20,0 % випадків [80]. А також це пов'язане з розвитком достатньо високого відсотку променевиx ускладнень як у найближчі (ексудативне відшарування сітківки, гемофтальм, променевиx васкуліт, тромбоз центральної вени сітківки при юкстапапілярних меланомах, променевиx некроз склери), так і у віддалені терміни спостереження через 1,5-2,0 роки (ретино- або нейроретинопатії, дегенерації сітківки в зоні макули, катаракта, помутніння скловидного тіла, неоваскулярна глаукома), що у ряді випадків призводить до стійкого зниження зорових функцій та стає причиною енуклеації очного яблука [173, 225].

Рандомізовані дослідження COMS виявили, що 5-річна виживаність пацієнтів з УМ середнього розміру (максимальний діаметр основи пухлини <16 мм і вистояння від 2,5 до 10 мм) після БТ йодом-125 була 82 %, а 12-річна – 57 %. При цьому різниці у виживаності хворих після енуклеації або БТ дослідники не відмітили. Встановлено, що в перші 5 років після БТ рецидив УМ спостерігався в 10,3 % випадків, а енуклеацію перенесли 12,5 % пацієнтів. Не було виявлено

переваги БТ перед енуклеацією при 10-річному спостереженні у хворих на велику меланому (максимальний діаметр основи пухлини >16 мм і вистояння >10 мм) [63, 129].

Локальні рецидиви при БТ рутенієм-106, йодом-125, палладієм-103 в середньому розвиваються в 9,6 % випадків [56]. Кращий локальний результат встановлений при використанні інтраопераційного ультразвукового дослідження для підтвердження правильного розташування бета-аплікатору [248].

1.1.2 Дістанційна радіотерапія (ДР) також використовується достатньо широко в системі багатокомпонентного органозберігаючого лікування МХ. ДР складається з використання заряджених частинок електронів, фотонів, протонів, іонів гелію або іонів вуглецю [65, 71, 79, 93, 108, 112, 119, 168, 172, 174], які звільняються з певною кінетичною енергією, проникають у тканину і випромінюють частину своєї енергії на фіксованій глибині – на піку Бреग्га, глибину якого можливо змінювати, змінив початкову кінетичну енергію заряджених частинок, що дозволяє постачати велику дозу опромінення до невеликої за об'ємом тканини [174]. ДР викликає летальне ушкодження хромосом та судин тканини меланоми, а також індукує активні форми кисню, що впливає на життєдіяльність пухлини і сприяє її загибелі.

Ефективність даного методу складає від 80 до 95-97,0 % [34, 43, 85, 168, 170, 172]. Найбільш широко використовується вузький протонний пучок, тому що вважається, що після його дії на пухлину, ризик розвитку рецидиву самий мінімальний – через 5 років після лікування локальний рецидив пухлини відмічений в 3,5% випадків, а через 10 років – в 5,0 % [87], виживаність хворих на МХ складає через 5 років спостереження після лікування 80-85 % [43, 44, 166]. Papacostas N. D. Et al. (2017) відмічають, що після 10-річного спостереження в результаті протонної терапії вдалось у 79,4 % випадків хворих на МХ зберегти очі і у 87,5 % пацієнтів проводити локальний контроль за пухлиною [200].

Високу ефективність відмічають автори і після лікування МХ іонами вуглецю, при цьому виживаність хворих складає 82,2 % випадків, а можливість

локального контролю пухлини – 92,8 %, підкреслюючи, що цей метод більш підходить для лікування пухлин, які локалізуються біля зорового нерву або макули [250]. Також є повідомлення про успішне лікування рецидивуючої меланоми райдужки [208].

Підвищити ефективність контактної брахітерапії, за думкою різних авторів, можливо компонуючи її дію з іншими методами лікування: лазерною хірургією, гіпертермією, хіміотерапією, кріотерапією, імунотерапією, інтракорпоральним введенням радіонукліда [151, 165, 227].

1.1.3 *Стереотаксична радіохірургія (СРХ) або стереотаксичне зовнішнє опромінення (SEBI)* проводиться за допомогою кібер-ножу [131, 162, 215, 264] або гамма-ножу [189, 191, 235] на спеціальних апаратах. Променева дія при цьому відбувається безпосередньо на відокремлений об'єм пухлини-мішені. Пучки фотонів, що направляються на пухлину з різних сторін одночасно або послідовно дозволяють заощадити високу дозу радіації на пухлину, при цьому зменшується радіаційна доза на оточуючі тканини, запобігаючи їх пошкодженню [264]. На теперішній час єдиної думки об ефективності даного метода лікування остаточно не існує. Є повідомлення про лікування 694 пацієнтів за допомогою CyberKnife у 2005-2019 роках, з яких у 74 пацієнтів спостерігався локальний рецидив пухлини, що виник через 42,1 місяця (середнє значення), при діапазоні спостереження від 5 до 100 місяців після лікування CyberKnife. Авторами відмічено, що 14 із 74 пацієнтів (18,9%) померли під час спостереження. Лікування рецидиву включало енуклеацію у 51 пацієнта (68,9%) та радіохірургію у 19 пацієнтів (25,7%). Автори відмічають, що вони порівняно з іншими дослідниками спостерігали вищий рівень локального рецидиву – 12,5% за медіанного періоду спостереження 54,7 місяців при розмірі пухлини з первинними медіанною висотою пухлини 5,65 мм та медіанним базальним діаметром 12,2 мм, який був більше, ніж у інших дослідників, які повідомляли про нижчий рівень локального рецидиву [31, 93, 170, 189]. Разом з тим, невдале лікування при використанні радіохірургія GammaKnife або

CyberKnife пов'язують з тим, що лікування проводиться при стадіях пухлини T₃-T₄ і це визначається як єдиний фактор, що загрожує локальному контролю [192].

Рівень виживання хворих на МХ після CyberKnife лікування, за даними Schmelter V із співавторами (2023), склав 82% після 4,5 років спостереження, що співпадає з даними Modorati G із співавторами (2009) – 81,9% [189] і Akbaba S. et al. (2018), які відмічали показники локального контролю пухлини із збереженням зору і виживаністю при дворічному спостереженні 75 %, а при п'яти річному – 82 % [31]. Krema H. із співавторами (2009) відмічали показники виживання – 90% та рівень метастазування – лише 15% при терміні спостереження 36 місяців [162].

Liegl R із співавторами (2023) відмічають, що важливим для отримання високого локального контролю МХ при CyberKnife лікуванні має призначена доза опромінення. Так, у хворих на МХ, які отримували призначену дозу опромінення 20 Грей, показник локального контролю був 90,5 %, а при дозі 21 Грей – 90,5 %. Таким чином, автори зробили висновок, що призначена доза опромінення МХ 21 Грей є недостатньою, а також вони відмітили, що при плануванні опромінення доцільне МРТ з контрастною речовиною, що дозволяє більш чітко визначати межі пухлини [170], на що звертали увагу і інші дослідники [109].

Не дивлячись на те, що стереотаксична радіотерапія достатньо глибоко проникає в тканину пухлини з мінімальним пошкоджуючим ефектом оточуючих тканин ока, повністю уникнути ускладнень не вдається. Одним найтяжчим з яких, як і при інших методах лікування, є вторинна неоваскулярна глаукома, що може призвести до енуклеації ока [177, 235].

Зробити остаточні висновки про ефективність СРХ при лікуванні МХ на сьогодні не можливо із-за недостатньої кількості публікацій, присвячених цій проблемі.

1.2. Лазерхірургічне лікування меланоми хоріоїдеї

1.2.1. *Фото- і лазеркоагуляція* меланоми хоріоїдеї. В середині ХХ сторіччя німецький вчений G. Meyer-Schwickerath (1959 р.) вперше розробив і використав метод фотокоагуляції для руйнування меланобластоми на єдиному оці, яка була

розташована в області макули. Показанням до фотокоагуляції при МХ він вважав розмір пухлини за вистоянням у скловидне тіло не більш ніж на 2 мм (6 Д), при цьому пухлина повинна була мати чіткі межі та виразну пігментацію [186]. Подальшими патгістологічними дослідженнями (Hofe G., 1961; Lund H., 1962, 1966; Makley A., 1965 et al.) було встановлено, що глибина некрозу в меланомі після фотокоагуляції складає 0,5-1,5 мм і що показанням для проведення фотокоагуляції може бути пігментована МХ з вистоянням в скловидне тіло 1,5 мм (3-4 Д) [цит. по 22].

Значну роль у розвитку використання фотокоагуляції в лікуванні МХ зіграли вітчизняні вчені ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» професори Л. С. Терентієва і Л. А. Лінник, які у 60-х роках ХХ сторіччя експериментальними та клінічними дослідженнями доказали доцільність цього методу лікування з використанням розроблених вітчизняних лазерів на рубіні та неодимі, а також фотокоагулятора конструкції G. Meyer-Schwickerath, фірми «Opton», з ефективністю фотокоагуляції при 10-річному терміні спостереження 77,8%. [21, 22].

Для руйнування внутрішньоочних пухлин використовували також лазери на аргоні, криптоні та діодний. Довжина хвилі аргонового лазера – 488 нм і 514 нм (синій і зелений спектри світла), криптонового – 568-647 нм (жовто-червона лінії спектру), діодного – 810 нм (інфракрасний спектр). Випромінення аргонового лазера інтенсивно поглинає сітківка і гемоглобін, криптонового – на 45 % пігментний епітелій сітківки і на 55 % судинна оболонка. При відповідних високих значеннях потужності випромінення відбувається денатурація білку. Випромінення діодного лазера проникає значно глибше, ніж аргонового і криптонового [21].

Досвід використання лазерних технологій, який накопичувався десятиріччями, показав, що з'являлась можливість більш тонко дозувати енергію за площею пухлини, але проникаючі можливості випромінювання при цьому не покращувались і досягти ефекту повного руйнування МХ з вистоянням у скловидне тіло більш, ніж 1,5-2 мм і слабо пігментованих практично не вдалося [185].

1.2.2. Фотодинамічна терапія меланом хоріоїдеї. Принцип фотодинамічної терапії (ФДТ) складається з введення в кров'яне русло фотосенсибілізуючої речовини в розрахунок на її накопичення в пухлинній тканині і посиленні чутливості її до лазерної дії. В якості фотосенсибілізуючої речовини використовували гематопорфірин, потім фотофрин, вертпорфін. Важливим також було підібрати лазер, спектральні характеристики якого відповідали б максимуму спектральної чутливості сенсibiliзуючої речовини. Механізм дії фотодинамічної терапії пояснюється наступним чином – молекули пухлинних клітин під впливом фотосенсибілізації приходять в нерівновагу (збуджений стан) і при їх опроміненні лазерним світлом порушується кисневий обмін: звичайний кисень перетворюється в синглетний, який і губить пухлинну клітину. Під дією лазерного опромінення фотосенсибілізуюча речовина набуває фотодинамічної токсичності і призводить до запускання судин та розвитку апоптозу і некрозу в пухлині [87, 92].

Отримані позитивні результати ФДТ в експерименті дозволили провести клінічні дослідження, але значних позитивних результатів в клініці одержати не вдалось. Так, Tse D. T. et al. (1984) пролікували 7 хворих МХ і не отримали жодної регресії пухлини, у зв'язку з чим всі очі були енуклеювані, що при патгістологічному їх дослідженні дозволило встановити, що глибина некрозу досягала 2-3 мм, але в основі пухлини меланомні клітини залишалися дієздатними [61]. У 1987 році Gomer C. J. після лікування 7 меланом судинної оболонки, 1 безпігментної меланоми хоріоїдеї, 6 ретинобластом і 1 безпігментної меланоми райдужки (самий великий клінічний матеріал) дійшов висновку, що ФДТ має низьку ефективність в лікуванні меланом. Favilla et al. при використанні гематопорфірину і лазера з довжиною хвилі 620-630 нм отримали ефект в 30 % випадків і відмітили, що чим менш пігментована пухлина, тим вище ефективність методу [101]. Davidorf J. et al. (1992) після використання методу для лікування внутрішньоочних меланом прийшли до висновку, що метод можливо використовувати лише при невеликих за розміром меланомах, які локалізуються в райдужці [87].

Таким чином, на теперішній час фотодинамічна терапія у лікуванні МХ широкого розповсюдження не отримала, але деякі автори відмічають можливість її

використання як ад'ювантного лікування при БТ і ТТТ амелотичних меланом, які локалізуються в макулі і підкреслюють, що ФДТ як ад'ювант дозволяє знизити вистояння пухлини перед БТ у 73,4 % випадків [50].

1.2.3 Транспупілярна термотерапія в органозберігаючому лікуванні меланоми хоріоїдеї. Наприкінці минулого сторіччя з'явилась ідея використовувати для термотерапії внутрішньоочних меланом інфрачервоне випромінювання, яке продукується діодним лазером з довжиною хвилі 810 нм. Вперше в експериментальних дослідженнях J. A. Oosterhuis і J. G. Journee-deKorver et al. встановили, що дія інфрачервоного випромінювання з довжиною хвилі 810 нм на МХ викликає клітинний некроз глибиною від 1,3 до 3,9 мм [143-146, 197, 198],

Термотерапевтична дія на пухлину відбувається при температурі 42-65° С. Встановлено, що при 42-44° С в пухлині виникає погіршення метаболізму, гіпоксія та зниження рН, що призводить до її спонтанного некрозу, підвищення температури до 50-60° С викликає пряму деструкцію пухлинних клітин [141-144]. Між тим, механізми дії термотерапії до теперішнього часу повністю не розкриті. Встановлено, що інфрачервоне випромінювання діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм глибоко проникає в судинну оболонку ока, де поглинається меланоцитами [134, 194], при цьому слабо поглинається ксантофільним пігментом, який сконцентрований в ділянці макули, за рахунок чого не ушкоджує шари сітківки, фоторецептори і нервові волокна сітківки в цій ділянці [137]. Головна концепція механізму дії ТТТ, яку запропонували засновники цього методу J. A. Oosterhuis і J. G. Journee-deKorver et al. (1997), була пов'язана з тим, що термотерапія викликає деструкцію клітинних структур пухлини, зокрема мітохондрій, і ендотелію судин, що призводить до запусіння їх просвіту, в результаті чого виникає гіпоксія в пухлинних клітинах, яка стає додатковим фактором їх загибелі [53, 88, 145].

Глибину ураження – 3-4,5 мм, яку викликає інфрачервоне випромінювання, С. L. Shields (1997) пов'язує з різними його фізичними параметрами (довжина хвилі, тривалість дії, режим випромінювання) [223]. Connolly et al. (2003) встановили пряму залежність глибини ураження пухлини від потужності лазерного

випромінювання (430, 530, 630 мВт) та ступеню пігментації пухлини (слабка, помірна, виразна) – чим менший ступень пігментації і нижче рівень енергії, тим менш виразні зміни в шарах сітківки і пухлині [51].

Більшість авторів відмічають, що інфрачервоне випромінювання з довжиною хвилі 810 нм абсорбується оптичними середовищами ока в 3-5% випадків, що зменшує його ушкоджуючу дію на них, і це впливає на пріоритетний вибір ТТТ для лікування МХ [34, 35, 144, 198].

Для лікування МХ термотерапію використовують як монотерапію – самостійно, так і у комбінації з іншими методами, зокрема, з променевою терапією. Як монотерапію ТТТ найчастіше використовують при МХ малих розмірів (до 3-4 мм промінності) і пріоритет в її застосуванні належить С. L. Shields і J. A. Shields з співавторами [220, 226-230].

В Україні в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» була удосконалена методика проведення ТТТ і доказана її ефективність (92,1 %), як монотерапії в лікуванні МХ стадії T₁ (вистояння пухлини до 3 мм і протяжність основи до 12 мм) [17, 19, 25, 26, 27].

При використанні ТТТ для лікування МХ малих розмірів як монотерапії, єдиної думки про її доцільність не існує. Одні дослідники відмічають високу ефективність ТТТ від 82 до 94 % [66, 84, 117, 120, 165, 186, 222, 223]. Інші автори вказують, що після проведення ТТТ в 5-29 % випадків і навіть в 55 % випадків розвиваються рецидиви [66, 82, 120, 165, 170, 186, 222, 238, 242], а також відмічають при збільшенні терміну спостереження їх зростання [127, 222, 238]. Невдалий ефект ТТТ закінчується енуклеацією в 1-16,6 % випадків. В 3 % випадків МХ, при спостереженні після ТТТ від 6 до 70 місяців, А. D. Singh et al. (2002, 2003) виконали енуклеацію ока і відмічали, що повторний ріст пухлини був в 4 % протягом 1 року і 22 % за 3 роки [238]. В 80-100 % випадків дослідники вважають причиною енуклеації поширення пухлинних клітин через хоріоїдею по склеральним каналам або ламелярним пластинкам інтра- або екстрасклерально [238, 263].

Вважається, що при юкстапапілярній і центральній локалізаціях меланоми при проведенні ТТТ можливо отримати високий позитивний локальний результат зі

збереженням високих зорових функцій ока [82, 99, 120, 165, 174, 225]. Разом з тим існує думка, що не слід використовувати ТТТ як монотерапію при юкстапапілярній, слабо пігментованій МХ, висотою більше 3,5 мм, яка прилягає до ДЗН по колу, протягом трьох годин. Відзначено також, що при преекваторіальній локалізації МХ перевагу слід віддавати брахітерапії (БТ) або локальній резекції [222, 225].

Не дивлячись на те, що ТТТ має переваги бистої руйнуючої дії на МХ (некроз в пухлині настає через 40 секунд після дії гіпертермії) [83, 165, 198], залишається багато питань, які потребують вирішення. Найважливішим є питання як неотримати фотокоагулюючий ефект з утворенням рубцювання, що утруднює подальше проникнення тепла в пухлину [198]. З цим пов'язані також питання, якою повинна бути потужність впливу і її щільність у кожному конкретному випадку з урахуванням розмірів пухлини, її локалізації і пігментації, щільність потужності в залежності від діаметра плями, що використовується, якою повинна бути ширина захвату здорових тканин по краю пухлини, яка за даними літератури коливається від 0,5 до 1,5 мм [66, 83, 220, 222].

Таким чином, транспупілярна термотерапія є методом, який можливо використовувати для невеликих за розміром пухлин, а також пухлин, які локалізуються юкстапапілярно або центрально. Однак в більшості випадків його доцільно використовувати в комбінації з променевою терапією.

1.2.4 Транспупілярна термотерапія в комбінації з трансклеральною контактною брахітерапією меланом хоріоїдеї.

Комбінація дії брахітерапії з послідуєчим використанням ТТТ на МХ міцно увійшла у практику офтальмоонкології і використовується більшістю дослідників при БТ радіонуклідами Ru-106 або I-125 з допоміжною дією ТТТ при її недостатньому ефекті [151, 165].

Як відмічають ряд авторів комбінація ТТТ з БТ розширює можливості органозберігаючого лікування для МХ середніх і великих розмірів (3,5-8 мм) у зв'язку з глибиною ушкоджуючої дії ТТТ з боку верхівки пухлини до 3,9 мм і проникнення бета-випромінювання до 6 мм з боку основи пухлини [151, 198, 217,

222, 227]. Брахітерапія МХ I-125 з послідуною ТТТ в індійській популяції дозволило досягти повного регресу пухлини в 83,3 % пацієнтів при терміні спостереження 17 місяців [49]. Fuisting В. Н. et al. (2003) відмічають повний регрес МХ в 97 % випадків [113], Keunen J. E. et al. (2001) [151] через 24 місяці – в 78 %, а через 5 років – в 90 %.

З 80-х років минулого сторіччя вітчизняними науковцями поряд із зарубіжними проводиться лікування МХ комбінацією БТ офтальмоаплікаторами зі стронцієм-90 із фотокоагуляцією, при цьому остання використовується як ад'ювант променевої терапії перед нею і самостійно на остаточну пухлину після БТ. Ефективність такого лікування МХ складає 89 % і не поступає результатам зарубіжних колег [24].

Не дивлячись на те, що вітчизняними дослідниками розроблена методика ТТТ і доказана її доцільність використання і ефективність як монотерапії при лікуванні МХ стадії Т1 (вистояння до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) [4, 5, 6, 17, 25, 26], досліджень по використанню ТТТ за даною методикою в комбінації з брахітерапією, зокрема радіоаплікаторами стронцій-90, не проводилось. Разом з тим, променева терапія МХ дозволяє контролювати пухлину локально, зберегти очне яблуко і його функції [80], що покращує якість життя онкологічного хворого. Комбінація БТ стронцій-90/ітрій-90 і ТТТ (810 нм) за розробленою в Україні методикою може бути не менш ефективним в лікуванні МХ і потребує більш детальнішого дослідження для визначення її місця в системі багатокомпонентного лікування МХ, зокрема в Україні.

Заключення

На теперішній час питання про вибір лікування МХ вирішується не тільки за показаннями до можливості його проведення, а й з урахуванням бажання хворого з позицій його якості життя та економічних можливостей. Доцільність органозберігаючого лікування вирішується індивідуально з урахуванням розмірів пухлини, її локалізації, віку пацієнта, наявності екстрасклерального

розповсюдження, зорових функцій ураженого ока, бажання хворого зберегти око або розпрощатися з оком, в якому виявлена злоякісна, небезпечна для життя пухлина [150, 205]. Враховуючи те, що МХ є дуже злоякісною пухлиною, яка здатна до розвитку метастатичного процесу, що призводить до загибелі хворого, тенденцію до зросту захворюваності і ураження лиць молодого працездатного віку, проблема вивчення особливостей перебігу і розробки нових ефективних методик і методів лікування МХ в залежності від стадії пухлинного процесу визначає її актуальність, медичну і соціальну значущість.

Резюме

Враховуючи те, що МХ є дуже злоякісною пухлиною, яка здатна до розвитку метастатичного процесу, що призводить до загибелі хворого, тенденцію до зросту захворюваності і ураження лиць молодого працездатного віку, проблема вивчення особливостей перебігу пухлинного процесу і розробки нових ефективних методик і методів лікування МХ в залежності від стадії пухлинного процесу визначає її актуальність, медичну і соціальну значущість. Тому комбінація ГТТ з БТ стронцій-90/ітрій-90 (Sr90/Y90) за розробленою методикою для лікування МХ середніх та великих розмірів може стати більш ефективним лікуванням, у зв'язку з цим, доцільним, важливим і актуальним є визначення ефективності комбінованої методики ГТТ з БТ Sr90/Y90 та її місця в органозберігаючому лікуванні МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, що і обумовило напрямок цього дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до поставлених завдань та для досягнення мети дисертаційної роботи були проведені клінічні, інструментальні, імунологічні, гістоморфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження, вивчені локальний результат лікування і віддалені результати (виживаність і наявність метастатичного процесу), зроблена статистична обробка отриманих результатів.

Характер і обсяг проведених досліджень представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характер і обсяг проведених досліджень

№ за/п	Метод дослідження	Кількість хворих (очей)
1	2	3
1	Клінічний	283 (283)
2	Функціональний (візометрія, ПРП, ВГД, кампіметрія)	283 (283)
3	Ультразвукове сканування	283 (283)
4	Імунологічний: 1. Клітинний і гуморальний імунітет: ТТТ + БТ ФК+БТ (контрольна група I) ТТТ (контрольна група II) Здорові особи (контрольна група III) 2. Рівень експресії маркерів активації лімфоцитів: ТТТ + БТ ТТТ (контрольна група I) Здорові особи (контрольна група II)	207 166 31 56 35 44 85 25 16 44
5	Гістоморфологічне дослідження	15 (15)
6	Електронно-мікроскопічне дослідження	6 (6)
8	Оцінка ефективності лікування	283
9	Флуоресцентна ангіографія	10 (10)

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
10	Оптична когерентна томографія	8 (8)

2.1. Клінічні, функціональні та інструментальні методи дослідження

2.1.1. Клінічні дослідження

Метою клінічних досліджень було вивчення клінічних характеристик меланом хоріоїдеї (МХ) стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм).

Стадія пухлинного процесу визначалась за класифікацією T (tumor – пухлина), N (nodulus – лімфовузол), M (metastasis – метастаз), яка була розроблена Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ) та Американським Об'єднаним Комітетом по Раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) і Міжнародним Протираковим Союзом (L'Union Internationale Contre le Cancer – UICC) для пухлин людини, у тому числі пухлин органу зору та його придатків. За цією класифікацією МХ поділяються на 4 стадії, яка враховує товщину пухлини і діаметр її основи (табл. 2.2). [96]

Таблиця 2.2

Класифікація стадії (T) меланоми судинної оболонки ока за розмірами пухлини, яка розроблена Американським Об'єднаним Комітетом по Раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) і Міжнародним Протираковим Союзом (L'Union Internationale Contre le Cancer – UICC)

h (мм)	Стадія пухлини (T)						
	2	3	4	5	6	7	8
> 15,0					4	4	4
12,1-15,0				3	3	4	4
9,1-12,0		3	3	3	3	3	4

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8
6,1-9,0	2	2	2	2	3	3	4
3,1-6,0	1	1	1	2	2	3	4
≤3,0	1	1	1	1	2	2	4
d (мм)	≤3,0	3,1-6,0	6,1-9,0	9,1-12,0	12,1-15,0	15,1-18,0	>18,0

Примітка: h – товщина пухлини, d – діаметр основи пухлини

Хворі на МХ ретельно обстежувалися терапевтом з обов'язковим проведенням загального аналізу крові, сечі, визначенням рівня глюкози в крові, згортання крові, реакції Вассермана, рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, електрокардіографії, ультразвукового або магнітно-резонансного досліджень органів черевної порожнини на предмет можливих метастазів. На момент початку лікування у жодного хворого не було виявлено ураження лімфатичних вузлів як регіональних, так і віддалених (No) та метастатичного процесу (Mo).

При обстеженні органу зору пацієнтам проводили візометрію, рефрактометрію, внутрішньоочний тиск вимірювали за допомогою тонометрів Маклакова, визначали периферичне поле зору на периметрі Гольдмана і проводили кампіметрію за загальноприйнятими методиками. Проводилась біомікроскопія і офтальмоскопія на щілинній лампі OPTON 30 SL-M.

Ретельно вивчалися анамнез і скарги хворого, послідовність їх появи.

Середній вік пацієнтів склав 54,2(SD12,4) років, мінімальний вік був 20, максимальний – 86 років. Чоловіків було – 125 (44,2%), жінок – 158 (55,8%). Праве око було уражене у 148 (52,3%) пацієнтів, ліве – у 135 (47,7%).

2.1.2. Ультразвукове сканування

Дослідження проводилося всім 283 хворим на МХ для визначення її розмірів на апараті «Quantel medical Aviso» датчиком 10 MHz Cine-Scane і сонографію за загальноприйнятою методикою в лежачому положенні з попередньою місцевою

анестезією у вигляді інстиляцій розчину анестетика в кон'юнктивальну порожнину. Ультразвуковим датчиком визначалася локалізація пухлини і її розміри в мм (товщина – вистояння в скловидне тіло і діаметр – протяжність основи пухлини в двох напрямках). Отримані дані фіксувалися у вигляді фотографії сканограми.

Слід відмітити, що у жодного хворого на момент звернення до офтальмолога клінічно та за даними ультразвукового сканування не було виявлено епібульбарного або ретробульбарного проростання пухлини.

2.1.3. Флуоресцентна ангиографія (ФАГ)

Метою даного дослідження була диференціація пухлини від інших захворювань та в динаміці спостереження для визначення активності пухлини і контролю ефективності лікування. Пацієнту внутрішньовенно вводилось 5 мл стерильного 10% розчину флуоресцеїну-натрію і через 15, 30 хвилин, 1 і 1,5 години, за допомогою фундус камери фірми «Topcon TRC Retinal camera-50 IX», проводили серійне фотографування пухлини. Загальними ознаками МХ були: гіпофлуоресценція на ранніх етапах, точкові плями гіперфлуоресценції на пізніх фазах дослідження. Дослідження проведено у 10 пацієнтів.

2.1.4. Оптична когерентна томографія (ОКТ)

Метою дослідження була диференціація пухлини від інших захворювань та в динаміці спостереження для контролю ефективності лікування. Дослідження проведене на апараті “OPTOPOL Technology Sp. Z o.o.42-400” (Польща). При проведенні ОКТ використовувався протокол аналізу Macular Thickness Analysis Report (Retinal Map).

Особливості анатомії диска зорового нерву (ДЗН) вивчались за протоколом Optic Nerve Head Analysis Report, який дозволяє визначити наступні параметри: площа ДЗН – Disk Area (DA), площа його екскавації – Cup Area (CA), площа нейрональної зони – Rim Area (RA), відношення площі екскавації до площі ДЗН –

Cup/Disk Area ratio (CDAR), відношення горизонтального діаметра екскавації до діаметру ДЗН – Cup/Disk Horiz Ratio (CDHR), відношення вертикального діаметра екскавації до діаметру ДЗН – Cup/Disk Vert Ratio (CDVR).

2.2. Імунологічні дослідження

Метою імунологічних досліджень було вивчення стану клітинного та гуморального імунітету, протипухлинної резистентності, а також рівня ранньої активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до початку та після проведення органозберігаючого лікування (комбінація транспупілярної термотерапії (ТТТ) з брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 (БТ Sr-90/Y-90) за розробленою методикою).

2.2.1. Дослідження клітинного та гуморального імунітету, протипухлинної резистентності

Імунологічні дослідження проведені в лабораторії імунології інституту за загальноприйнятими методиками [7]. За допомогою моноклональних антитіл в периферичній крові хворих на МХ визначались слідуєчі показники:

- 1) абсолютний вміст лейкоцитів і лімфоцитів, абсолютний і відносний вміст Т-клітин – CD3⁺;
- 2) абсолютний і відносний вміст Т-хелперів – CD4⁺;
- 3) абсолютний і відносний вміст Т-супресорів – CD8⁺;
- 4) абсолютний і відносний вміст В-лімфоцитів – CD19⁺;
- 5) абсолютний і відносний вміст НК-клітин – CD16⁺;
- 6) визначалась фагоцитарна активність нейтрофілів;
- 7) Оцінка ступеня аутоенсибілізації до антигенів ока проводилася за тестом "активних" Е-РОК;
- 8) визначення імуноглобулінів А, М і G класів [2].

Дослідження стану клітинного і гуморального імунітету проведено у 31 пацієнта (основна група – I) з МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів, які отримували комбіноване лікування ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою. Досліджені показники порівнювались з показниками контрольних груп: перша контрольна група (II) – 56 пацієнтів з МХ, які отримували комбіноване лікування ФК і БТ Sr-90/Y-90, друга контрольна група (III) – 35 хворих з МХ стадії T₁ (архівні історії хвороби), третя контрольна група (IV) – 44 здорових особи.

В основній групі (I) середній вік пацієнтів склав 50,9(SD16,0) років мінімальний вік – 15, максимальний – 75 років. Жінок було 19 (61,3%), чоловіків – 12 (38,7%).

В першій контрольній групі (II) – середній вік пацієнтів склав 53,6(SD12,0) років мінімальний вік – 19, максимальний – 77 років. Жінок було 20 (35,7%), чоловіків – 36 (64,3%).

В другій контрольній групі (III) – середній вік здорових осіб склав 54,3(SD13,0) років, мінімальний вік – 21, максимальний – 74 роки. Жінок було 23 особи (52,3%), чоловіків – 21 (47,7%).

2.2.2. Визначення рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на МХ різних стадій (T₁-T₃)

Вивчена інформативність МкАТ (CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺) для визначення активності субпопуляцій лімфоцитів, що експресують дані антигени до і після лікування комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою, у 25 хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів (основна група I) у порівнянні з контрольними групами: група II – 16 хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів до і після лікування ТТТ за розробленою методикою як монотерапії, і група III – 44 здорові особи.

В основній групі (I) серед 25 пацієнтів жінок було 14 осіб (56,0%), чоловіків – 11 (44,0%), середній вік склав 51,7(SD16,6) років, мінімальний – 20, максимальний – 76 років.

В першій контрольній групі (II) серед 16 хворих жінок було 12 (75,0%), чоловіків – 4 (25%), середній вік пацієнтів склав 55,4(SD11,2) років, мінімальний – 25, максимальний – 78 років.

Рівень активаційних маркерів лімфоцитів периферичної крові визначався імуноцитохімічним методом після забору крові натщесерце у пацієнта з вени (5 мл) до і після курсу лікування.

За структурою, експресією та функцією антигенів дослідженні МкАТ характеризуються наступним чином [178]:

CD7⁺ – член молекулярного сімейства IgSF з молекулярною масою 40 кД. Експресований на тимоцитах, зрілих Т-клітинах, НК-клітинах, поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітинах, кровотворних і лімфоїдних клітинах попередників. Функціонує, як костимуляторна молекула, індуктор секреції цитокінів, модифікатор адгезії клітин.

CD54⁺ – молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), член сімейства IgSF. Молекулярна маса 90 кД. Високий рівень експресії на активованих ендотеліальних клітинах, клітинах деяких солідних пухлин, помірний – на активованих Т-лімфоцитах, активованих В-лімфоцитах і моноцитах. Експресія CD54⁺ індукується на епітеліальних, ендотеліальних клітинах і фібробластах при дії цитокінів (ФНП, ІЛ-1, Іфу). Взаємодія з CD11⁺a/CD18⁺ (LFA-1) або CD11⁺b/CD18⁺ (Mac-1) призводить до розвитку імунних реакцій та/або запалення. Є рецептором риновірусу і еритроцитів, інфікованих малярійними паразитами.

CD95⁺ – антиген апоптозу 1 (АРТ1), або Fas-антиген з молекулярною масою 45 кД. Трансмембранна молекула типу 1, що відноситься до суперсімейства рецепторів ФНП. Високий рівень експресії на активованих Т- і В-клітинах. Опосередковує сигнали, що індукують апоптоз.

Автор висловлює вдячність за надану допомогу в проведенні досліджень співробітникам лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України" і, зокрема, керівнику лабораторії, д. мед. н. Л. М. Величко.

2.3. Гістоморфологічні дослідження

Дослідження гістоморфологічних особливостей МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до 18,0 мм) після лікування комбінацією діод-лазерною (810 нм) ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою проведені у 15 пацієнтів після енуклеації очних яблук. Енуклеацію очних яблук було зроблено у зв'язку з продовженим ростом пухлини.

Досліджувані об'єкти (очні яблука) фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну, піддавали гістологічній обробці, заливали в парафін і виготовляли гістологічні зрізи товщиною від 10 до 12 мкм, які далі фарбувалися гематоксиліном Гарріса та еозином і вивчалися за допомогою світлового мікроскопа Jenamed-2 при збільшеннях об'єктиву від 4X до 40X і збільшенні окуляру 10X з подальшою фотореєстрацією за допомогою цифрової відеокамери.

Оцінка наявності лікувального патоморфозу проводилась за класифікацією, з відповідним зарахуванням наступних ступенів його виразності [37]:

I ступень – більш ніж 50 % пухлинної паренхіми збережено;

II ступень – збережено 20-50 % пухлинної паренхіми;

III ступень – до 20 % пухлинною паренхіми збережено у вигляді окремих вогнищ;

IV ступень – повна відсутність пухлинної паренхіми.

Гістоморфологічні дослідження проведені спільно із керівником лабораторії патоморфології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», к.мед.н. О. В. Артемовим, якому автор висловлює свою подяку за надану допомогу в проведенні досліджень.

2.4. Електронно-мікроскопічні дослідження

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження 6 МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) після лікування комбінацією діод-лазерною (810 нм) ТТТ і БТ Sr-90/Y-90

за розробленою методикою на енуклеюваних очах у зв'язку з продовженим ростом пухлини.

Отриманий матеріал для електронно-мікроскопічного дослідження пухлини фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері при значенні рН = 7,4 з додатковою дофіксацією 1% розчином осмієвої кислоти при тому ж рН буферного розчину. Потім зразки зневоднювалися в спиртах висхідної концентрації. Просочення тканин та їх полімералізація проводились в суміші епоксидних смол епон-аралдиту. Контрастування ультратонких зрізів відбувалось за методикою E. Reynoldes [207]. Вивчались та фотографувались зразки тканин в електронному мікроскопі ПЭМ-100-01.

Електронно-мікроскопічні дослідження проведені в лабораторії електронної мікроскопії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» спільно з к.мед.н. Н. І. Молчанюк – завідуючою лабораторії електронної мікроскопії, якій автор висловлює свою подяку за допомогу в проведенні даних досліджень.

2.5. Методика органозберігаючого лікування меланоми хоріоїдеї стадій T₁₋₄ комбінованою дією діод-лазерної транспупілярної термотерапії (810 нм) і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою

На основі розробленої в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» методики діод-лазерної транспупілярної термотерапії (810 нм), яка дозволила використовувати цей метод лікування в якості монотерапії на меланому хоріоїдеї (МХ) стадії T₁ малих розмірів (проміненція пухлини до 3,0 мм, протяжність основи пухлини до 12 мм) і отримати при цьому ефективність 92,1 % [17], була розроблена методика лікування хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) у вигляді комбінації дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою [18], яка була використана для лікування також МХ, але більших розмірів (проміненція від 3,1 до 12,0 мм, протяжністю основи <3,0 мм до >18,0 мм).

Органозберігаюче лікування МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) у вигляді комбінації дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 складається з попереднього проведення курсу ТТТ за розробленою методикою у вигляді чотирьох сеансів впливу, які проводяться один раз на день, чотири дні поспіль [17], з послідуною БТ Sr-90/Y-90, яка складається з двох хірургічних втручань під загальним наркозом.

Перше втручання виконується наступним чином: в умовах операційної під загальним наркозом пацієнту після обробки операційного поля тричі розчином 0,5 % хлоргексидину, накладання стерильної серветки на око і повікорозширювача, під кон'юнктиву в місці проекції пухлини за локалізацією вводиться 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину і виконується розтин кон'юнктиви, яка далі відсепарується до заднього полюсу ока. За допомогою діафаноскопа локалізується місце проекції основи пухлини на склеру, в цьому місці до склери епісклерально підшивається офтальмоаплікатор з радіонуклідом Sr-90/Y-90, таким чином, щоб аплікатор перекривав край пухлини не менш ніж на 2 мм. Положення аплікатора контролюється повторною діафаноскопією. Після підтвердження правильного розташування аплікатора ушивається кон'юнктива. Якщо основа пухлини проектується в місці прикріплення до ока екстраокулярних м'язів, вони прошиваються шовковим швом-фіксатором і відсікаються від склери, залишаючись в порожнині орбіти без фіксації. Після ушивання кон'юнктиви шовковим безперервним швом у кон'юнктивальну порожнину закрпаються дезінфікуючі краплі і закладається 2% стрептоцидова мазь. Видаляється повікорозширювач. Накладається монокулярна асептична пов'язка.

Друге втручання, коли аплікатор видаляється, виконується через деякий час після введення вказаної дози опромінення на верхівку пухлини (для кожного хворого доза опромінення розраховується індивідуально із урахуванням розміру пухлини, за даними ультразвукового сканування). В умовах операційної під загальним наркозом пацієнту після обробки операційного поля тричі розчином 0,5 % хлоргексидину, накладання стерильної серветки на око і повікорозширювача, знімається шов з кон'юнктивальної рани, края якої розширюються. Знімаються

епісклеральні шви, аплікатор видаляється. Якщо відсікався від склери екстраокулярний м'яз, з нього знімають шовковий і накладають на нього кетгутувий шов, підшиваючи м'яз епісклерально в місці його фіксації до склери, після чого ушивається кон'юнктива шовковим безперервним швом. У кон'юнктивальну порожнину закраплюються дезінфікуючі краплі і закладається 2% стрептоцидова мазь. Видаляється повікорозширювач. Накладається монокулярна асептична пов'язка.

Під час лікування з метою попередження розвитку можливих ускладнень пацієнт отримує інстиляції кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних препаратів і мідріатиків по 1 краплі 3-5 разів на день, ін'єкції кортикостероїдів по 0,5 мл парабульбарно, нестероїдні протизапальні препарати перорально або внутрішньом'язово, сечогінні препарати перорально за необхідністю. Після закінчення лікування інстиляції мідріатиків тривають впродовж 1 тижня, кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних препаратів – 2 тижні.

2.5.1. Оцінка ефективності лікування

Проведено ретроспективне когортне дослідження, в якому вивчено локальний результат лікування МХ на очному дні у 283 хворих, які лікувались в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМНУ» з 2007 по 2024 роки.

Оцінку ефективності лікування хворих на МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) у вигляді комбінації дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою проводили з урахуванням двох основних відгуків на лікування – локального контролю стану вогнища пухлини на очному дні і виживання хворих при спостереженні від 12 до 180 місяців.

Перший локальний контроль за станом пухлини на очному дні проводився через 3 місяці від початку лікування і виконувався за рахунок офтальмоскопії, ультразвукового В-сканування та флуоресцентної ангіографії. При наявності остаточної пухлини з ознаками активності продовжували проведення сеансів ТТТ за

розробленою методикою протягом року кожні 3 місяці з локальним контролем стану пухлини на очному дні.

Короткострокову оцінку результатів проводили через 1 рік після початку лікування. **Результат лікування** оцінювався як **позитивний** за наявністю: **повного регресу** (відсутність проявів пухлини на очному дні клінічно, за даними офтальмоскопії, В-сканування та флуоресцентної ангиографії), **часткового регресу** (наявність остаточної пухлини на очному дні через 12 місяців спостереження, при цьому зменшення пухлини відмічалось кожні 3 місяці спостереження, за даними В-сканування та офтальмоскопічно), а також **стабілізації пухлинного процесу** (зменшення пухлини на 50-70 %, за даними В-сканування через 6 міс після початку лікування, з подальшою стабілізацією розмірів пухлини від 6 до 12 місяця спостереження). **Негативним результат** вважався при наявності **продовженого росту пухлини, рецидиву (ріст пухлини з рубця) та екстрабульбарного росту**.

Дані про виживання хворих отримували при диспансерному нагляді і зверненні хворих в інститут, а також за даними телефонного опитування пацієнта або його родичів.

2.6. Методи статистичної обробки матеріалу

Нами на підставі аналізу історій хвороби 283 хворих МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм), що лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з 2007 р. по 2024 р. з метою можливості застосування сучасних методів статистичного аналізу отриманих результатів, розроблена і створена інформаційна електронна база даних. До бази були внесені також відомості про 35 хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів (вистояння пухлини до 3 мм, протяжність основи до 12 мм), 56 хворих, які отримували лікування комбінацією фотокоагуляції і брахітерапії Sr-90/Y-90, і здорових осіб, які складали групи контролю при проведенні імунологічних досліджень.

Інформаційна база складена з набору ознак, в які були включені відомості про анамнез, скарги, офтальмологічне, інструментальне, імунологічне, гістоморфологічне обстеження хворих до лікування і в динаміці спостереження, дані про проведене лікування. База містить відомості про життєвий статус хворих (живий, помер, наявність метастазів). Хворі надавали згоду на обробку даних.

Дані заносилися в базу у вигляді кількісних показників: вік, терміни звернення до лікаря і спостереження за хворим, гострота зору, показники VOT, показники ПРП, розміри пухлини за даними ультразвукового дослідження, умови проведення ТТТ і БТ, дози БТ, імунологічні показники.

У вигляді порядкових показників, що відображають значення формалізованих клінічних ознак, які були ранжовані за зростанням величини їх значень, заносилися ознаки, що не мають кількісних характеристик. Наприклад, пігментація пухлини: 0 – безпігментна, 1 – слабопігментована, 2 – нерівномірно пігментована, 3 – пігментована і т. д. В ході аналізу деякі порядкові показники були перетворені в бінарні, шляхом об'єднання деяких категорій значень, а також щодо наявності або відсутності ознаки, наприклад, наявність – 1, відсутність – 0. Залежно від характеру даних, отриманих в ході дослідження, застосовувалися відповідні методи статистичного аналізу.

У дослідженні двох і більше груп за якісною ознакою застосовувався аналіз таблиць сполучення з розрахунком χ^2 статистики Пірсона [8]. Для оцінки кількісних показників розраховували середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD). Рівень значущості відмінностей показників – p визначався за критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок і враховувався як значущий при $p < 0,05$.

При оцінці кількісних показників більш ніж у двох групах використовувався однофакторний дисперсійний аналіз з розрахунком критерію Фішера і з наступним застосуванням критерію множинного порівняння Ньюмана-Кейлса [8]. Застосовувався також непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні для визначення відмінностей у двох незалежних групах [8].

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням програмного забезпечення «JASP(версія 0.18.1; JASPTeam, Амстердам, Нідерланди)».

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЛАНОМ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₄ СЕРЕДНІХ ТА ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

Цей розділ присвячений вивченню клінічної характеристики меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх та великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) до початку та в процесі проведення органозберігаючого лікування у вигляді комбінованої дії діод-лазерної (810 нм) ТТТ із БТ (Sr-90/Y-90) за розробленою методикою.

3.1. Клінічна характеристики меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх та великих розмірів до початку та в процесі проведення органозберігаючого лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою

Скарги хворих при зверненні до офтальмолога були: на зниження зору – 165 (58,3 %), спалахи світла або «блискавки» в оці – 250 (88,3 %), темну пляму перед оком – 10 (3,5 %) пацієнтів. У 60 (21,2 %) хворих пухлина була виявлена випадково.

Розподіл хворих в залежності від гостроти зору, яка оцінювалася за категоріями: 0 – відсутність зору; 1 – світловідчуття-0,1; 2 – 0,12-0,25; 3 – 0,3-0,6; 4 – 0,7-1,0, представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на меланому хоріоїдеї в залежності від гостроти зору за категоріями

Кількість хворих	Категорія гостроти зору					Всього
	0 (нуль)	1 (до 0,1)	2 (0,12-0,25)	3 (0,3-0,6)	4 (0,7-1,0)	
n (%)	1 (0,4)	117 (41,3)	55 (19,4)	66 (23,3)	44 (15,6)	283 (100)

Як видно з даних таблиці 3.1, повна відсутність зору на момент початку лікування була у одного пацієнта (0,4 %), висока гострота зору від 0,7 до 1,0

виявлена у 44 пацієнтів (15,6 %), а у більшості хворих – 117 (41,3 %) визначена низька гострота зору до 0,1.

Внутрішньоочний тиск у всіх хворих коливався в межах норми від 18,0 до 20,0 мм рт. ст. за Маклаковим. Відмічено обмеження поля зору різного ступеня виразності у 253 (89,40 %) пацієнтів, у одного пацієнта визначити поле зору було неможливо через відсутність зору і у 29 (10,25 %) пацієнтів поле зору було в межах норми [11].

За станом середовищ ока можливо відмітити, що патології рогівки виявлено не було, прозорий кришталік був у 90 (31,8 %) хворих, факосклероз – у 75 (26,5 %), помутніння кришталіка різного ступеня вираженості – у 116 (40,99 %) і у двох (0,71 %) випадках виявлена артіфакія.

В залежності від стадії МХ, пацієнти розподілилися наступним чином: стадія Т₁ (вистояння – 3,1–6,0 мм, діаметр основи – 3,1–9,0 мм) визначена у 15 (5,3 %), стадія Т₂ (вистояння – 3,1–6,0 мм, діаметр основи – 9,1–15,0 мм; вистояння – 6,1–9,0 мм, діаметр основи – 3,1–12,0 мм) – у 132 (46,64 %), стадія Т₃ (вистояння – 3,1–6,0 мм, діаметр основи – 15,1–18,0 мм; вистояння – 6,1–9,0 мм, діаметр основи – 12,1–18,0 мм; вистояння – 9,1–12,0 мм, діаметр основи – 3,1–18,0 мм; вистояння – 12,1–15,0 мм, діаметр основи – 9,1–15,0 мм) — у 115 (40,64 %), стадії Т₄ (вистояння – 3,1–2,0 мм, діаметр основи – >18 мм, вистояння – 12,1–15,0 мм, діаметр основи – 15,1–>18 мм) – у 21 (7,42 %) хворого. Розподіл хворих на меланому хоріоїдеї за стадією пухлини і категорією розміру пухлини представлений в таблиці 3.2 [11].

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на меланому хоріоїдеї за стадією пухлини і категорією розміру пухлини

Стадія пухлини (Т)	Розмір пухлини		Категорія розміру	Кількість хворих n (%)
	Висота (мм)	Діаметр (мм)		
1	2	3	4	5
T1	3,1-6,0	3-12	1	15(5,3)
T2	3,1-6,0	9,1-15,0	2	94(33,2)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
	6,1-9,0	3,1-12,0	3	38(13,4)
T3	3,1-6,0	15,1-18,0	4	17(6,0)
	6,1-9,0	12,1-18,0	5	76(26,9)
	9,1-12,0	3,1-18,0	6	22(7,8)
	12,1-15,0	9,1-15,0	7	-
T4	3,1-12,0	>18,0	8	21(7,4)
	12,1-15,0	15,1-18,0	9	-
Всього				283 (100)

Примітка: n – кількість хворих.

Як видно з даних таблиці 3.2, більшість хворих були в стадіях T₂ і T₃ і за розміром пухлини мали категорії 2-6 (247 – 87,3 % хворих) (p<0,05) [11].

За локалізацією на очному дні МХ розташовувалась наступним чином: *парафовеально*, коли край пухлини не доходив до fovea; *юкстапапілярно*, коли край пухлини інтимно прилягав до диску зорового нерва незалежно від кількості градусів дотику до нього або відстояв від нього на 1 мм; *парамакулярно*, коли один край пухлини не доходив до макули, а периферичний не доходив до екватора; *периферично*, коли пухлина розташовувалася преекваторіально. Розподіл хворих на МХ стадій T₁₋₄ в залежності від локалізації на очному дні представлений на рисунку 3.1, а розподіл хворих з різною локалізацією на очному дні в залежності від стадії пухлини — на рисунку 3.2.

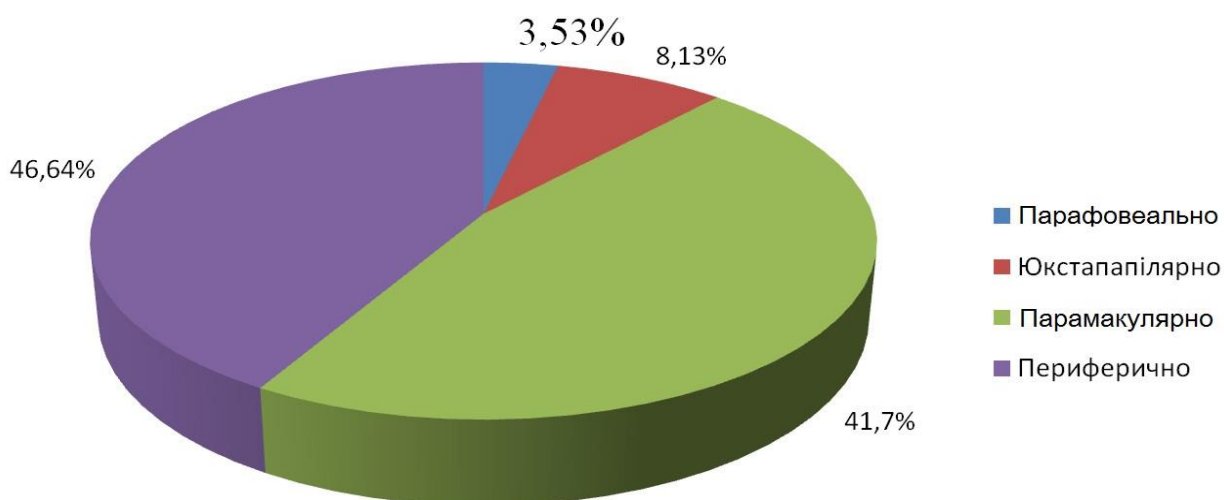


Рисунок 3.1. Розподіл хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів в залежності від локалізації пухлини на очному дні

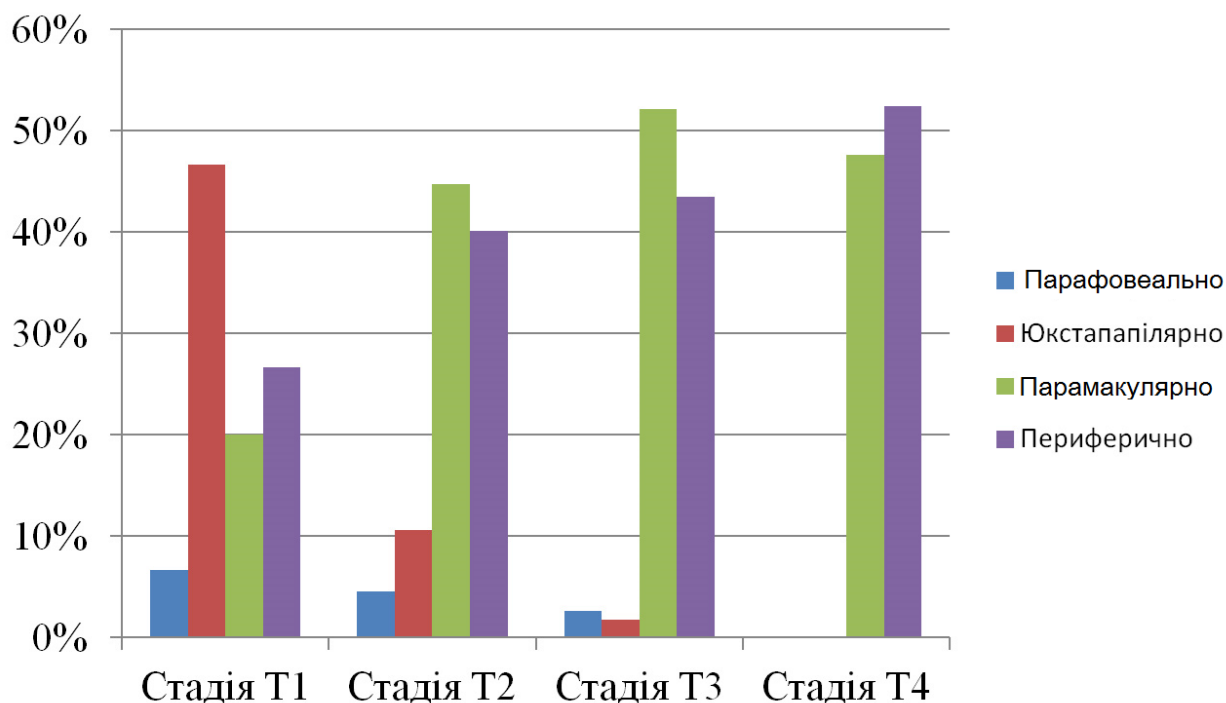


Рисунок 3.2. Розподіл хворих з різною локалізацією меланоми хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів на очному дні в залежності від стадії пухлини.

З представлених на рисунку 3.1 даних видно, що переважали хворі з локалізацією МХ в парамакулярній зоні і периферично – 88,34 %. Якщо порівнювати, як розподілилися хворі в залежності від локалізації МХ на очному дні при різних стадіях пухлини (рис. 3.2), можна відмітити, що парафовеальна і юкстапапілярна локалізації пухлини зустрічалися в стадіях T₁₋₃ – 10 (3,53 %) та 23 (8,13 %) з 283 хворих, відповідно, і частіше відмічені в стадії T₂ – 6 (60,0 %) та 14 (60,87 %), відповідно. Парамакулярна і периферична локалізація МХ спостерігалися в усіх стадіях, при цьому частіше в стадії T₂ – 59 (44,7 %) і 53 (40,15 %) хворих, відповідно, та в стадії T₃ – 60 (52,17 %) і 50 (43,48 %) хворих, відповідно. В стадії T₄ відмічені тільки парамакулярна – 10 (47,62 %) і периферична локалізації – 11 (52,38 %) хворих (p<0,05) [11].

За ступенем клінічної пігментації МХ розподілилися наступним чином: безпігментні – 6 (2,12 %), слабопігментовані – 104 (36,75 %), нерівномірно пігментовані – 132 (46,64 %), пігментовані – 41 (14,49 %) хворий (рис. 3.3). Розподіл хворих з різною пігментацією в залежності від стадії пухлини представлений на рисунку 3.4, з даних якого видно, що безпігментні меланоми зустрічались однаково часто в стадіях T₂ і T₃, а в стадіях T₁ і T₄ відмічені не були. Слабопігментовані МХ відмічені в усіх стадіях, але частіше зустрічалися в стадіях T₂ – 60 (45,54 %) хворих і T₃ – 31 (26,96 %) хворий. Нерівномірно пігментовані і пігментовані меланоми теж відмічені в усіх стадіях, але частіше в стадіях T₃ – 62 (53,91 %) і T₂ – 54 (40,91 %) хворих. В стадії T₄ відмічені МХ тільки нерівномірно пігментовані і пігментовані (13 (61,9 %) і 5 (23,81 %), відповідно) (p<0,05) [11].

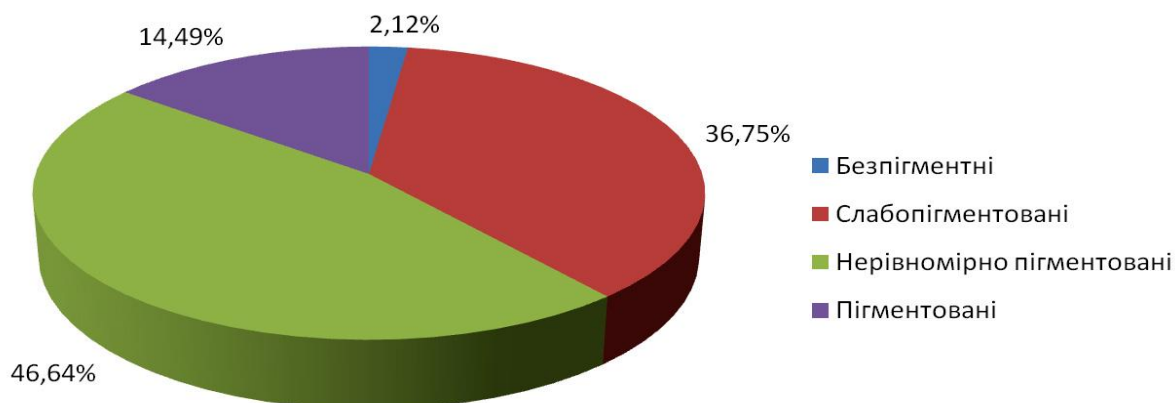


Рисунок 3.3. Розподіл хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів в залежності від пігментації пухлини

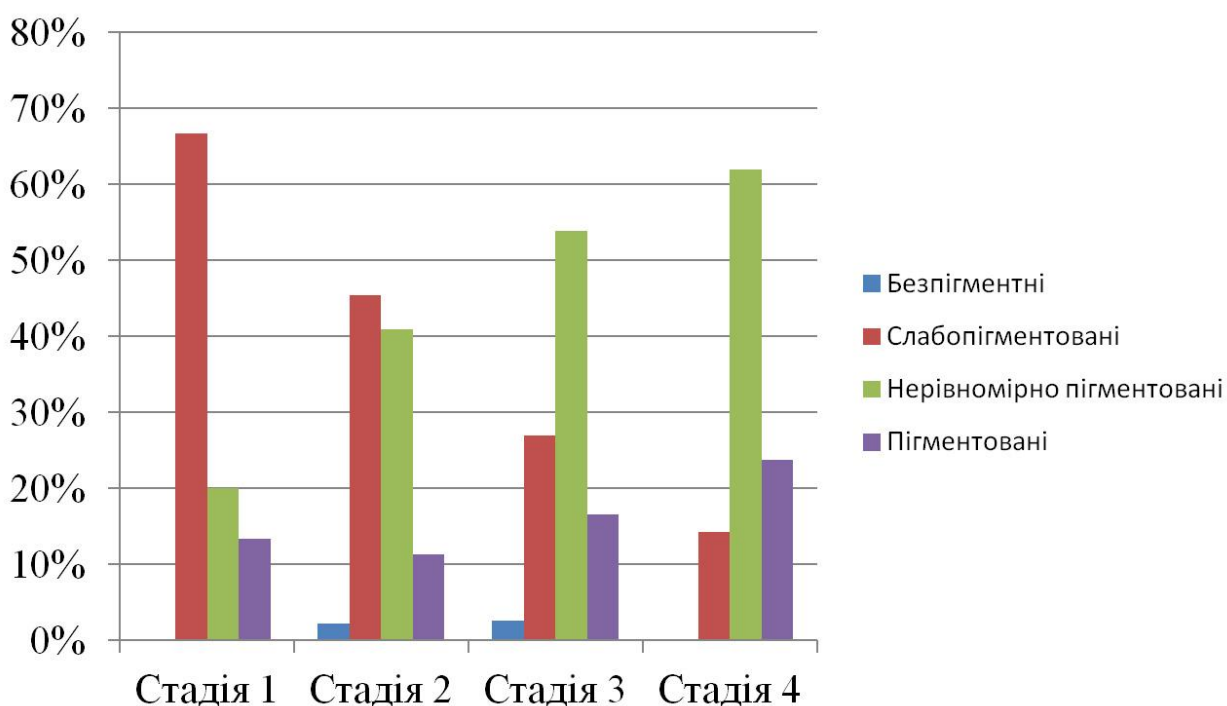


Рисунок 3.4. Розподіл хворих з різною пігментацією меланоми хоріоїдеї в залежності від стадії пухлини

У більшості наших хворих пухлина мала «шароподібну», а на наш погляд, вірніше зазначити «напівсферичну» форму – у 147 (51,9 %), «грибоподібну» – у 73 (25,8 %), у вигляді «пальця» – у 54 (19,1 %) і горбисту – у 9 (3,2 %) хворих, не мала

чітких меж і супроводжувалася вторинним відшаруванням сітківки, яке відмічалось як над пухлиною, так і навколо неї [11].

Одним із важливих методів діагностики МХ є ультразвукове сканування ока і визначення розмірів пухлини за вистоянням у скловидне тіло, так і за протяжністю (діаметром) основи пухлини на очному дні, що визначає стадію пухлини. Дослідження проведено всім 283 хворим. В якості прикладів представляємо сканограми деяких з них (рис. 3.5-3.7)

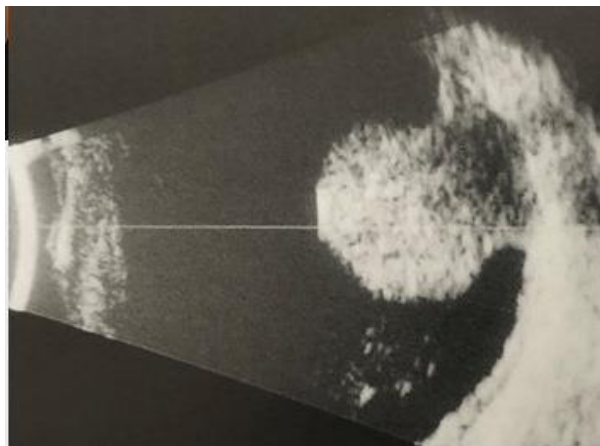


Рисунок 3.5. На УЗ-сканограмі представлена меланома хоріоїдеї грибоподібної форми, з проміненцією в скловидне тіло до 7,1 мм та протяжністю основи – 10 x 12 мм.



Рисунок 3.6. На УЗ-сканограмі представлена меланома хоріоїдеї напівсферичної форми, з проміненцією в скловидне тіло до 5,6 мм та протяжністю основи – 13 x 15 мм.

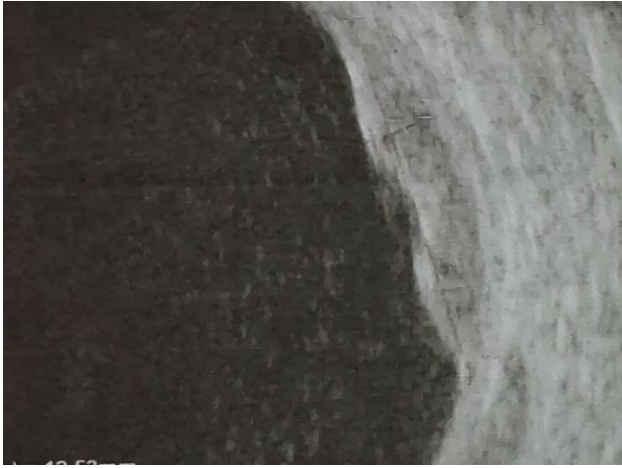


Рисунок 3.7. на УЗ-сканограмі представлена меланома хоріоїдеї горбистої форми, з проміненцією в скловидне тіло до 3,0 мм та протяжністю основи – 15 x 18 мм.

Також для диференційної діагностики меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₂ доводилось використовувати спектральну оптичну когерентну томографію, яка дозволяла за наявності деформації профілю сітківки, яка зберігає структуру своїх зовнішніх шарів, виявити під нею гіперлефректорну порожнину з наявністю серозної субретінальної речовини. Підозріле на пухлину вогнища в хоріоїдеї визначали як так зване афектне вогнище, з гомогенним підвищенням щільності внутрішніх шарів хоріоїдеї без визначення їх структури і зовнішньої межі (рис. 3.8 - 3.9).

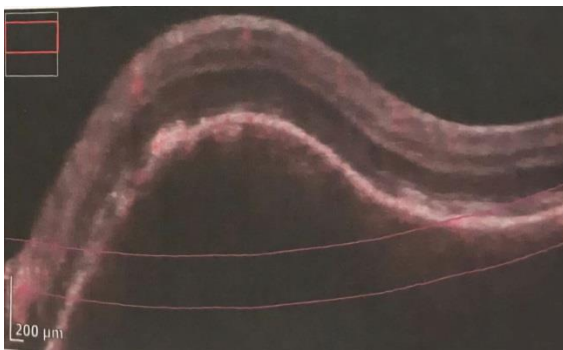


Рисунок 3.8



Рисунок 3.9

Рисунок 3.8 та 3.9. На знімку оптично-когерентної томографії видно зміни рельєфа сітківки у вигляді куполоподібної проміненції за рахунок пухлини, розташованої у хоріоїдеї.

Метод флуоресцентної ангіографії дозволяв нам визначати меланому хоріоїдеї від субретинальних крововиливів, ретиношизису, запальних проліферативних хоріоретинальних процесів (рис.3.10).

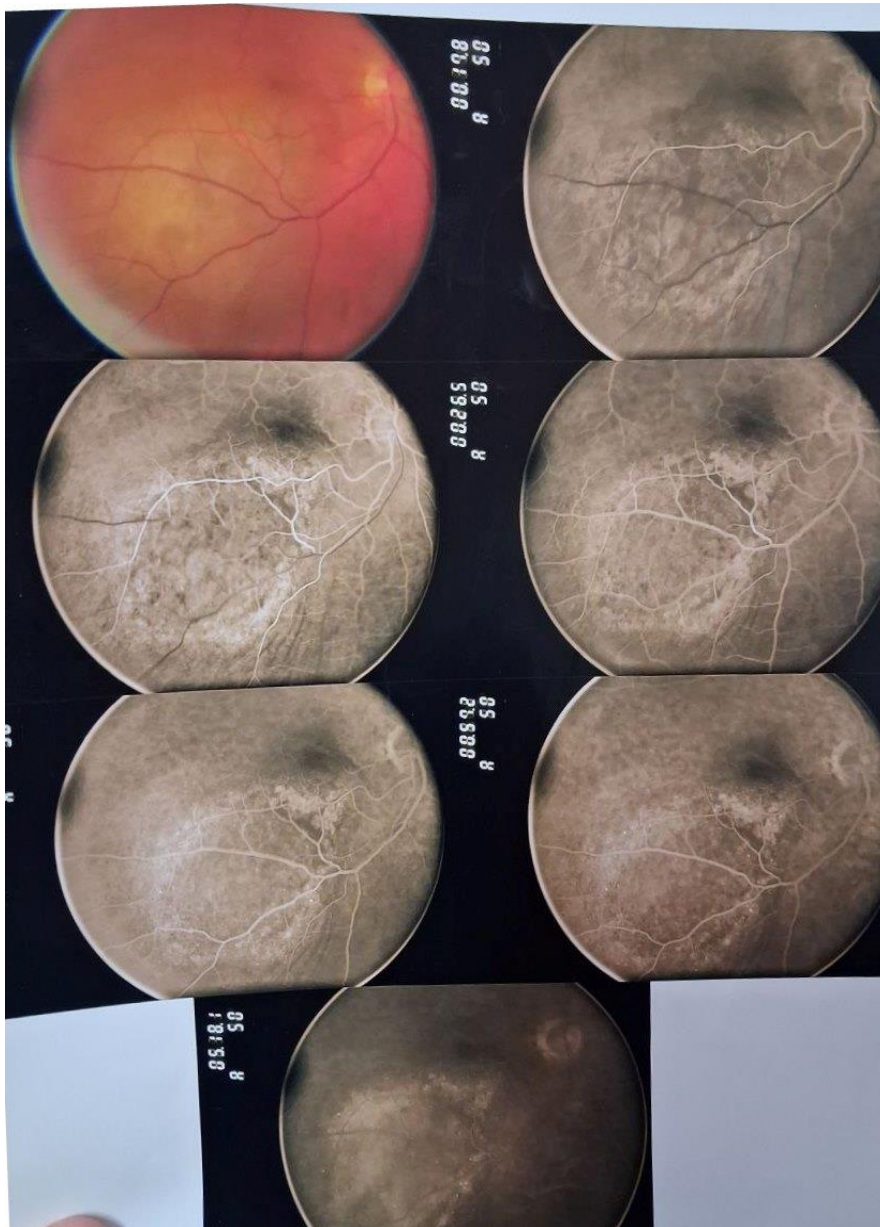


Рисунок 3.10. На знімку флуоресцентної ангіографії видно гіпофлуоресценцію судин пухлини на ранніх етапах та гіперфлуоресценцію на пізніх стадіях дослідження.

Заключення

Вивчення клінічної характеристики меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (промінення від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) дозволило встановити, що частіше вражаються особи працездатного віку – 54,2 (SD12,4) років, з незначною перевагою жінки (55,8 % проти 44,2 %), частіше це нерівномірно пігментовані пухлини (46,6 %) без чітких меж (88,6 %), які локалізуються парамакулярно і периферично (88,3 %), мають «напівсферичну» форму (51,9 %) і є частіше пухлинами стадій T₂ – T₃ (87,3 %) [11].

Для визначення наявності пухлинного процесу та стадії пухлини, тактики лікування, необхідна комбінація вище зазначених методів диференційної діагностики, таких як ультразвукове сканування очного яблука, флуоресцентна ангіографія та оптична когерентна томографія.

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Друмні ДА, Полякова СІ, Малецький АП, Чеботарьов Є, Артемов ОВ. Клінічна характеристика меланом хоріоїдеї стадій T1-T4 середніх і великих розмірів в Україні. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(4):35-40. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202543540>

(особистий внесок авторів: Друмні Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Малецький АП – редагування рукопису, Чеботарьов ЄП - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Артемов ОВ – інтерпретація даних)

РОЗДІЛ 4

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАНОМ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₄ СЕРЕДНІХ І ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КОМБІНОВАННОЇ ТРАНСПУПІЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ І БРАХІТЕРАПІЇ СТРОНЦІЙ-90/ІТРІЙ-90 ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ МЕТОДИКОЮ

Для органозберігаючого лікування меланоми хоріоїдеї (МХ) на сьогоднішній день є пріоритетною і «золотим стандартом» контактна брахітерапія (БТ), яка проводиться очними аплікаторами із радіоактивними ізотопами – рутеній-106, йод-125, паладій-103, стронцій-90, і використовується як самостійно, так і в комбінації з іншими методами. Найбільш розповсюдженим в останні роки є діод-лазерна (довжина хвилі 810 нм) транспупілярна термотерапія (ТТТ), яку дослідники використовують як неоад'ювантну перед БТ або як ад'ювантну терапію на залишкову пухлину після БТ одноразово, повторюючи сеанси ТТТ за необхідністю в різні строки. В більшості країн світу найбільш розповсюджена БТ із радіоактивним ізотопом рутеній-106. В Україні БТ проводиться з використанням стронцію-90 з середини 80-х років минулого сторіччя і накопичений великий досвід її використання як самостійно, так і в комбінації з іншими методами, зокрема фотокоагуляції, з визначенням ефективності методу, яка не поступається впливу на МХ іншим радіоактивним ізотопам. В останні десятиріччя більш розповсюдженим методом додаткової дії на МХ визначена ТТТ. В ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» розроблена нова методика ТТТ [17], яка визнана ефективною у 92,1 % при лікуванні МХ стадії T1 малих розмірів (проміненція до 3 мм, діаметр основи – до 12 мм).

Враховуючи цей факт, ми вирішили застосувати ТТТ за розробленою методикою в якості неоад'юванта БТ і на остаточну пухлину після неї при лікуванні МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів [18]. При проведенні такого лікування ми отримали як позитивний, так і негативний результат. Негативний результат був

пов'язаний із продовженим ростом пухлини. Це наштовхнуло нас на проведення гістоморфологічних і електронно-мікроскопічних досліджень для вивчення прояв лікувального патоморфозу при проведенні комбінованої дії ТТТ і БТ стронцій-90/ітрій-90 (БТ Sr-90/Y-90) за розробленою методикою при лікуванні МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів.

Дослідження гістоморфологічних особливостей МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів після комбінованої ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою проведені у 15 пацієнтів після енуклеації очних яблук з приводу продовженого росту пухлини, з них у 6 пацієнтів – електронно-мікроскопічні дослідження [94].

4.1. Гістоморфологічні особливості меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою

Клінічна характеристика хворих на МХ, яким була проведена енуклеація ока після органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (невдалі випадки лікування), представлена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Клінічна характеристика хворих на меланому хоріоїдеї, яким була проведена енуклеація ока після комбінованої дії ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою

Клінічні Ознаки	Хворі на увеальну меланому														
	Н	К	А	Н	Г	Ч	К	К	Л	Б	Л	К	Д	Ж	М
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Стать	ч	ж	Ч	ч	ч	Ч	Ч	Ж	ч	Ч	ж	ч	ч	ж	ч
Вік	72	75	53	46	73	53	56	70	68	59	58	47	65	60	72
Н1 (мм)	9,2	5,7	6,2	5,6	6,0	4,5	5,9	5,4	4,8	4,0	6,0	4,2	6,9	6,5	6,1
Д1 (мм)	14	12,5	11,5	14	14	11,3	13	13	9	10,5	8,5	10	14	10,7	13
	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х
	16	13	13,5	14	15	11,4	16	13	9,5	13,7	9	10,4	14	13,3	14
Стадія Т	3	2	3	2	2	2	3	2	2	2	1	2	3	3	3
Локалі- зація пухлини	п/ц	п/ц	ю/п	п/ц	пер	п/ц	пер	пер	пер	п/м	ю/п	ю/п	пер	пер	ю/п
Пігмен- тація Пухлин и	с/п	с/п	б/п	б/п	с/п	н/п	с/п	пігм	с/п	с/п	б/п	пігм	с/п	с/п	с/п
ВОТ	20	20	20	18	19	16	13	12	17	11	18	16	14	19	15
Гостро- та зору	0,1	0,2	0,3	0,0 3	0,0 6	0,1	0,2	0,35	0,1	0,7	0,1	0,06	0,17	0,5	0,01

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Н2 (мм)	12,5	9,5	4,7	4,9	5,2	4,4 і 1,7 (2 вуз- ла)	6,2	3,0	7,3	2,4	5,7	2,9	7,5	6,8	4,5
										+		+			
										ЕБВ 2,0		ЕБВ 4,5			
Д2 (мм)	15 х 17	11 х 12	10,5 х 14,3	12,5 х 14,2	14,4 х 16,8	11х 11 9х10	15 х 16,5	9,5 х 15	10,5 х 10,5	11 х 17	6,6 х 6,7	15 х 15	12 х 13	11 х 13	12 х 14
Кількі- -сть курсів ТТТ	1	2	2	8	2	13	3	7	2	11	15	12	1	1	2
Кількі- -сть курсів БТ	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Термін лікува- ння, місяці	3	55	6	22	9	46	14	22	11	72	76	72	4	5	10

Примітка: Н1 – вистояння пухлини до лікування; Д1 – діаметр основи пухлини до лікування; ВОТ – внутрішньоочний тиск за Маклаковим (мм рт. ст.); Н2 – вистояння пухлини на момент енуклеації; Д2 – діаметр основи пухлини на

момент енуклеації; ТТТ – транспупілярна термотерапія; БТ – брахітерапія; п/ц – парацентрально; п/м – парамакулярно; ю/п – юкстапапілярно; пер – периферічно; с/п – слабопігментована; б/п – безпігментна; н/п – нерівномірно пігментована; пігм – пігментована; ЕБВ – екстрабульбарний вузол.

Як свідчить клінічна характеристика 15 хворих на УМ, яким була проведена енуклеація ока після невеликого органозберігаючого лікування комбінацією ТТТ і БТ (Sr-90/Y-90) за розробленою методикою +, із них жінок було – 4 (26,7%), чоловіків – 11 (73,3%). Вік хворих коливався від 46 до 75 років. За класифікацією по системі TNM за стадією хворі розподілились наступним чином: стадія T₁ (проміненція пухлини від 3,1 до 6,0 мм, діаметр пухлини від <3,0 до 9,0 мм) – 1 хворий; стадія T₂ (проміненція пухлини від 3,1 до 6,0 мм, діаметр пухлини від 9,1 до 15,0 мм) – 8 хворих; стадія T₃ (проміненція пухлини від 6,1 до 12,0 мм, діаметр пухлини від 3,1 до 18,0 мм) – 6 хворих. Слід відмітити, що у жодного хворого на момент проведення енуклеації метастатичного процесу виявлено не було (N0M0) [94].

За локалізацією 11 меланом були розташовані безпосередньо в хоріоїдеї, з яких 4 локалізувались біля диска зорового нерва – юкстапапілярно, 4 – парацентрально, 1 – парамакулярно, 6 – периферічно, у тому числі три з них розповсюджувались в циліарне тіло і одна в циліарне тіло і райдужку. У всіх хворих УМ супроводжувалася вторинним відшаруванням сітківки над пухлиною і навколо неї. Внутрішньоочний тиск у всіх пацієнтів був у межах норми і коливався згідно тонометрії за Маклаковим від 11 до 20 мм рт. ст. Помутніння кришталика різного ступеня вираженості були виявлені у всіх хворих [94].

Тільки в одного хворого зберігалася відносно висока гострота зору – 0,7, ще у 3 хворих вона була вище 0,1 (до 0,3), у решти хворих – не перевищувала 0,1 (мінімально – 0,03).

Пігментація УМ, яка визначалась офтальмоскопічно, була різного ступеня вираженості: переважала слабкопігментована меланома – у 9 випадках, безпігментна меланома – у 3 випадках, нерівномірно пігментована – в 1 випадку, пігментована – у 2 випадках.

Два пацієнти отримали 2 курси бетатерапії, у решти був проведений тільки 1 курс. 7 пацієнтів отримали від 1 до 3 курсів ТТТ, решта отримали від 7 до 15 курсів.

За даними гістоморфологічного заключення серед видалених пухлин були переважно змішаноклітинні меланоми – 14 (93,3%) із 15, одна була епітеліоїдноклітинною. Серед змішаноклітинних меланом з перевагою веретенноклітинних було 3 (21,4%), епітеліоїдноклітинних – 4 (28,6%).

Гістоморфологічно наявність пігментації пухлини різного ступеня виявлена в 13 випадках (86,7 %), у 2 випадках (13,3 %) меланома була безпігментна. Інвазія склери до епісклери встановлена в 6 випадках (40 %), розповсюдження за межі очного яблука з формуванням вузла – в 4 (26,7 %), при цьому екстрабульбарний вузол не був виявлений клінічно у 2-х випадках [94].

Серед 15 вивчених меланом тільки у двох не було виявлено проявів лікувального патоморфозу. Прояви патоморфозу I ступеня виявлені в 2, II ступеня – в 3, II-III ступеня – у 8 меланомах. Лікувальний патоморфоз після проведеного комбінованого лікування ТТТ за розробленою методикою і брахітерапії Sr-90/Y-90 проявлявся наявністю в пухлинній тканині ділянок некробіозу (4 випадки), некрозу та некробіозу (5 випадків), некрозу на фоні склерозу-гіалінозу (1 випадок), склерозу (3 випадки). Лімфоїдна інфільтрація пухлини була виявлена в одному випадку (рис. 4.1-4.4).

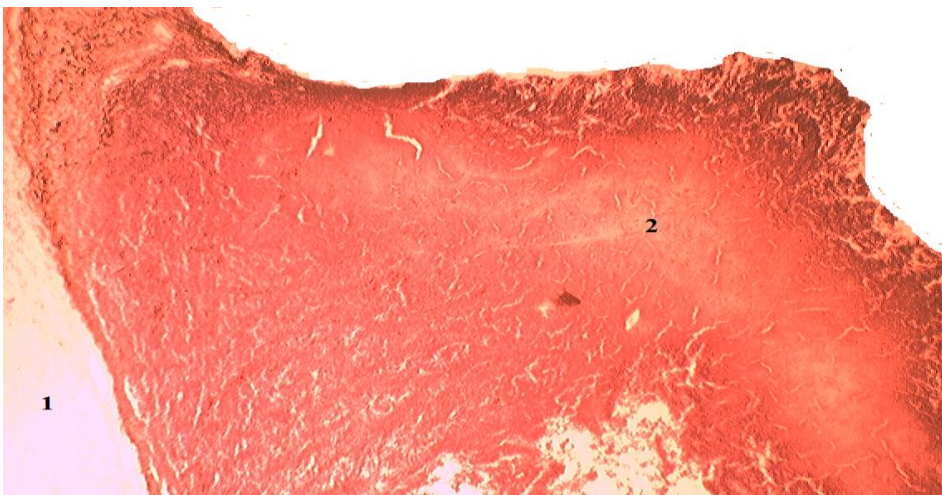


Рисунок 4.1. Внутрішньоочна меланома після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою з великою зоною

некрозу-некробіозу (2), переважно у віддалених від склери (1) ділянках паренхіми.
У нижній частині фото зона склерозу-гіалінозу. Патоморфоз III ст. Зб.100X.

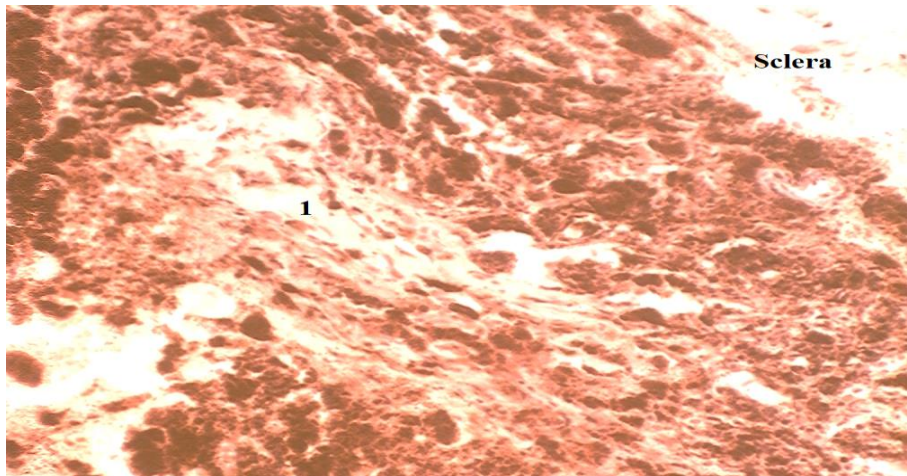


Рисунок 4.2. Внутрішньоочна меланома після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою з великими осередками місцями гіалінізованої сполучної тканини (1) серед фокусів пухлинної паренхіми, що збереглася. Патоморфоз II ст. Зб. 200X.

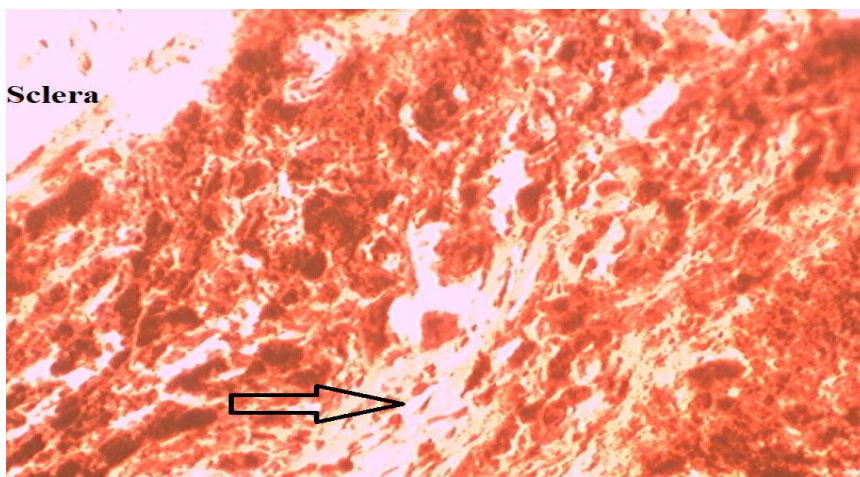


Рисунок 4.3. Внутрішньоочна меланома після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою з невеликими осередками склерозу та гіалінозу (стрілка) серед пухлинної паренхіми. Патоморфоз I ст. Зб.200X.

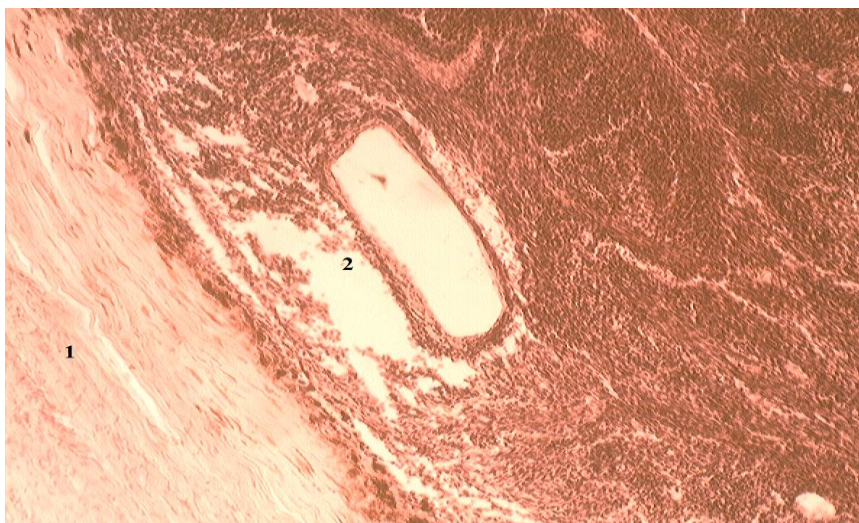


Рисунок 4.4. Внутрішньоочна меланома після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою із щільним розташуванням пухлинних клітин, розрідженням пігменту на периферії і периваскулярно (2) та з розширеною судиною в центрі пухлини (2). 1- склера. Патоморфоз II ступеня. Зб. 200Х.

Звертає на себе увагу той факт, що пігментація пухлини, яка визначалась лікарем за офтальмоскопією іноді не співпадає з пігментацією пухлини, яка описана за гістоморфологічним дослідженням. Так, серед трьох меланом, які клінічно виглядали безпігментними, за гістоморфологічним дослідженням одна була нерівномірно пігментована, одна – слабкопігментована і одна – пігментована. Серед 9-ти меланом, які клінічно визначені слабкопігментованими, за гістоморфологічним дослідженням встановлено, що 3 меланоми були інтенсивно пігментовані, 3 – нерівномірно пігментовані і 2 – безпігментні. Серед 2 меланом, які клінічно визначені як інтенсивно пігментовані тільки одна визначена такою за гістоморфологічним дослідженням. Друга меланома, за гістоморфологічним дослідженням мала нерівномірну пігментацію і, навпаки, меланома, яка клінічно визначена як нерівномірно пігментована, за гістоморфологічним дослідженням була інтенсивно пігментованою [94].

При зіставленні даних гістоморфологічного дослідження з клінічною оцінкою пігментації привертає увагу те, що розбіжності в оцінці ступеня пігментації

значною мірою пов'язані з топографією розподілу пігментних клітин у паренхімі пухлинного вузла. Так, при відносно рівномірному накопиченні пігментних клітин біля основи пухлинного вузла навіть у вигляді вузького прошарку, який в цілому займає невелику ширину на гістологічному зрізі, пухлина може давати офтальмоскопічну картину пігментованої або інтенсивно пігментованої меланоми, хоча при цьому велика за обсягом частина вузла пухлини позбавлена пігментації. Таким чином, при офтальмоскопії пігментація пухлини формується не за рахунок загального вмісту пігментованої тканини, а за рахунок відображення пігментованого шару, розташованого у фронтальній площині. Таку ж залежність лише за рахунок одного фронтально розташованого шару ми спостерігаємо і на прикладі видимого забарвлення райдужної оболонки [94].

Мінімальний термін між початком органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і БТ (Sr-90/Y90) за розробленою методикою до енуклеації ока був 3 місяці. При цьому, це був хворий зі стадією T₃ з найбільш великим розміром пухлини – діаметр основи – 17x15 мм. З 6 хворих, у яких термін між початком органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і БТ (Sr-90/Y90) за розробленою методикою склав від 4 до 12 місяців, УМ була в стадії T₃ у 4 хворих і в стадії T₁ – у 2. Слід відмітити, що в силу різних обставин хворі не приїжджали своєчасно на контрольне обстеження і не отримували додатково лікування на залишкову пухлину. Так, одна хвора лікувалась в інституті з 2014 по 2019 рік і локально було отримано позитивний результат у вигляді рубцювання, але потім вона не з'являлась на контрольні обстеження до 2024 року, коли було виявлено рецидив пухлини і продовжений екстрабульбарний ріст, у зв'язку з чим проведена енуклеація ока.

Слід відмітити, що більше року спостерігались 8 хворих на УМ, найбільший строк спостереження був 76 місяців (6,3 років) – 1 хворий на УМ стадії T₁, 72 місяці (6 років) – 2 хворих на УМ стадії T₂, 55 місяців – 1 хворий на УМ стадії T₂, 46 місяців (3,8 років) – 1 хворий на УМ стадії T₃, 24 місяців (2 роки) – 1 хворий на УМ стадії T₂, 22 місяці (1,8 років) – 1 хворий на УМ стадії T₂, 14 місяців (1,2 років) – 1 хворий стадії T₂ [94].

Розміри пухлини на момент енуклеації зросли у 6 хворих із 15, в одному випадку розміри пухлини практично не змінились, але з'явився додатковий вузол продовженого росту пухлини, у двох пацієнтів, не дивлячись на позитивний локальний результат у вигляді регресування пухлини, був виявлений екстрабульбарний рост пухлини, що стало причиною енуклеації [94].

4.2. Електронно-мікроскопічні особливості меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів після транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій -90 за розробленою методикою

Дослідження проведено на 6 із 15 очей з приводу МХ середніх і великих розмірів, які були енуклеювані після органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (невдалі випадки лікування).

3. Хворий Н-к, 72 роки. Історія хвороби № 707955. Гістоморфологічне заключення № 5263-74(5263-70+): Картина змішаноклітинної, інтенсивно пігментованої меланоми хоріоїдеї з інвазією меланоми в склеру та периваскулярно, наявністю епісклерального пухлинного вогнища 4x0,5 мм. Розміри пухлини макроскопічно: 1,5x0,6 см. Класифікація пухлини у системі TNM: pT2cNM. Стадія II.

Електронно-мікроскопічне дослідження: у пухлині представлені скупчення пухлинних клітин великих розмірів з дещо ущільненою каріоплазмою та цитоплазмою. В цитоплазмі знаходиться велика кількість вільних рибосом, мітохондрій, добре розвинута гранулярна ендоплазматична сітка (ГЕС) та меланінові гранули, які мають різну щільність та кількість. Клітини мають цитоплазматичні мікрровирости та дещо розширені міжклітинні контакти. Рідко між такими клітинами розташовані мікросудини (рис. 4.5 — 4.7).

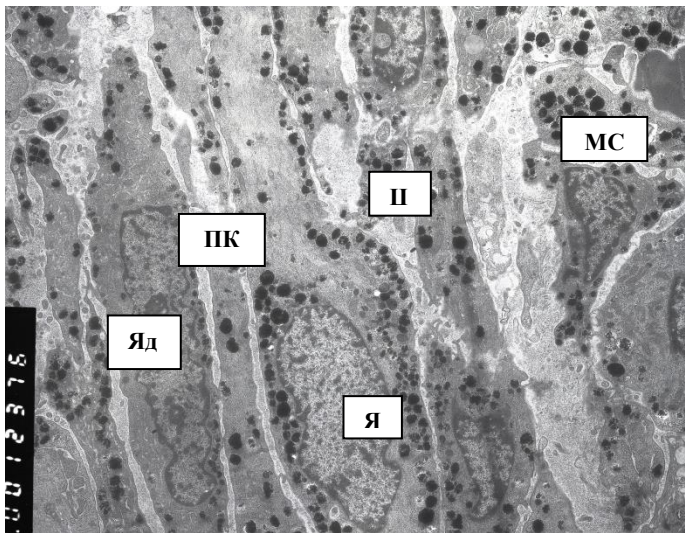


Рисунок 4.5. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Скупчення в стромі пухлинних клітин великих розмірів з підвищеною щільністю каріоплазми та цитоплазми та зі значною кількістю вільних рибосом та меланосом. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми.

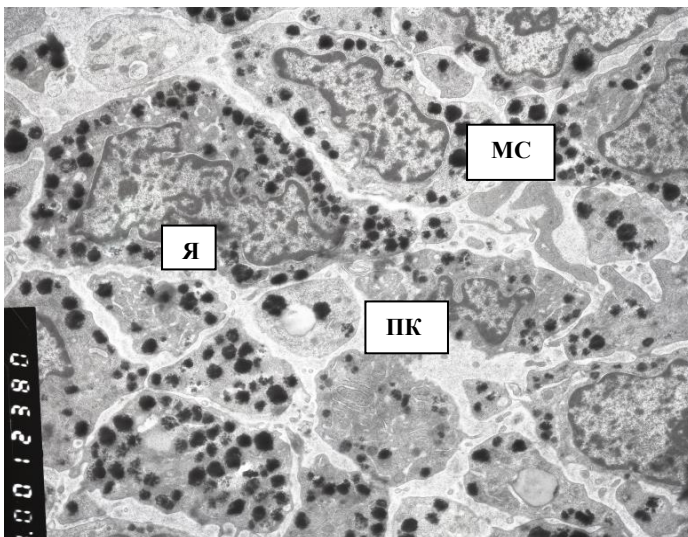


Рисунок 4.6. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Скупчення в стромі пухлинних клітин великих розмірів з ознаками активації метаболічних процесів та зі значною кількістю меланосом. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: ПК – пухлина клітина, Я – ядро, МС – меланосоми.

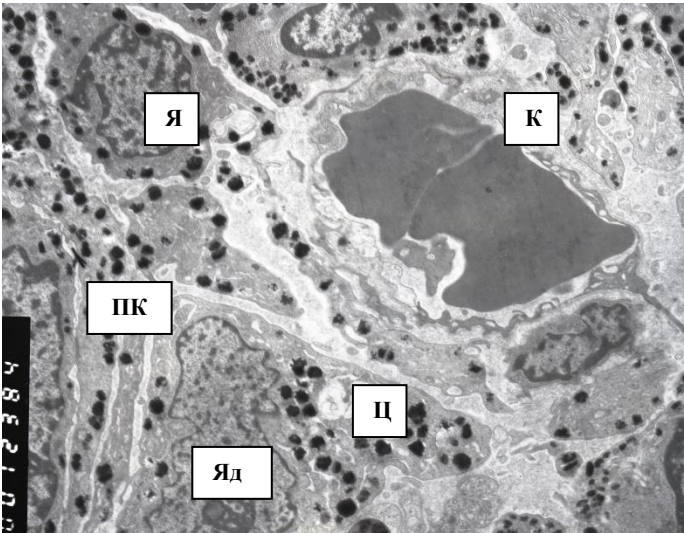


Рисунок 4.7. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ чі брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Капіляр між пухлинними клітинами, які мають ознаки активації метаболічних процесів та значну кількість меланосом. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: ПК – пухлина клітина, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма, К – капіляр.

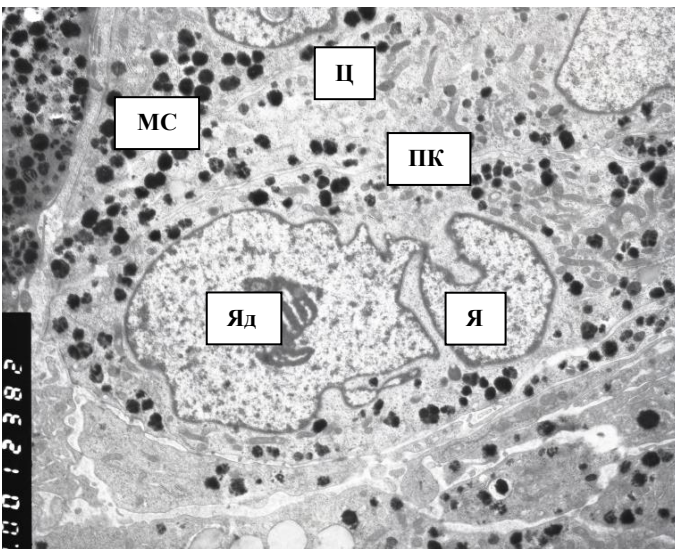


Рисунок 4.8. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Пухлинні клітини в стромі із активацією метаболічних процесів. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: ПК – пухлина клітина, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми.

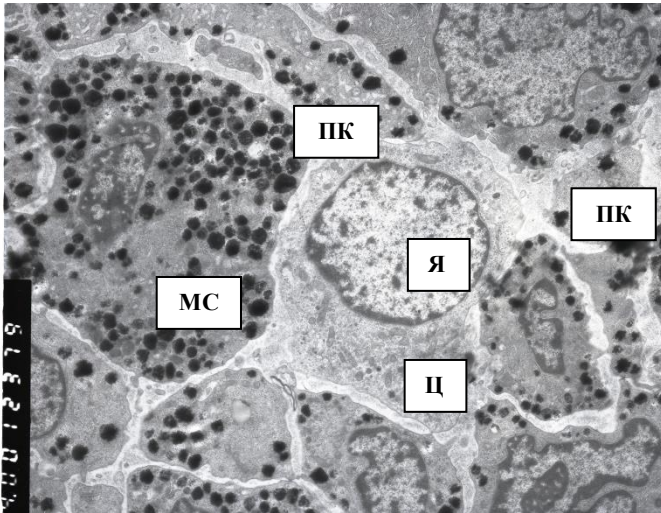


Рисунок 4.9. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Пухлинні клітини в стромі в різному функціональному стані. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: ПК – пухлина клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми.

На рисунках 4.8 і 4.9 видно, що частина пухлинних клітин має просвітлену цитоплазму та каріоплазму зі зменшеною кількістю хромосом в ядрі, що, вочевидь, пов'язано із впливом брахітерапії.

Крім того, в пухлині розташовані великі клітини – макрофаги з ядрами у вигляді конгломератів, заповнених меланіновими гранулами, які розташовані групами в цитоплазмі з підвищеною щільністю (рис. 4.10, 4.11). Між ними розташовані капіляри. Можливо вони утворені в результаті злиття залишків пухлинних клітин, які підлягли радіаційному впливу або діють як макрофаги.

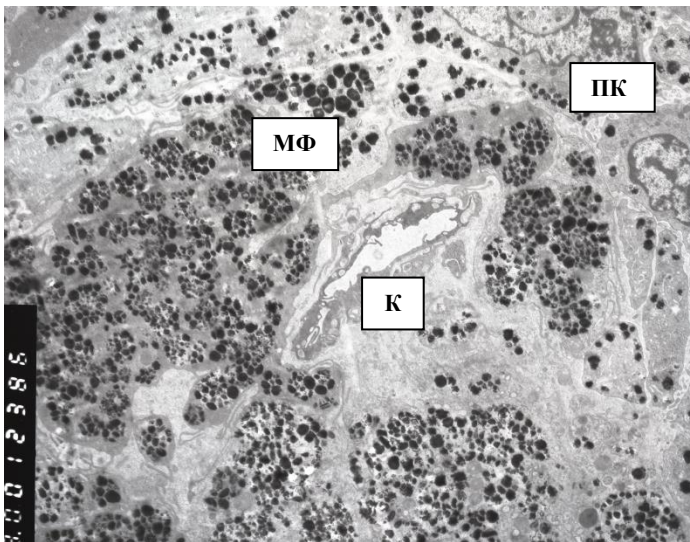


Рисунок 4.10. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Гігантські пухлинні клітини заповнені великою кількістю меланінових гранул і капіляр між ними. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: ПК – пухлина клітина, МФ – макрофаг, К – капіляр.

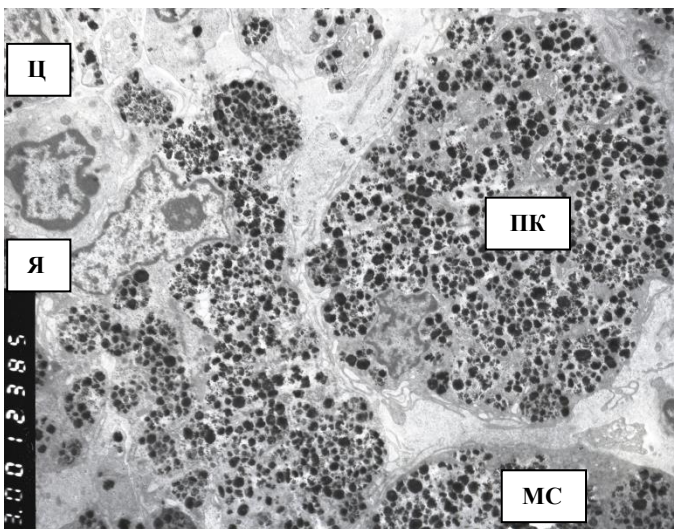


Рисунок 4.11. Хв. Н-к. Історія хвороби № 707955. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після лікування комбінованою дією ТТТ і брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Гігантські пухлинні клітини в стромі заповнені великою кількістю меланінових гранул. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми.

Таким чином, після проведеного лікування структура пухлини заповнена великою кількістю клітин, які щільно контактують між собою і містять переважно меланінові гранули. Скупчення в стромі пухлинних клітин великих розмірів з каріоплазмою підвищеної щільності та цитоплазмою із значною кількістю вільних рибосом та меланосом, а також із зменшеною кількістю хромосом в ядрі. Також в пухлині зустрічаються макрофаги, які містять, крім меланосом, кульки із фрагментів цитоплазми з меланосомами, та окремі клітини, що мають незначні ознаки набряку цитоплазми. Виявлені ультраструктурні зміни, вочевидь, пов'язані із впливом брахітерапії. Але, поряд із виявленими змінами лікувального патоморфозу, в пухлині виявлені також клітини без патології з ознаками активних метаболічних процесів, що, імовірно, сприяло подальшому прогресуванню пухлинного процесу [15].

4. Хворий А-кий, 53 роки. Історія хвороби № 709704. Гістоморфологічне заключення № 3.6119-20: змішаноклітинна меланома хоріоїдеї, добре васкуляризована, переважно епітеліоїдноклітинного типу, з інвазією ланцюжків пухлинних клітин з неоднорідною насиченою пігментацією. Комплекси пухлинних клітин в епісклері, у т.ч. у судинах. Розміри пухлини макроскопічно: 6x2 мм. Класифікація пухлини у системі TNM: pT1bNM. Стадія II.

Електронно-мікроскопічне дослідження. На зрізах представлений фрагмент хоріоїдеї, переважно область супрахоріоїдеї. В тканині окремими острівцями виявляються пухлинні клітини великих розмірів без пігменту, які знаходяться в стані некрозу (плазмолема клітин та їх органели відсутні, від ядер залишились лише обриси). На окремих ділянках в пухлинних клітинах цитоплазма у вигляді детриту, ядра більш збережені, але вони також мають ознаки лікувального патоморфозу. Окремі клітини містять в цитоплазмі поодинокі меланосоми. Крім того, спостерігається фібриноїдний некроз колагенових фібрил та набряк основної речовини стромы. Частина ж меланоцитів стромы з великою кількістю пігментних гранул також в стані некрозу (рис. 4.12 - 4.15).

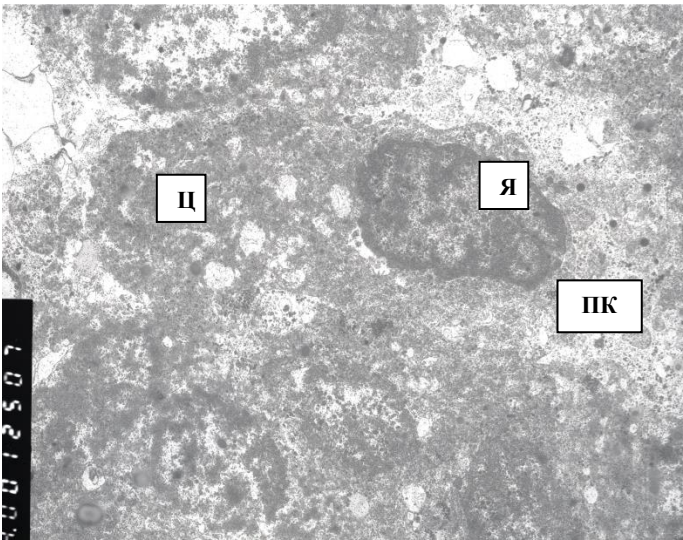


Рисунок 4.12. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинних клітин. Збільшення $\times 4000$.

Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма.

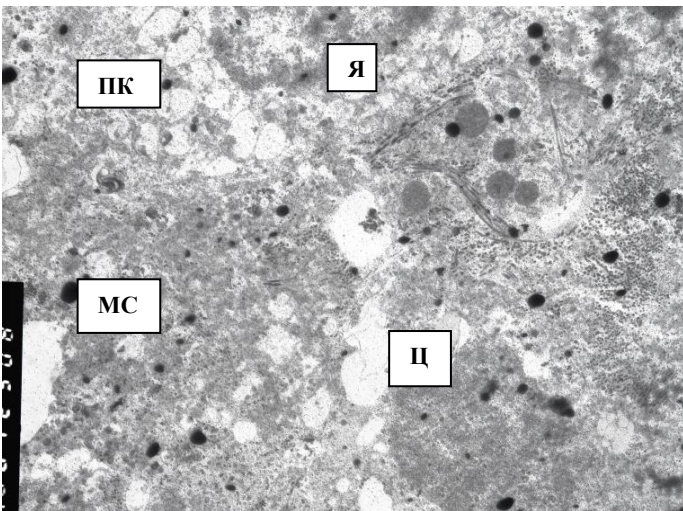


Рисунок 4.13. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинних клітин. Збільшення $\times 5000$.

Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми.

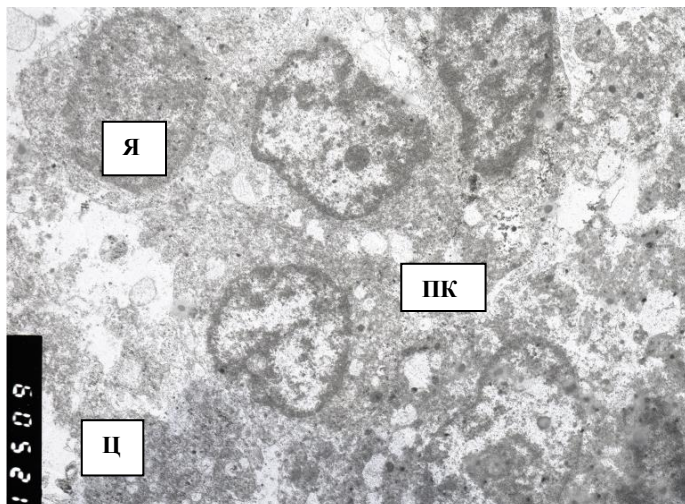


Рисунок 4.14. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинних клітин. Збільшення $\times 6000$.

Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма.

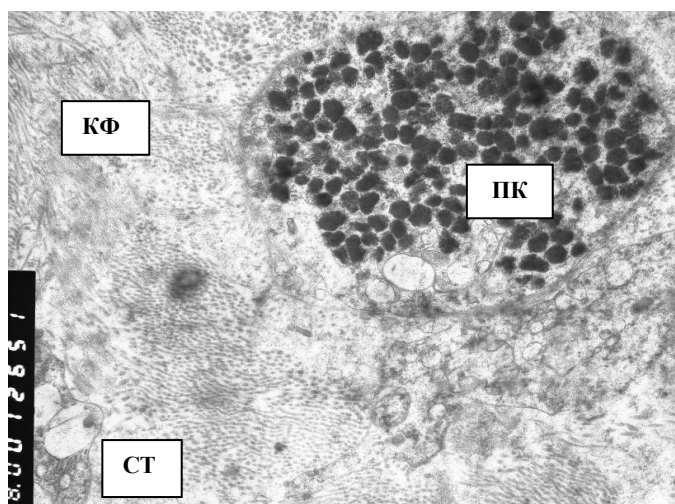


Рисунок 4.15. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинної клітини та частини колагенових фібрил. Збільшення $\times 8000$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, КФ – колагенові фібрили.

Інші структури в стромі: колагенові фібрили, фібробласти, мікросудини знаходяться також в стані лікувального патоморфозу (рис. 4.16-4.19).

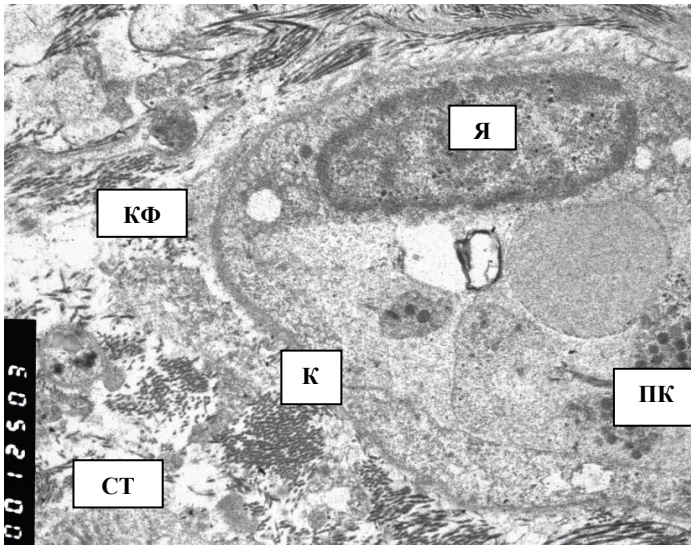


Рисунок 4.16. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз структур стромы, утворення грубих колагенових фібрил. Пухлинна клітина в капілярі. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина Я – ядро, К – капіляр, КФ – колагенові фібрили.

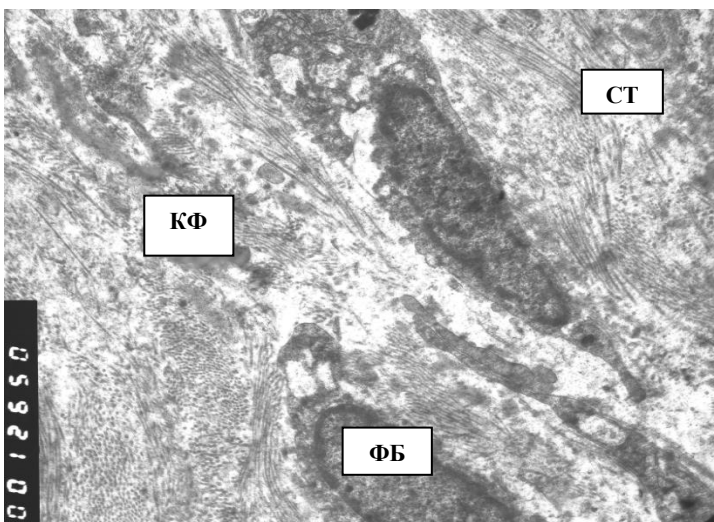


Рисунок 4.17. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і

брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Деструктивні зміни в фібробластах. Некроз колагенових волокон. Збільшення $\times 6000$. Умовні позначення: СТ – строма, ФБ – фібробласт, КФ – колагенові фібрили.

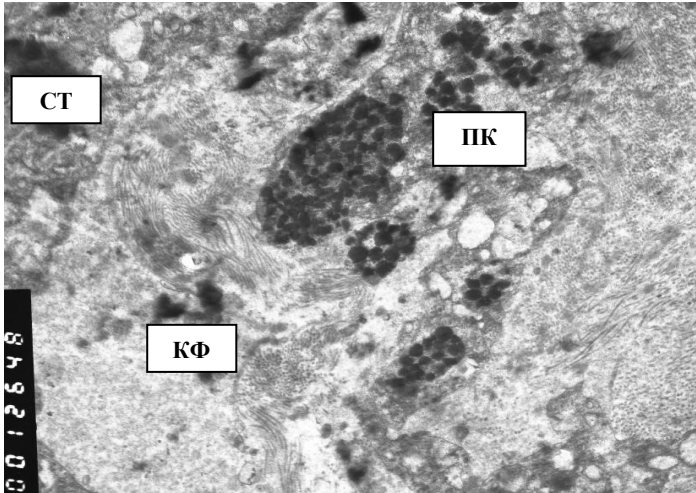


Рисунок 4.18. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинних клітин та колагенових фібрил. Збільшення $\times 6000$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, КФ – колагенові фібрили.

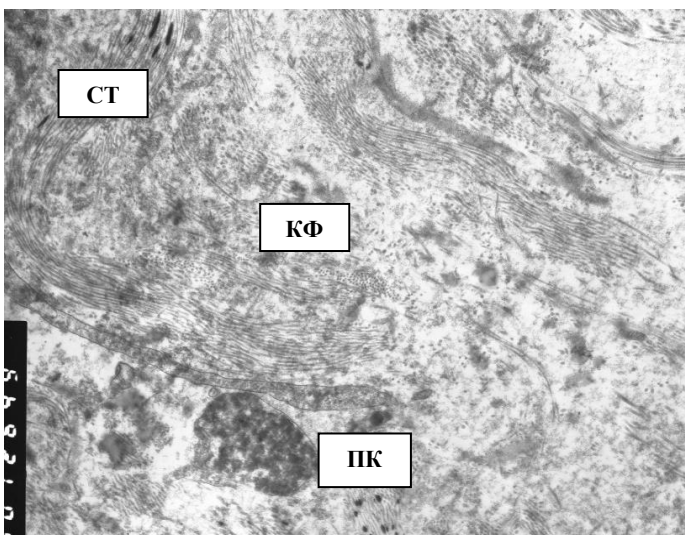


Рисунок 4.19. Хв. А-кий. Історія хвороби № 709704. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і

брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз структур строми. Збільшення $\times 3000$.

Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, КФ – колагенові фібрили.

Таким чином, ультраструктурне дослідження МХ після комбінованої дії ТТТ та БТ (Sr-90/Y-90) за розробленою методикою показало, що всі структури пухлини знаходяться в стані деструкції або некрозу. Осередково в стромі пухлини виявляються грубі колагенові фібрили [15].

9. Хвора К-ля, 75 років. Історія хвороби № 710013. Гістоморфологічне заключення № 57-64: Картина змішаноклітинної меланоми хоріоїдеї з рясним вмістом пігменту. Виражений занурювальний ріст меланоми в склері до зовнішніх відділів, наявність скупчень клітин меланоми за межами ока. Вогнища інвазії меланоми в диск зорового нерва з перипапільярним зростанням. Осередкова лімфоцитарна інфільтрація в перипапільярній області та в початковому відділі зорового нерва. Зоровий нерв із ділянками посткоагуляційного некрозу. Розміри пухлини макроскопічно: 0,9x0,5 см. Класифікація пухлини у системі TNM: pT2bNM. Стадія II.

Електронно-мікроскопічне дослідження. На зрізах представлений фрагмент МХ, структури якої знаходяться в різному стані. Ділянками спостерігається пласт пухлинних клітин з активними ядрами, що містять ядерця, меланосоми та велику кількість ліпідних включень різного розміру. У деяких ділянках пласта міжклітинні контакти дещо розширені. Плазмолема клітин місцями погано візуалізується. Поряд розташована зона пухлинних клітин або клітини зі скупченням макрофагів, які містять багато пігментних гранул і з повним некрозом їх структур. Пухлинні клітини також розташовані між капілярами з більш збереженою структурою. В капілярах спостерігається садж еритроцитів. Еритроцити поодинокі в пухлині розміщені між клітинами (рис. 4.20-4.25).

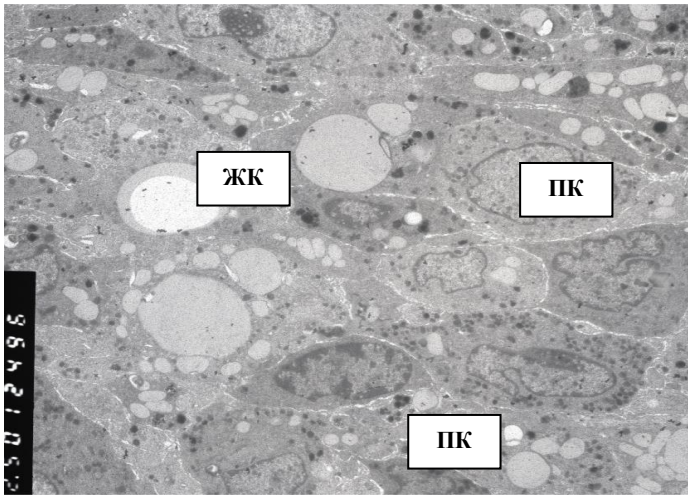


Рисунок 4.20. Хв. К-ля. Історія хвороби № 710013. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Пласт з пухлинних клітин з вмістом жирових крапель різної кількості та розміру. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, ЖК – жирові краплі.

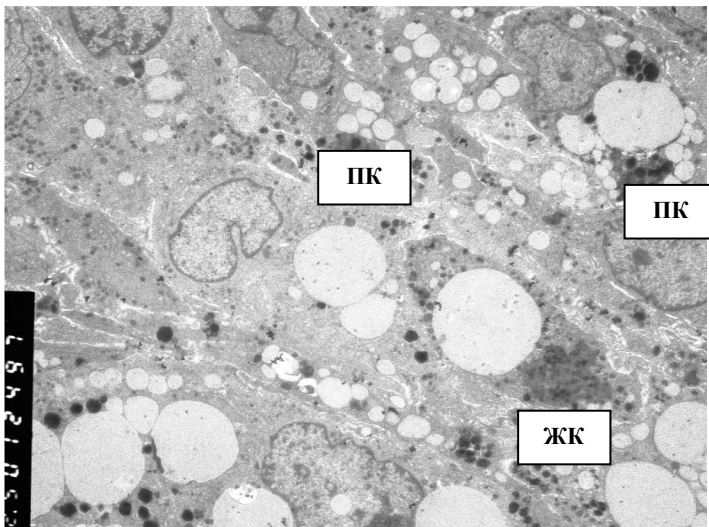


Рисунок 4.21. Хв. К-ля. Історія хвороби № 710013. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Пласт з пухлинних клітин з вмістом жирових крапель різної кількості та розміру. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, ЖК – жирові краплі.

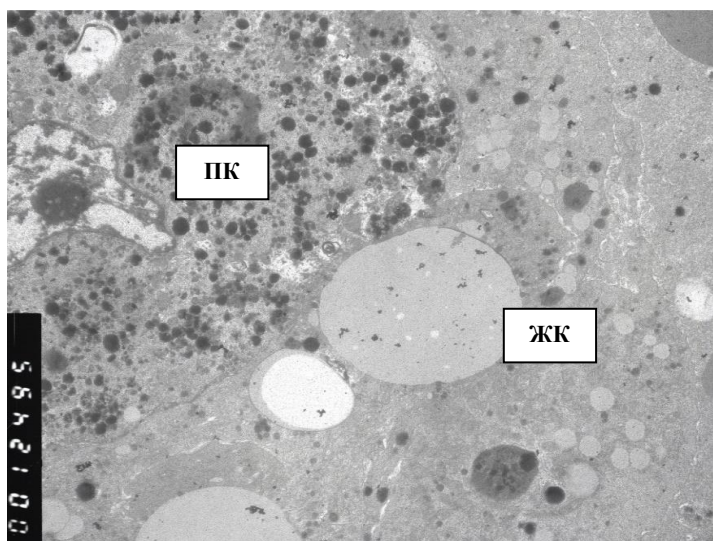


Рисунок 4.22. Хв. К-ля. Історія хвороби № 710013. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрем-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинних клітин. Збільшення $\times 3000$.

Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, ЖК – жирові краплі.

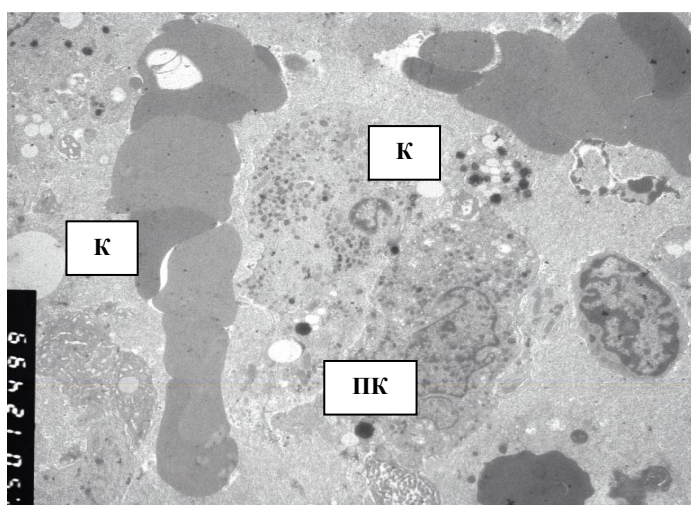


Рисунок 4.23. Хв. К-ля. Історія хвороби № 710013. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз пухлинних клітин. Сладж еритроцитів в капілярах. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, К – капіляр.

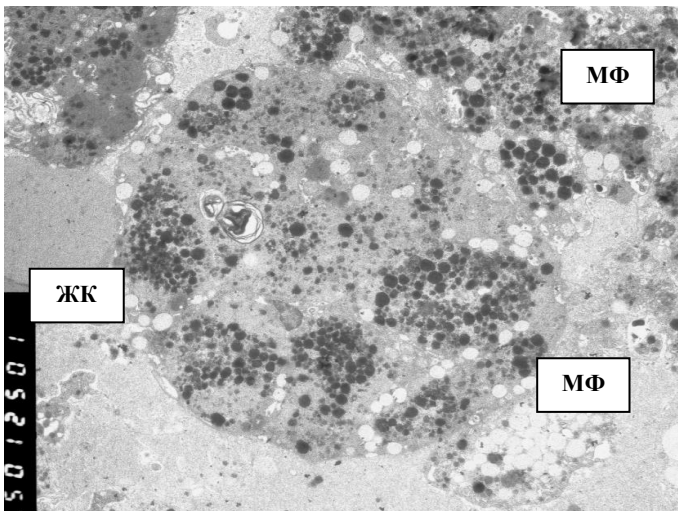


Рисунок 4.24. Хв. К-ля. Історія хвороби № 710013. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз структур в пухлині. Скупчення макрофагів. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: ЖК – жирова крапля, МФ – макрофаг.

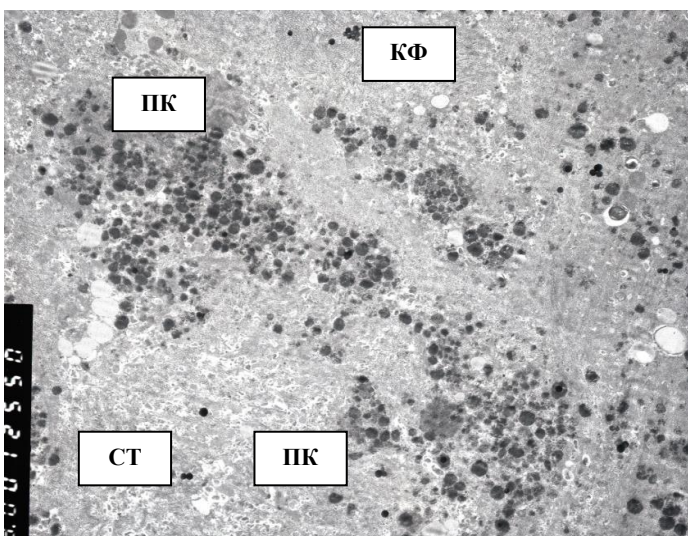


Рисунок 4.25. Хв. К-ля. Історія хвороби № 710013. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою. Некроз структур стромы. Збільшення $\times 3000$.

Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, КФ – колагенові фібрили.

Таким чином, пухлина містить: ділянки із пласту клітин з великою кількістю ліпідних включень різного розміру з осередковим руйнуванням мембран як органел, так і плазмолемі; ділянки із поодинокі розташованих пухлинних клітин в стромі; ділянки із некрозом як пухлинних клітин, так і структур стромі хоріоїдеї; ділянки із скупченням гігантських макрофагів також в стані некрозу [15].

4. Хворий Г-в, 73 роки. Історія хвороби № 715822. Гістоморфологічне заключення № 2959-66: Меланома переважно епітеліоїдноклітинного типу, інтенсивно пігментована, з локалізацією від основи цилиарного тіла, інвазія склери та її випускників, комплекси пігментованих пухлинних клітин навколо Шлеммова канала, в епісклері. Розміри пухлини макроскопічно: 1,5x0,5см. Класифікація пухлини у системі TNM: pT2bNM. Стадія II

Електронно-мікроскопічне дослідження. На зрізах представлені структури хоріоїдеї та сітківки. В стромі хоріоїдеї розташовані переважно гігантські клітини (макрофаги) з великою кількістю пігментних гранул, як окремо розсіяних по цитоплазмі, так і з фрагментами цитоплазми, та скупченням полісом в цитоплазмі; клітини з невеликою кількістю пігментних гранул в стані некрозу; окремі, великих розмірів, пухлинні клітини з активацією метаболічних процесів: велике ядро з дифузним хроматином, з багаточисленними мітохондріями, полісомами та вільними рибосомами як в ядрі, так і в цитоплазмі; клітини без пігменту. Між ними зруйновані колагенові фібрили (фібриноїдний некроз), детрит та електронно-прозорі безструктурні ділянки. Ділянками виявляються потовщені колагенові фібрили з гомогенною, осмофільною структурою – грубі волокна на місці зруйнованих елементів стромі, тобто формується рубець (рис. 4.26-4.31).

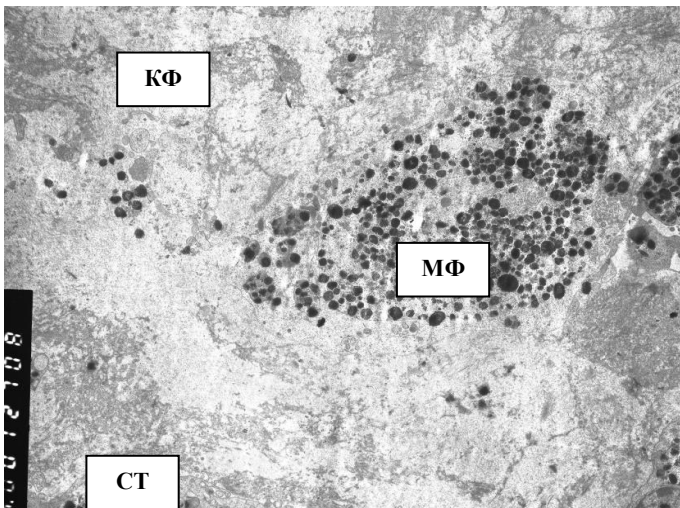


Рисунок 4.26. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Некроз структур строми. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, МФ – макрофаг, КФ – колагенові фібрили.

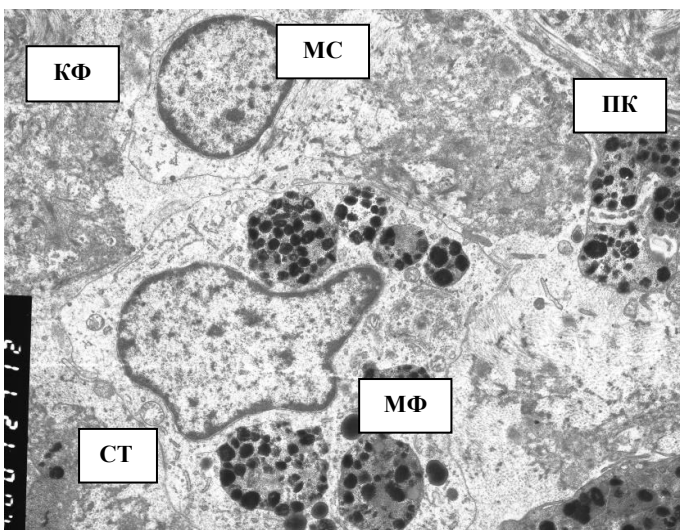


Рисунок 4.27. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Некроз структур строми. $\times 4000$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, МФ – макрофаг, КФ – колагенові фібрили.

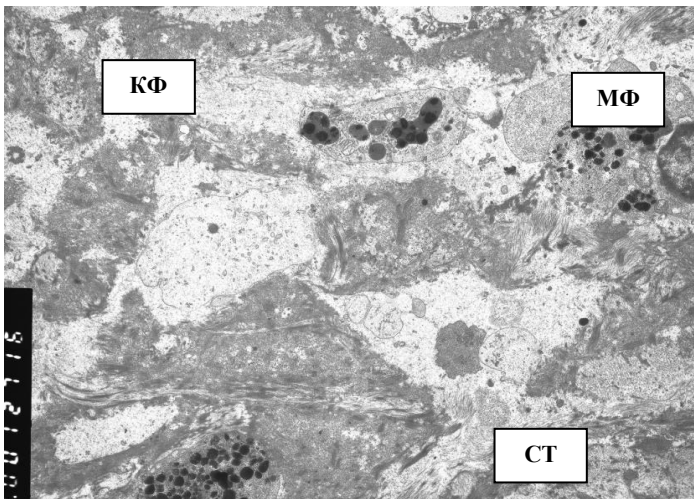


Рисунок 4.28. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Некроз структур строми. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, МФ – макрофаг, КФ – колагенові фібрили.

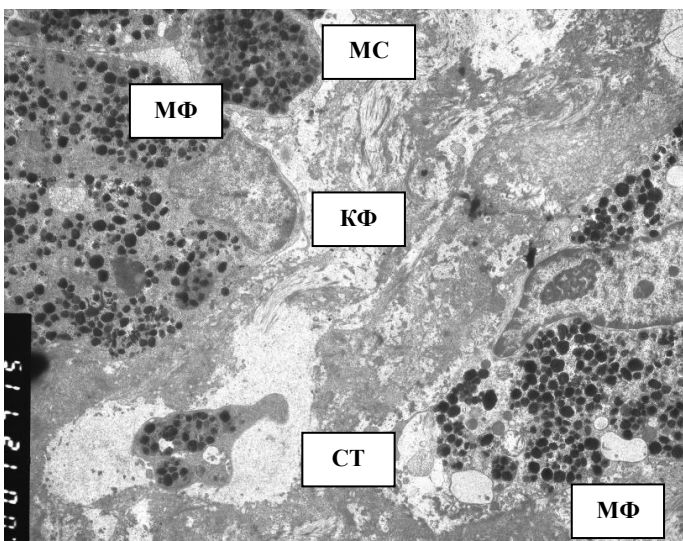


Рисунок 4.29. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Некроз структур строми. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, МФ – макрофаг, КФ – колагенові фібрили.

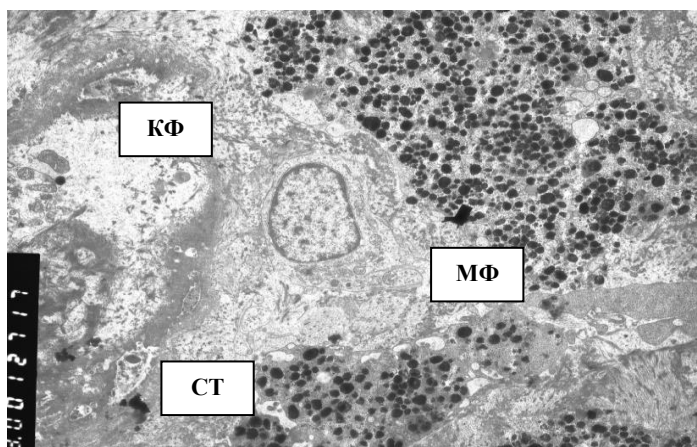


Рисунок 4.30. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Некроз структур строми. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, МФ – макрофаг, КФ – колагенові фібрили.

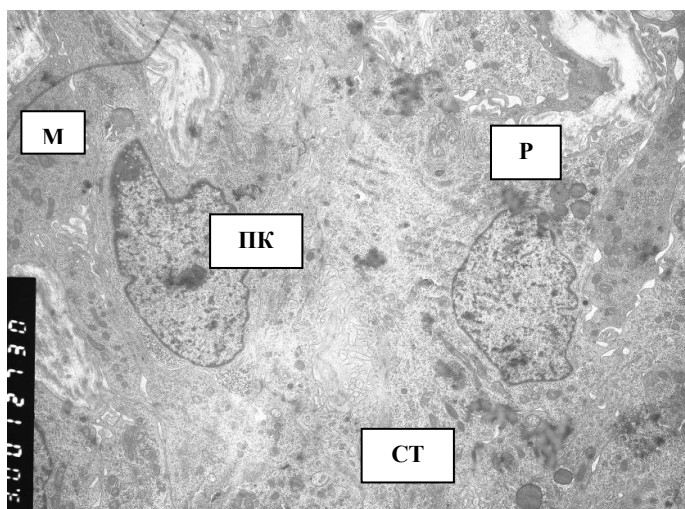


Рисунок 4.31. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Пласт із пухлинних клітин із скупченням мітохондрій та білок синтезуючих органел. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, М – мітохондрії, Р – вільні рибосоми.

Фрагмент сітківки розташований окремо від хоріоїдеї. Архітектоніка шарів змінена. В сітківці відсутній фоторецепторний шар, переважають мюллерівські

клітини з подовженими гіпертрофованими відростками та нейрони з елементами патології. Виявляються поодинокі клітини, іншого типу, можливо, пухлинні, але без пігменту (рис. 4.32, 4.33).

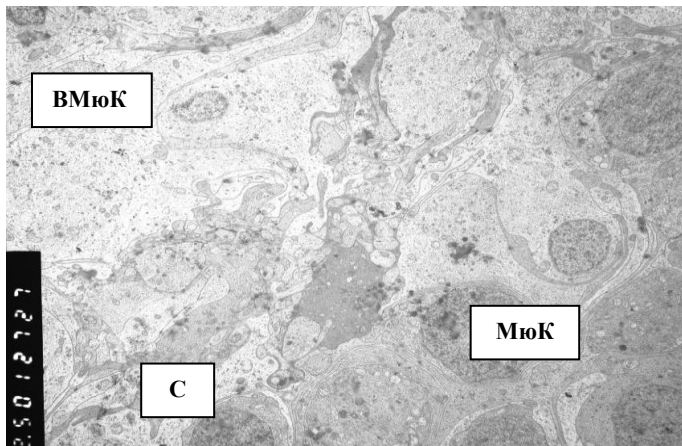


Рисунок 4.32. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Гліоз сітківки. Збільшення $\times 2500$.

Умовні позначення: С – сітківка, МюК – мюллерівські клітини, ВМюК – відростки мюллерівських клітин.

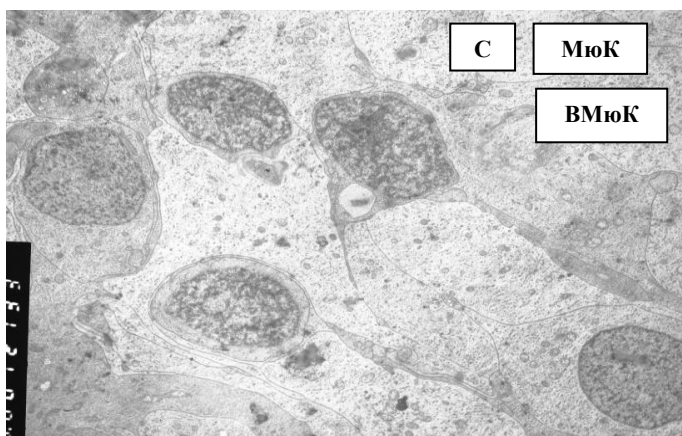


Рисунок 4.33. Хв. Г-в. Історія хвороби № 715822. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Гіпертрофія відростків мюллерівських клітин. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: С – сітківка, МюК – мюллерівські клітини, ВМюК – відростки мюллерівських клітин.

Таким чином, в МХ мають місце переважно макрофаги з активацією своєї функціональної діяльності. Частина макрофагів та поодинокі пухлинні клітини в стані некрозу. Значно зруйнована сполучна тканина стромы і формується сполучнотканинний рубець. Окремо виявляється пласт клітин в активному метаболічному стані, можливо, це пухлинні клітини, але без пігменту. В сітківці спостерігається розростання гіпертрофованих відростків мюллерівських клітин (гліоз) та поодинокі пухлинні клітини [15].

5. Хворий Н-кий, 46 років. Історія хвороби № 715622. Гістоморфологічне заключення № 2811-18: Змішаноклітинна меланома хоріоїдеї, переважно епітеліоїдного типу, з проростанням у циліарне тіло та райдужну оболонку, з дрібним вмістом пігменту, масивними осередками некрозу, некробіозу у верхівці пухлинного вузла, склерозу у хоріоїдеї біля основи пухлини. Комплекси пухлинних клітин в епісклері та у судинах. Розміри пухлини макроскопічно: 0,9x0,3-0,4 см. Класифікація пухлини у системі TNM: pT1bNM. Стадія I

Електронно-мікроскопічне дослідження. В представленому фрагменті тканин визначаються ділянки заповнені сполучною тканиною. Між щільно розташованими колагеновими волокнами локалізовані пухлинні клітини великих розмірів з електронно-щільною цитоплазмою і з ядрами в активному стані. Ділянками зруйнована структура хоріоїдеї і на її місці клітинний та волокнистий детрит, місцями заповнений пухлинними клітинами (рис. 4.34, 4.35), грубі осміофільні колагенові фібрили (рис. 4.36).

В сітківці архітектоніка шару порушена: у зовнішніх її шарах локалізовані окремі уламки її клітин та визначається міжклітинний набряк (рис. 4.37). В інших шарах виявляється гліоз сітківки, тобто сітківка заповнена, переважно, відростками мюллерівських клітин, між якими локалізовані вище охарактеризовані пухлинні клітини (рис. 4.38).

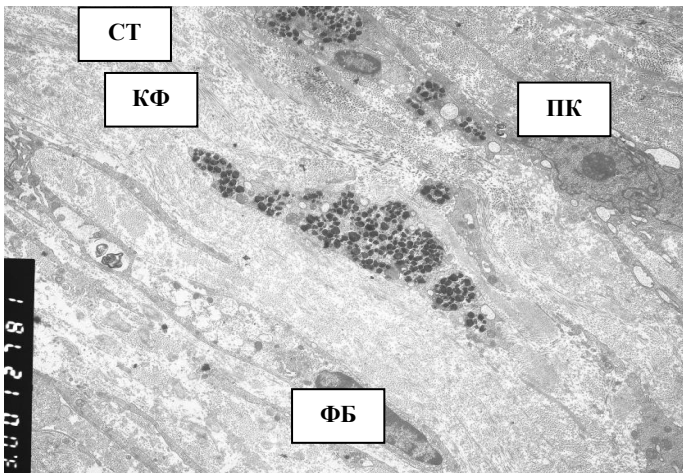


Рисунок 4.34. Хв. Н-кий. Історія хвороби № 715622. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). В стромі пухлинна клітина та скупчення фіброblastів. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, ФБ – фіброblast, КФ – колагенові фібрили.

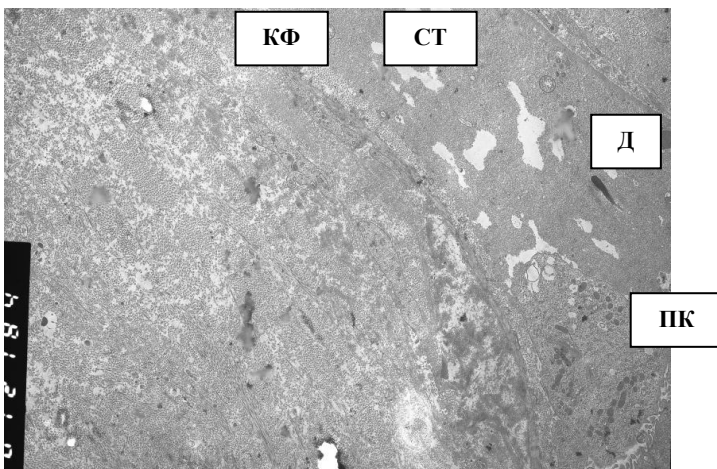


Рисунок 4.35. Хв. Н-кий. Історія хвороби № 715622. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Осередкове руйнування колагенових фібрил і поряд пухлинна клітина. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина, Д – детрит фібрил, КФ – колагенові фібрили.

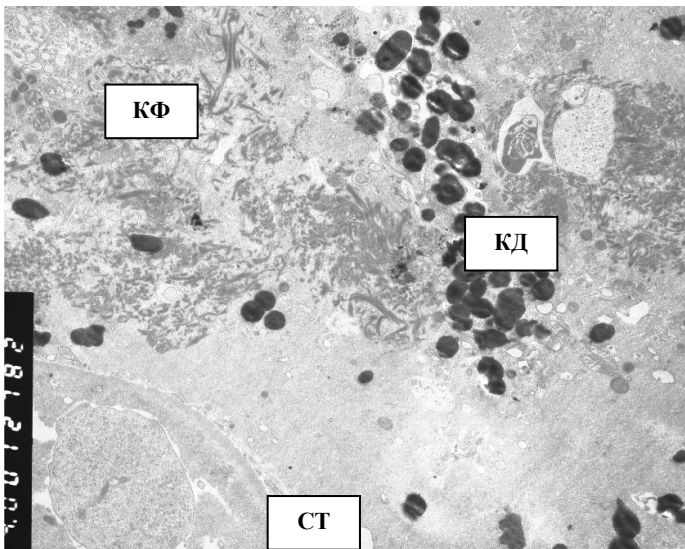


Рисунок 4.36. Хв. Н-кий. Історія хвороби № 715622. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Фібриноїдний некроз, грубі колагенові фібрили і клітинний детрит в стромі. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: СТ – строма, КД – клітинний детрит, КФ – колагенові фібрили.

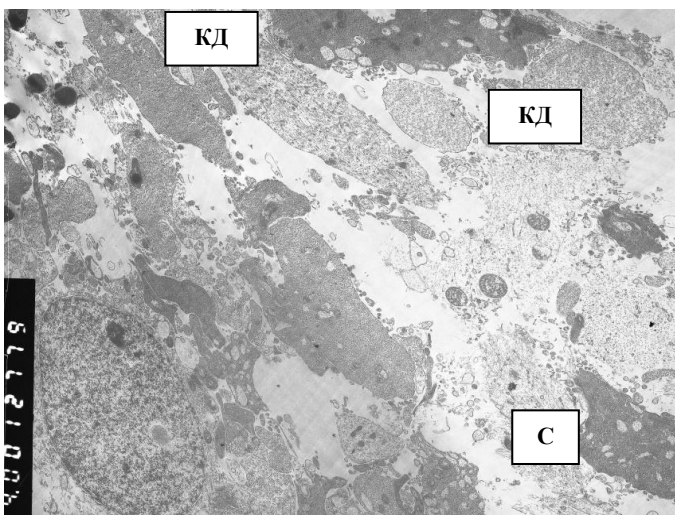


Рисунок 4.37. Хв. Н-кий. Історія хвороби № 715622. Ультраструктура сітківки з меланою хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Міжклітинний набряк та клітинний детрит в області фоторецепторних клітин

сітківки. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: С – сітківка, КД – клітинний детрит.

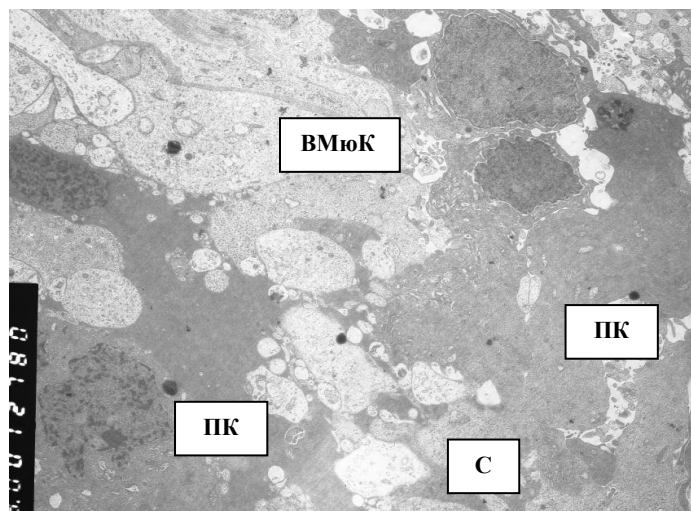


Рисунок 4.38. Хв. Н-кий. Історія хвороби № 715622. Ультраструктура сітківки з меланомою хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Гіпертрофія відростків мюллерівських клітин. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: С – сітківка, ПК – пухлинні клітина, ВМюК – відростки мюллерівських клітин.

Таким чином, в хоріоїдеї між щільно розташованими пучками колагенових фібрил сполучної тканини лежать ділянками пухлинні клітини та на інших ділянках фіброласти в стані деструкції. Осередками сполучна тканина строми зруйнована, в детриті розташовані пухлинні клітини великих розмірів в активному стані. Місцями в зоні некрозу структур хоріоїдеї формується грубий рубець. В сітківці шар пігментного епітелію та фоторецепторний шар дезорганізовані з пошкодженням клітин та елементами міжклітинного набряку. У внутрішніх шарах елементи гліозу та розростання пухлинних клітин без пігменту [15].

6. Хворий Ч-в, 53 роки. Історія хвороби № 714957. Гістоморфологічне заключення № 2953-58: Змішаноклітинна меланома цилиарного тіла та хоріоїдеї, переважно епітеліоїдного типу, інтенсивно пігментована, з некрозом в центрі пухлинного вузла на 1 мм від склери; інвазія у $\frac{1}{2}$ шарів склери, комплекси клітин пухлини в епісклері. Розміри пухлини макроскопічно: 1,3x0,4 см. Класифікація пухлини у системі TNM: pT2bNM. Стадія II

Електронно-мікроскопічне дослідження. В хоріоїдеї, особливо в супрахоріоїдеї, визначаються пухлинні клітини у вигляді тяжів з меланосомами у великій кількості. В сітківці спостерігається розростання відростків мюлерівських клітин (гліом), пухлинні клітини та макрофаги між залишками клітин сітківки, причому пласт пігментного епітелію збережений, місцями дезорганізований (рис. 4.39-4.43). Незначна кількість структур сітківки залишилась біля внутрішньої межової мембрани (рис. 4.44, 4.45).

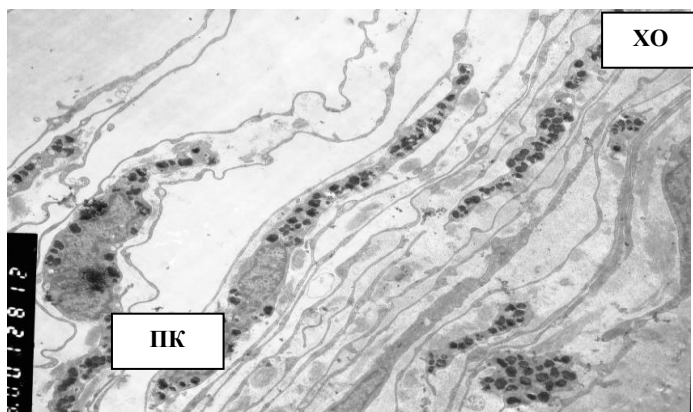


Рисунок 4.39. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). В стромі пухлинна клітина та скупчення фіброblastів. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: ХО – хоріоїдея, ПК – пухлинна клітина.

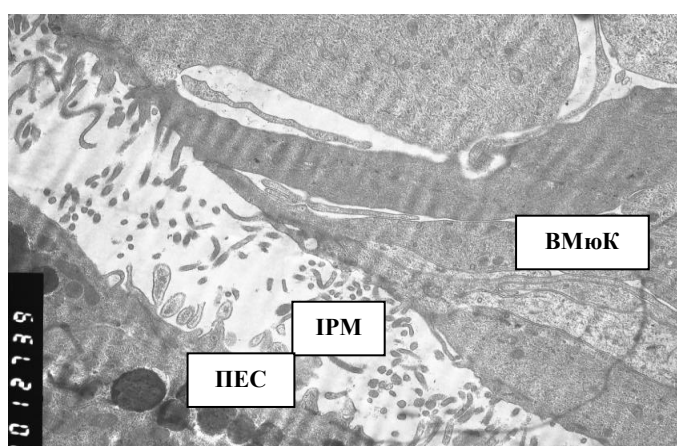


Рисунок 4.40. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура сітківки при меланомі хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Набряк в

інтеррецепторному матриксі, гліоз сітківки. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: ПЕС – пігментний епітелій сітківки, ВМюК – відростки мюлерівських клітин, ІРМ – інтеррецепторний матрикс.

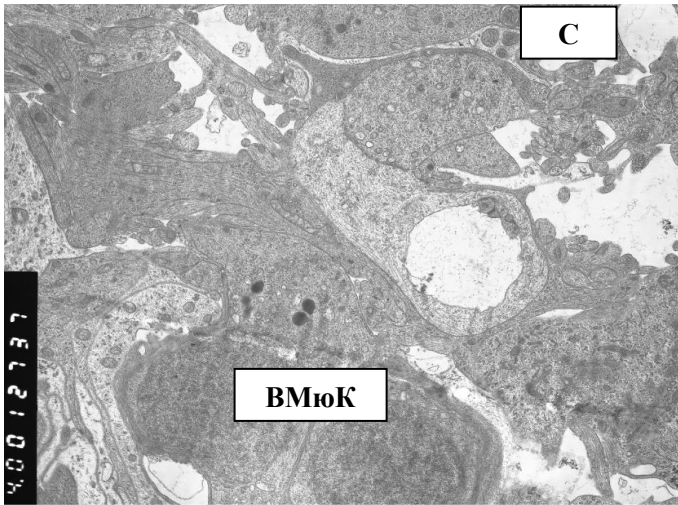


Рисунок 4.41. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура сітківки при меланомі хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Гліоз сітківки. Збільшення $\times 4000$. Умовні позначення: С – сітківка, ВМюК – відростки мюлерівських клітин.

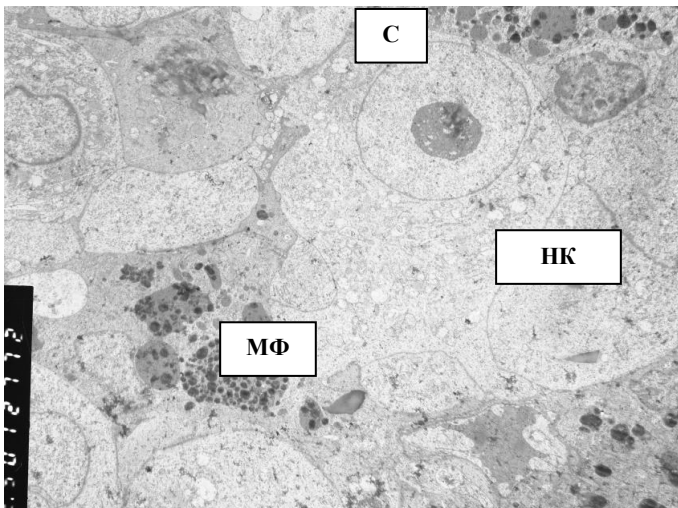


Рисунок 4.42. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура сітківки при меланомі хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Макрофаги

серед нервових клітин сітківки. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: С – сітківка, НК – нервові клітини, МФ – макрофаг.

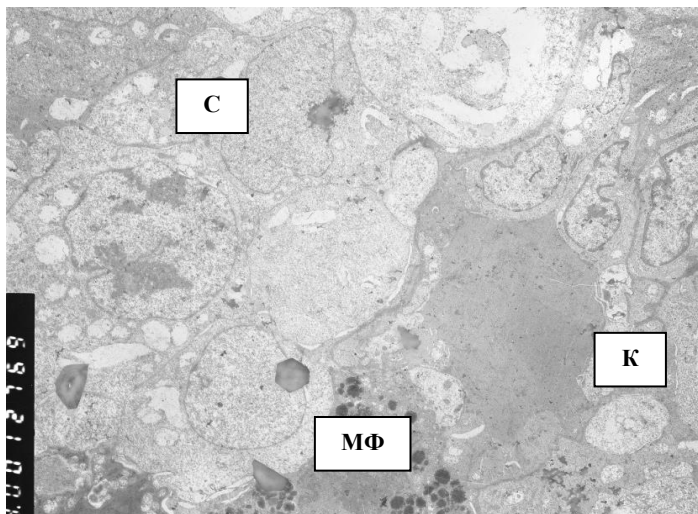


Рисунок 4.43. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура сітківки при меланомі хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Макрофаги серед нервових клітин сітківки. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: С – сітківка, К – капіляр, МФ – макрофаг.

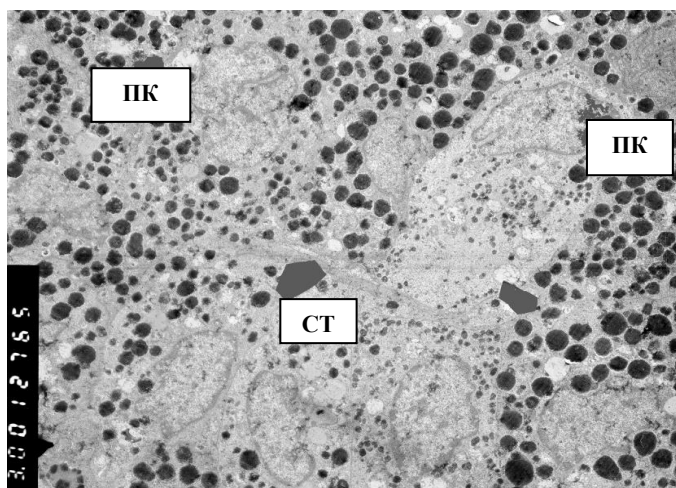


Рисунок 4.44. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Строма хоріоїдеї виповнена пухлинними клітинами. Збільшення $\times 3000$. Умовні позначення: СТ – строма, ПК – пухлинна клітина.

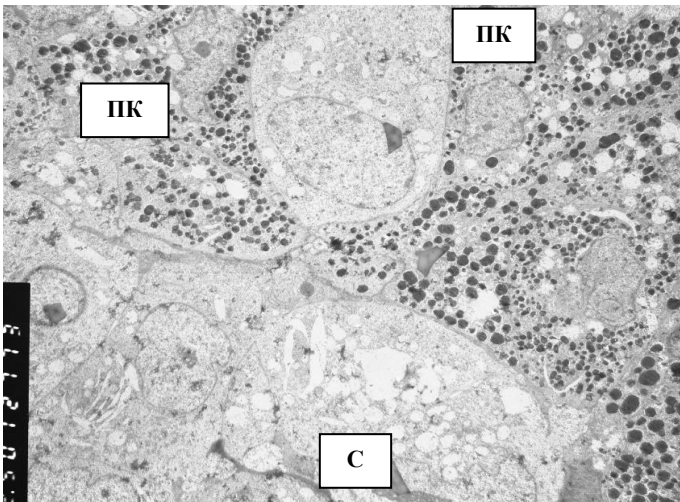


Рисунок 4.45. Хв. Ч-в. Історія хвороби № 714957. Ультраструктура сітківки при меланомі хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (2 курси). Пухлинні клітини в області зовнішніх шарів сітківки. Збільшення $\times 2500$. Умовні позначення: С – сітківка, ПК – пухлинні клітини.

Таким чином, пухлинна тканина локально заповнила всю хоріоїдею і, практично, всю сітківку. Поряд із пухлиною виявляється набряк основної речовини стріми з локалізацією дифузно розташованих пухлинних клітин в хоріоїдеї, гліоз сітківки. Між залишками її структури визначаються поодинокі пухлинні клітини та макрофаги [15].

Заключення

Проведені гістоморфологічні дослідження увеальної меланоми після комбінованої дії діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою показали, що в паренхімі пухлини виникає різного ступеня вираженості лікувальний патоморфоз. Вже після впливу гіпертермії на пухлину з'являється запальна інфільтрація пухлинної паренхіми, а в подальшому виявляються ділянки периваскулярного скупчення макрофагів із різною кількістю зерен меланіну у цитоплазмі, морфологічні ознаки фокального

скупчення фібробластів та ділянок фібрилогенезу. Ці морфологічні зміни, які викликані дією ТТТ посилюються послідовною дією опромінення меланоми брахітерапією (Sr-90/Y-90), що призводить до розвитку лікувального патоморфозу різного ступеня від I до III, який проявляється наявністю в пухлинній тканині ділянок некробіозу, некрозу та некробіозу, некрозу на фоні склерозу-гіалінозу, склерозу, що поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки. Лімфоїдна інфільтрація пухлини, яка була виявлена в одному випадку свідчить про те, що МХ може реагувати на лікувальну дію локальною імунною відповіддю, виразність якої може визначати характер її злоякісності [15].

Ультраструктурні дослідження МХ після комбінованої дії діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою також 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 в стромі пухлинних клітин великих розмірів із підвищеною щільністю просвітленою каріоплазмою та цитоплазмою зі значною кількістю вільних рибосом та меланосом, а також зі зменшеною кількістю хромосом в ядерці. Некротичні зміни в стромі пухлини проявляються глибокою деструкцією плазмолемі клітин та їх органел, які практично відсутні, а від ядер залишився тільки обрис, цитоплазма у вигляді детриту, відмічається фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів. Також в пухлині зустрічаються великі макрофаги, які містять, крім меланосом, кульки із фрагментів цитоплазми з меланосомами, та конгломерати ядер заповнених меланіновими гранулами. Визначаються також окремі клітини, що мають незначні ознаки набряку цитоплазми. Виявлені ознаки лікувального патоморфозу безпосередньо пов'язані з дією брахітерапії на пухлину. Разом з тим, частина пухлинних клітин залишається з ознаками активації метаболічних процесів, що є свідомством активності пухлинного процесу і причиною продовженого росту пухлини [15].

Таким чином, проаналізовані нами невдалі випадки органозберігаючого лікування УМ комбінованою дією ТТТ і брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за

розробленою методикою свідчать про те, що методика лікування не є остаточною причиною можливої неефективності. Важливим фактором успіху є також відповідальне відношення хворого до призначеного лікування (своєчасний контрольний огляд). Гістоморфологічні спостереження таких випадків дають нам додатковий матеріал для розуміння механізмів та кордонів, в межах яких даний метод органозберігаючого лікування зберігає свою ефективність [15].

Висновки

1. Серед меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, при яких отримано негативний результат лікування, більшість були змішані (93,3 %) з перевагою епітеліоїдноклітинної будови, слабкопігментовані (60,0 %) та безпігментні (20,0 %) мали інвазію склери до епісклери (40,0 %) та екстрабульбарний ріст в 26,7 %, при цьому екстрабульбарний вузол не був виявлений клінічно у 2-х випадках.

2. Гістоморфологічно лікувальний патоморфоз після комбінованої дії ТТТ брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою має різний ступінь виразності від I до III і проявляється в тканині меланоми хоріоїдеї наявністю ділянок некробіозу, некрозу та некробіозу, некрозу на фоні склерозу-гіалінозу, склерозу, що поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

3. Ультраструктурно прояви лікувального патоморфозу після комбінованої дії ТТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою виявляються у вигляді некротичних змін в стромі пухлини – фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, наявність великих макрофагів, які містять крім меланосом конгломерати ядер, заповнені меланіновими гранулами, просвітлення цитоплазми та каріоплазми із зменшеною кількістю хромосом в ядерці, практично відсутні плазмолема клітин та їх органели.

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СІ, Молчанюк НІ. Ультраструктурні особливості меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. *Archive of Ophthalmology of Ukraine*. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Цуканова ІВ - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Молчанюк НІ – проведення, аналіз та інтерпретація ультраструктурних досліджень)

2. DrumiDA, PolyakovaSI, ArtyomovOV, LytvynenkoMV, VinnerNV, ChebotarovaSO, YavorskyBI, LarsonLN. Clinical and histomorphological characteristics of medium and large-sized uveal melanoma stages T1–3 after failure of organ-preserving treatment. *Experimental and Clinical Medicine*. 2025;94(3):63-73. <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.dpa>

(особистий внесок авторів: DrumiDA – statistical processing and interpretation of data, data collection, PolyakovaSI – concept, design, approval of the final versio, ArtyomovOV – statistical processing and interpretation of data, writing or critical editing of the article, approval of the final version, LytvynenkoMV – writing or critical editing of the article, approval of the final version, VinnerNV – design, approval of the final version, ChebotarovaSO – design, approval of the final version, YavorskyBI – design, approval of the final version, LarsonLN – design, approval of the final version)

РОЗДІЛ 5

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₃ СЕРЕДНІХ І ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

Прогресування МХ деякі автори пов'язують із рівнем активації імунної системи [3,15]. Встановлено, що на початковій стадії захворювання МХ стадії T₁ (при малих розмірах пухлини – проміненція до 3 мм, протяжність основи – до 12 мм) імунна система хворого знаходиться в стані функціональної активності, яка проявляється активацією ланок клітинного та гуморального специфічного імунітету, підвищенням протипухлинної резистентності організму, а також підвищенням активності різних субпопуляцій лімфоцитів, зокрема, рівня експресії коstimуляторної молекули, що індукує секрецію цитокінів – CD7⁺, а також проапоптичної активності лімфоцитів за рахунок збільшення клітин з фенотипом CD95⁺ [251, 252].

Враховуючи такі дані, ми вирішили з'ясувати, в якому стані знаходиться імунна система хворих МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів перед початком лікування і як впливає у них на стан імунної системи комбінована дія діодної лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії (ТТТ) і брахітерапії стронцій-90 (БТ Sr90/Y-90), а також, як реагують субпопуляції лімфоцитів периферичної крові хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів на МкАТ CD7⁺, CD95⁺ і CD54⁺, що і стало метою даного дослідження.

5.1. Стан клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоідеї стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до лікування

Порівняльний аналіз показників клітинного і гуморального імунітету хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів (група I – 31 хворий) проведений із контрольними групами: група II – 35 хворих на МХ стадії T₁ і групи III – 44 здорових особи (табл. 5.1). В групі I середній вік пацієнтів склав 50,9(16,0) років,

жінок було 19 (61,3 %), чоловіків – 12 (38,7 %). В групі II середній вік пацієнтів склав 53,9(12,1) років, жінок було 26 (74,3 %), чоловіків – 9 (25,7 %). В групі III середній вік пацієнтів склав 54,3(13,0) років, жінок було 23 (52,3 %), чоловіків – 21 (47,7 %) [11].

Таблиця 5.1

Порівняльний аналіз показників клітинного і гуморального імунітету (M(SD)) хворих на MX стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів з контрольними групами

Показники імунітету	Основна група I (1), n=31	Контрольна група II (2), n=35	Контрольна група III (3), n=44	p
1	3	2	4	5
Лейкоцити (тис.кл/мкл) – А	6,6 (1,3)↑	6,5 (1,8) ↑	5,5 (1,2)	p ₁₋₂ =0,79 p ₁₋₃ =0,0003 p ₂₋₃ =0,005
Лімфоцити (тис.кл/мкл) – А	2,2 (0,7)↑	1,9 (0,6)↑	1,6 (0,6)	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,0002 p ₂₋₃ =0,04
Лімфоцити (%) – В	33,4 (9,0)↑	30,1 (7,3) ↑	27,9 (6,9)	p ₁₋₂ =0,11 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,18
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1492,3 (653,4)↑	1248,7 (467,6)↑	1116,1 (558,3)	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,27
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (%) – В	66,2 (11,9)↓	64,6 (10,7)↓	69,7 (10,5)	p ₁₋₂ =0,57 p ₁₋₃ =0,18 p ₂₋₃ =0,04

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Т-хелпери–CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1157,3 (513,2)↑	887,6 (405,4)↑	806,1 (454,6)	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,41
Т-хелпери–CD4 ⁺ (%) – В	50,1 (12,6)↑	46,0 (12,3)↓	49,0 (12,8)	p ₁₋₂ =0,19 p ₁₋₃ =0,31 p ₂₋₃ =0,71
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	320,0 (195,2)↑	306,6 (120,7) ↑	194,2(132,5)	p ₁₋₂ =0,73 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,0002
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ (%) – В	15,4 (8,5)↓	16,4 (5,3) ↓	16,5 (4,6)	p ₁₋₂ =0,56 p ₁₋₃ =0,47 p ₂₋₃ =0,95
Співвідношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,9 (1,2)↑	3,1 (1,4) ↑	1,7 (1,3)	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,0000 p ₂₋₃ =0,00002
В-лімфоцити – CD19 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	277,1(123,6) ↑	283,1 (134,9)↑	233,9 (110,7)	p ₁₋₂ =0,85 p ₁₋₃ =0,12 p ₂₋₃ =0,08
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (%) – В	12,9 (4,6)↓	15,2 (6,3)↑	14,5 (4,7)	p ₁₋₂ =0,09 p ₁₋₃ =0,57 p ₂₋₃ =0,57
ФАН– А (тис.кл/мкл)	3013,9 (913,0)↑	3015,1 (1178,3)↑	2060,9 (1028,0)	p ₁₋₂ =0,99 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0004

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
ФАН (%) – В	73,1 (14,5)↑	66,3 (14,6)↑	54,6 (21,3)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,007$
НК-клітини– CD16 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	260,0(162,4)↑	187,8(87,0)↑	171,5 (87,2)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,41$
НК-клітини CD16 ⁺ (%) – В	11,5 (4,6)↑	10,0 (2,5)↓	11,4 (4,2)	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,92$ $p_{2-3}=0,08$
IgA(0)	2,6 (1,0) ↑	2,7 (1,1)↑	2,1 (0,6)	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,003$
IgM(0)	1,2 (0,4)↑	1,0 (0,3)↑	0,8 (0,2)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0007$
IgG(0)	11,4 (2,8)↓	13,4 (2,9)	13,4 (2,9)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=1,0$

Примітка: n – кількість пацієнтів, p – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; M – середнє значення показника; SD – квадратичне відхилення середнього значення показника; ↑ – середнє значення показника більше відносно контрольної групи III; ↓ – показник нижче, ніж у контрольній групі III; А – абсолютна кількість; В – відносна кількість; ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів; НК – натуральні кілери; Ig – імуноглобуліни.

З даних, які приведені в таблиці 5.1, видно, що у хворих на МХ стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів (основна група I) відбуваються зрушення клітинної та гуморальної ланок імунітету у порівнянні із здоровими особами (контрольна група III), так із хворими на МХ в початковій стадії T_1 пухлинного процесу малих розмірів (контрольна група II). Визначено статистично значуще підвищення абсолютного вмісту в периферичній крові пацієнтів з МХ стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів таких показників як лейкоцитів ($p_{1-3}=0,0003$), лімфоцитів ($p_{1-3}=0,0002$), Т-лімфоцитів – $CD3^+$ ($p_{1-3}=0,009$), Т-хелперів – $CD4^+$ ($p_{1-3}=0,003$), цитотоксичних Т-лімфоцитів – $CD8^+$ ($p_{1-3}=0,001$), співвідношення $CD4^+/CD8^+$ ($p_{1-3}=0,0001$), фагоцитарної активності нейтрофілів ($p_{1-3}=0,0001$), НК-клітин – $CD16^+$ ($p_{1-3}=0,003$), IgA ($p_{1-3}=0,009$), IgM ($p_{1-3}=0,0001$), а також відносного вмісту лімфоцитів ($p_{1-3}=0,004$) та фагоцитарної активності нейтрофілів ($p_{1-3}=0,0001$) та зниження IgG ($p_{1-3}=0,003$) відносно показників здорових осіб (контрольна група III). Водночас зрушення інших показників в бік підвищення або зниження відносно здорових осіб статистичної значущості не мали. Можливо відмітити, що у хворих на МХ стадій T_{1-3} (основна група I) відносно хворих на МХ в початковій стадії пухлинного процесу T_1 малих розмірів (контрольна група II) встановлено статистично значуще підвищення абсолютного вмісту в периферичній крові Т-хелперів – $CD4^+$ ($p_{1-2}=0,02$), співвідношення $CD4^+/CD8^+$ ($p_{1-3}=0,02$), НК-клітин – $CD16^+$ ($p_{1-2}=0,03$), IgM ($p_{1-2}=0,02$), зниження IgG ($p_{1-2}=0,006$). Також слід звернути увагу на те, що у хворих на МХ в початковій стадії пухлинного процесу T_1 малих розмірів (контрольна група II) статистично значуще підвищений абсолютний вміст в периферичній крові таких показників як лейкоцитів ($p_{2-3}=0,005$), лімфоцитів ($p_{2-3}=0,04$), цитотоксичних Т-лімфоцитів – $CD8^+$ ($p_{2-3}=0,0002$), співвідношення $CD4^+/CD8^+$ ($p_{2-3}=0,00002$), фагоцитарної активності нейтрофілів ($p_{2-3}=0,0004$), IgA ($p_{2-3}=0,003$) та IgM ($p_{2-3}=0,0007$), а також відносного вмісту Т-лімфоцитів – $CD3^+$ ($p_{1-3}=0,004$) і фагоцитарної активності нейтрофілів ($p_{1-3}=0,007$) відносно здорових осіб (контрольна група III).

Таким чином, у хворих на МХ стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів відбувається дисбаланс стану імунної системи зі статистично значущим ($p<0,05$)

підвищенням активності Т-лімфоцитів ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), NK-клітин – $CD16^+$, імуноглобулінів IgM, IgA і зниженням IgG у процесі розвитку пухлинного процесу [11].

5.2. Порівняльна оцінка стану клітинного і гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій після проведення лікування фотокоагуляцією та брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 (ФТ+БТ) та транспупілярною термотерапією з брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою (ТТТ+БТ) та здоровими особами

Порівняльний аналіз показників клітинного та гуморального імунітету хворих на МХ до лікування в досліджуваних групах представлений в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Порівняльна оцінка показників (M(SD)) імунітету хворих на МХ до комбінованого лікування (фотокоагуляція+брахітерапія і транспупілярна термотерапія+брахітерапія) та здорових осіб

Показники імунітету	Групи дослідження			P
	Основна група 1, n=31	Основна група 2, n=56	Контрольна група 3, n=44	
1	2	3	4	5
Лейкоцити (тис.кл/мкл) – А	6,6(1,3) ↑	5,3(1,2) ↓	5,5 (1,2)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,0003$ $P_{2-3}=0,41$
Лімфоцити (тис.кл/мкл) – А	2,2(0,7) ↑	1,2(0,4) ↓	1,6 (0,6)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}=0,0001$
Лімфоцити (%) – В	33,4(9,0) ↑	23,1(5,5) ↓	27,9(6,9)	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,004$ $P_{2-3}=0,0002$

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1492,3(653,4)↑	972,3(386,6)↓	1116,1(558,3)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,009 P ₂₋₃ =0,13
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (%) – В	66,2(11,9)↓	79,5(12,3)↑	69,7(10,5)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,18 P ₂₋₃ =0,0001
Т-хелпери–CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1157,3(513,2)↑	795,3(347,7)↓	806,1 (454)	P ₁₋₂ =0,0002 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,89
Т-хелпери–CD4 ⁺ (%) – В	50,1(12,6)↓	64,6(13,3)↑	49,0(12)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,71 P ₂₋₃ =0,0000
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	320,0(195,2)↑	186,2(126,2)↓	194,2(132,5)	P ₁₋₂ =0,0002 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,76
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ (%) – В	15,4 (8,5)↑	14,3(4,4)↓	16,5 (4,6)	P ₁₋₂ =0,43 P ₁₋₃ =0,47 P ₂₋₃ =0,02
Співвідношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,9(1,2)↓	4,9(1,8)↑	1,7 (1,3)	P ₁₋₂ =0,007 P ₁₋₃ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0000
В-лімфоцити – CD19 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	277,1(123,6)↑	109,4(86,9)↓	233,9 (110,7)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,12 P ₂₋₃ =0,0000

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (%) – В	12,9(4,6)↑	9,2(6,1)↓	14,5 (4,7)	P ₁₋₂ =0,08 P ₁₋₃ =0,57 P ₂₋₃ =0,007
ФАН – А (тис.кл/мкл)	3013,9 (913,0)↑	3012,4 (959,8)↑	2060,9 (1028,0)	P ₁₋₂ =0,99 P ₁₋₃ =0,0001 P ₂₋₃ =0,0000
ФАН (%) – В	73,1(14,5)↑	76,7(5,9)↑	54,6(21,3)	P ₁₋₂ =0,11 P ₁₋₃ =0,0001 P ₂₋₃ =0,0000
НК-клітини– CD16 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	260,0(162,4)↑	140,8(82,1)↓	171,5(87,2)	P ₁₋₂ =0,01 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,25
НК-клітини CD16 ⁺ (%) – В	11,5(4,6)	12,1(4,4)↑	11,4 (4,2)	P ₁₋₂ =0,68 P ₁₋₃ =0,92 P ₂₋₃ =0,59
IgA(0)	2,6(1,0)↑	2,5(0,7)↓	2,1(0,6)	P ₁₋₂ =0,71 P ₁₋₃ =0,009 P ₂₋₃ =0,03
IgM(0)	1,2(0,4)↑	0,5(0,2)↓	0,8 (0,2)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0000
IgG(0)	11,4 (2,8)↓	12,1(3,5)↓	13,4 (2,9)	P ₁₋₂ =0,38 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,14

Примітка: n – кількість пацієнтів, P – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; ↑ – середнє значення показника більше ніж в іншій групі; ↓ – показник нижче, ніж в іншій групі; А –

абсолютна кількість; В – відносна кількість; ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів; NK – натуральні кілери; Ig – імуноглобулін.

Як видно з даних таблиці 5.2, у хворих групи 1, які отримували ТТТ+БТ, відмічено статистично значуще підвищення більшості показників відносно контролю і хворих групи 2: лейкоцитів ($p=0,0003$ і $p=0,0000$ відповідно), абсолютного і відносного значення лімфоцитів ($p=0,002$, $p=0,0000$ і $p=0,004$, $p=0,0000$ відповідно), абсолютного значення $CD3^+$ ($p=0,009$ і $p=0,0000$ відповідно), $CD4^+$ ($p=0,003$ і $p=0,0002$ відповідно), $CD8^+$ ($p=0,001$ і $p=0,0002$ відповідно), також підвищення абсолютного і відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів відносно контролю ($p=0,0001$ відповідно), підвищення абсолютного значення NK-клітин ($CD16^+$) відносно контролю ($p=0,003$), підвищення абсолютного значення $CD19^+$ відносно групи 2 ($p=0,0000$), підвищення абсолютного значення імуноглобулінів IgA відносно контролю ($p=0,009$) та IgM відносно контролю і групи 2 ($p=0,0000$ відповідно). Відмічено підвищення співвідношення $CD4^+/CD8^+$ відносно контролю ($p=0,0000$) та зниження відносно групи 2 ($p=0,007$). В цій групі визначено зниження відносного значення $CD3^+$ і $CD4^+$ відносно групи 2, абсолютного значення IgG ($p=0,003$) відносно контролю [9].

Результати дослідження імунних показників в процесі проведення лікування представлені в таблиці 5.3, з даних якої видно, що у хворих групи 1, які отримували ТТТ+БТ, до і після курсу лікування суттєвих змін з показниками імунітету не відбулося, окрім підвищення відносного значення NK-клітин на 4,3% ($p=0,02$). В групі 2, в якій хворі отримували ФК+БТ, також суттєвих змін показників не сталося, окрім статистично значущого зниження відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8% ($p=0,0000$) та підвищення IgM ($p=0,002$). Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після проведеного лікування відзначено статистично значуще підвищення більшості показників у хворих групи 1 відносно хворих групи 2 [9].

Таблиця 5.3

**Порівняльна оцінка показників (M(SD)) імунітету хворих на меланому хоріоїдеї
в динаміці проведення лікування (ТТТ+брахітерапія (Група 1) і
фотокоагуляція+брахітерапія (Група 2))**

Показники імунітету	Група 1, n=31		Група 2, n=56		р
	До лікування (1)	Після лікування (2)	До лікування (3)	Після лікування (4)	
1	2	3	4	5	6
Лейкоцити (тис.кл/мкл) – А	6,6(1,3) ↑	6,1(1,6) ↑	5,3(1,2)	5,3(1,4)	$p_{1-2}=0,29$ $p_{3-4}=1,0$ $p_{2-4}=0,1$
Лімфоцити (тис.кл/мкл) – А	2,2(0,7) ↑	2,2(0,7) ↑	1,2(0,4)	1,2(0,3)	$p_{1-2}=1,0$ $p_{3-4}=1,0$ $p_{2-4}=0,0000$
Лімфоцити (%) – В	33,4(9,0) ↑	37,3(9,1) ↑	23,1(5,5)	22,5(5,7)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{3-4}=0,61$ $p_{2-4}=0,0000$
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1492,3 (653,4) ↑	1424,8 (514,6) ↑	972,3 (386,6)	979,4 (314,9)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{3-4}=0,92$ $p_{2-4}=0,0006$
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (%) – В	66,2 (11,9) ↓	63,9 (10,7) ↓	79,5 (12,3)	83,5 (9,4)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{3-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,0000$
Т-хелпери–CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1157,3 (513,2) ↑	1121,3 (461,2) ↑	795,3 (347,7)	798,9 (276,2)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{3-4}=0,96$ $p_{2-4}=0,004$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
Т-хелпери–CD4 ⁺ (%) – В	50,1 (12,6) ↓	50,0 (11,6) ↓	64,6 (13,3)	68,3 (11,7)	p ₁₋₂ =0,16 p ₃₋₄ =0,98 p ₂₋₄ =0,0000
Цитотоксичні Т- лімфоцити – CD8 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	320,0 (195,2) ↑	278,4 (75,2) ↑	186,2 (126,2)	175,7 (104,6)	p ₁₋₂ =0,67 p ₃₋₄ =0,48 p ₂₋₄ =0,003
Цитотоксичні Т- Лімфоцити – CD8 ⁺ (%) – В	15,4(8,5) ↑	12,8(2,3) ↓	14,3(4,4)	14,8(5,8)	p ₁₋₂ =0,31 p ₃₋₄ =0,63 p ₂₋₄ =0,25
Відношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,9(1,2) ↓	4,1(1,4) ↓	4,9(1,8)	5,3(1,9)	p ₁₋₂ =0,49 p ₃₋₄ =0,3 p ₂₋₄ =0,05
В-лімфоцити – CD19 ⁺ – А (тис.кл/мкл)	277,1 (123,6) ↑	273,0 (71,9) ↑	109,4 (86,9)	99,9 (115,3)	p ₁₋₂ =0,91 p ₃₋₄ =0,65 p ₂₋₄ =0,0000
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (%) – В	12,9(4,6) ↑	12,5(3,2) ↑	9,2(6,1)	7,1(4,5)	p ₁₋₂ =0,78 p ₃₋₄ =0,07 p ₂₋₄ =0,0003
ФАН – А (тис.кл/мкл)	3013,9 (913,0)	2657,5 (1195,1) ↓	3012,4 (959,8)	3191,6 (1335,3)	p ₁₋₂ =0,29 p ₃₋₄ =0,45 p ₂₋₄ =0,22
ФАН (%) – В	73,1 (14,5) ↓	72,3(16,2)	76,7(5,9)	61,4(10,3)	p ₁₋₂ =0,88 p ₃₋₄ =0,0000 p ₂₋₄ =0,008

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
ФАН (%) – В	73,1 (14,5) ↓	72,3(16,2)	76,7(5,9)	61,4(10,3)	$p_{1-2}=0,88$ $p_{3-4}=0,0000$ $p_{2-4}=0,008$
НК-клітини – CD16 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	260,0 (162,4) ↑	377,1 (184,0) ↑	140,8 (82,1)	119,8 (63,9)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{3-4}=0,54$ $p_{2-4}=0,001$
НК-клітини CD16 ⁺ (%) – В	11,5(4,6) ↓	15,8(5,1) ↑	12,1(4,4)	12,9(4,1)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{3-4}=0,68$ $p_{2-4}=0,19$
IgA(0)	2,6(1,0) ↑	2,8(0,8) ↑	2,5(0,7)	2,3(1,2)	$p_{1-2}=0,54$ $p_{3-4}=0,49$ $p_{2-4}=0,25$
IgM(0)	1,2(0,4) ↑	1,3(0,3) ↑	0,5(0,2)	0,7(0,2)	$p_{1-2}=0,44$ $p_{3-4}=0,002$ $p_{2-4}=0,0000$
IgG(0)	11,4(2,8) ↓	11,9(2,6)	12,1(3,5)	11,7(2,8)	$p_{1-2}=0,60$ $p_{3-4}=0,75$ $p_{2-4}=0,86$

Примітка: n – кількість пацієнтів, p – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; ↑ – середнє значення показника більше при порівнянні між групами 1-3, 2-4; ↓ – середнє значення показника менше при порівнянні між групами 1-3, 2-4; А – абсолютна кількість; В – відносна кількість; ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів; Ig – імуноглобулін; М – середнє значення показника; SD – квадратичне відхилення середнього показника; ТТТ – транспупілярна термотерапія.

5.3. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у периферичній крові хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до початку лікування

Вивчався рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у периферичній крові хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до початку лікування у порівнянні із контрольними групами: II – хворі на МХ стадії T₁ малих розмірів і III – здорові особи. Порівняльний аналіз представлений в таблиці 5.4, з даних якої видно, що рівень експресії активаційних маркерів CD7⁺, CD54⁺ та CD95⁺ як абсолютних, так і відносних його значень у хворих на МХ стадії T₁₋₃ середніх і великих розмірів статистично значно вищі, ніж у здорових осіб (контрольна група III) ($p < 0,0004$), і не відрізняється від таких у хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів (контрольна група II). Разом з тим, рівень досліджених маркерів у хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів (контрольна група II) також статистично значно вищі, ніж у здорових осіб (контрольна група III) ($p < 0,0004$) [10].

Таблиця 5.4

Порівняльний аналіз рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ (M(SD)) у периферичній крові хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до початку лікування із контрольними групами

MKaT	Групи дослідження			F	p
	Основна-I (1)	Контроль-II(2)	Контроль-III (3)		
	M (SD) n=25	M (SD) n=16	M (SD) n=44		
1	2	3	4	5	6

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6
CD95 ⁺ (кл/мкл)	527,9 (139,0)	501,1 (198,9)	124,3 (60,5)	128,56	p ₁₋₃ =0,00000 p ₁₋₂ =0,61 p ₂₋₃ =0,00000
CD95 ⁺ (%)	25,7 (2,6)	27,9 (8,0)	9,23 (2,4)	196,96	p ₁₋₃ =0,0004 p ₁₋₂ =0,21 p ₂₋₃ =0,00000
CD7 ⁺ (кл/мкл)	529,9 (128,5)	347,8(192,2)	95,73(22,4)	263,31	p ₁₋₃ =0,00000 p ₁₋₂ =0,0008 p ₂₋₃ =0,0002
CD7 ⁺ (%)	25,9 (2,3)	5,67(3,0)	11,73(3,7)	51,66	p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₂ =0,9 p ₂₋₃ =0,0001
CD54 ⁺ (кл/мкл)	527,5 (157,5)	458,1 (220,2)	115,94 (54,5)	16,41	p ₁₋₃ =0,00000 p ₁₋₂ =0,25 p ₂₋₃ =0,0004
CD54 ⁺ (%)	26,1 (2,5)	24,9 (8,3)	8,50 (1,79)	34,85	p ₁₋₃ =0,00000 p ₁₋₂ =0,5 p ₂₋₃ =0,00000

Примітка: n – кількість пацієнтів, p – рівень значущості відмінностей між показниками; M – середнє значення показника; SD – квадратичне відхилення середнього значення показника; F – коефіцієнт Фішера; МКаТ – моноклональні антитіла.

Таким чином, у хворих на МХ різних стадій на початковій стадії захворювання функціональна активність лімфоїдних клітин статистично значуще вище, ніж у здорових осіб, і зростає по мірі розвитку пухлинного процесу, особливо посилюється активація процесів міжклітинної адгезії (CD54⁺), індукції секреції

цитокінів (CD7⁺) та апоптозу (CD 95⁺) [11].

Імунна система хворого на МХ активно реагує на розвиток пухлинного процесу і на дію лікувального фактора на пухлину, що може визначати ефективність проведеного лікування.

5.4. Динаміка рівня (M(SD)) експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою

Показники рівня (M(SD)) експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій після проведення розробленого лікування представлені в таблиці 5.5 [10].

Таблиця 5.5

Динаміка рівня (M(SD)) експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів після комбінованої дії транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою

МКАТ	До лікування	Після лікування	p
CD7 ⁺ (кл/мкл)	529,9 (128,5)	483,3 (124,5)↓	0,20
CD7 ⁺ (%)	25,9 (2,3)	23,8 (3,8)↓	0,02
CD54 ⁺ (кл/мкл)	527,5 (157,5)	510,1(150,8)↓	0,69
CD54 ⁺ (%)	26,1 (2,5)	25,3 (2,4)↓	0,25
CD95 ⁺ (кл/мкл)	527,9 (139,0)	499,6 (136,9)↓	0,47
CD95 ⁺ (%)	25,7 (2,6)	24,4 (2,2)↓	0,06

Примітка: p – рівень значимості відмінностей показників; МКАТ – моноклональні антитіла.

З даних таблиці 5.5 видно, що після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на МХ хоріоїдеї T₁₋₃ середніх і великих розмірів відмічається тільки статистично значуще зниження відносного рівня CD7⁺ (p=0,02) і у вигляді тенденції до статистичної значущості FAS-ліганду CD95⁺ (p=0,06).

5.5. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на МХ різних стадій після органозберігаючого лікування

Порівняльний аналіз рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів (група I), яким проводилась комбінована дія ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою, і групі II – хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів, яким проводилась ТТТ за розробленою методикою представлений в таблиці 5.6 [10].

Таблиця 5.6

Динаміка рівня (M(SD)) експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих меланомою хоріоїдеї різних стадій після проведення органозберігаючого лікування

МКаТ	I група, до лікуванн я, n =25, (1)	I група після лікуванн я, n = 25, (2)	p ₁₋₂	II група до лікуванн я, n =16, (3)	II група після лікуванн я, n =16, (4)	p ₃₋₄	p ₁₋₃ , p ₂₋₄ ,
1	2	3	4	5	6	7	8
CD7 ⁺ (кл/мкл)	529,9 (128,5)	483,3 (124,5)↓	0,20	347,8 (192,2)	553,5 (189,0)↑	0,04	p ₁₋₃ = 0,0008, p ₂₋₄ = 0,15

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5	6	7	8
CD7 ⁺ (%)	25,9 (2,3)	23,8 (3,8)↓	0,02	25,8 (3,0)	26,0 (5,5)↑	0,0001	p ₁₋₃ =0,9, p ₂₋₄ =0,14
CD54 ⁺ (кл/мкл)	527,5 (157,5)	510,1 (150,8)↓	0,69	458,1 (220,2)	643,3 (232,4)↑	0,10	p ₁₋₃ =0,25, p ₂₋₄ =0,03
CD54 ⁺ (%)	26,1 (2,5)	25,3 (2,4)↓	0,25	24,9 (8,3)	30,7 (4,2)↑	0,12	p ₁₋₃ =0,5, p ₂₋₄ =0,000
CD95 ⁺ (кл/мкл)	527,9 (139,0)	499,6 (136,9)↓	0,47	501,1 (198,9)	705,9 (281,3)↑	0,05	p ₁₋₃ =0,61, p ₂₋₄ =0,003
CD95 ⁺ (%)	25,7 (2,6)	24,4 (2,2)↓	0,06	27,9 (8,0)	33,6 (7,1)↑	0,10	p ₁₋₃ =0,21, p ₂₋₄ =0,000

Примітка: МКАТ – моноклональні антитіла; p – рівень значущості відмінностей за критерієм Фішера; n – кількість пацієнтів; ↑ – стрілка вказує на підвищення показника після лікування; ↓ – стрілка вказує на зниження показника після лікування; M – середнє значення показника; SD – квадратичне відхилення середнього показника.

З даних, представлених у таблиці 5.6, видно, що рівень експресії вивчених молекулярних маркерів активації лімфоцитів у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і

великих розмірів до початку лікування вище ніж у хворих МХ стадії T₁ малих розмірів, але статистично значуще відрізняється тільки абсолютний рівень CD7⁺ (p=0,0008). У хворих МХ стадії T₁ малих розмірів – II група статистично значуще зростає абсолютний та відносний рівні експресії костимуляторної молекули, що індукує секрецію цитокінів – CD7⁺ (p=0,04 і p=0,0000 відповідно), а також абсолютний рівень FAS-ліганду CD95⁺ (p=0,05), який впливає на проапоптичну активність лімфоцитів, рівень CD54⁺ після лікування зростає, але статистично не значимо. Відмічена статистично значуща різниця між абсолютним та відносним рівнями FAS-ліганду CD95⁺ (p=0,003 і p=0,000 відповідно) і CD54⁺ (p=0,03 і p=0,000 відповідно), які нижче у хворих МХ стадій T₁₋₃ після проведення поєднаної дії ТТТ і БТ [10].

Заключення

Як свідчать проведені нами дослідження стану показників клітинної і гуморальної ланок імунітету у хворих на МХ на різних стадіях, перебіг пухлинного процесу обумовлений змінами імунологічного стану, що виражається активацією клітинної і гуморальної ланок імунітету – підвищенням активності Т-лімфоцитів (CD3⁺), Т-хелперів (CD4⁺), Т-супресорів (CD8⁺), співвідношення CD4⁺/CD8⁺, фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН), натуральних кілерів (НК-клітин (CD16⁺)), імуноглобулінів (Ig M і Ig A) у порівнянні із здоровими особами вже до початку лікування, що свідчить про активну імунну відповідь організму хворого на пухлинні антигени і активацію лімфоцитів периферичної крові.

Аналіз стану показників клітинної і гуморальної ланок імунітету у хворих на МХ, що отримували різне органозберігаюче лікування у порівнянні між собою і з контрольною групою здорових осіб показав, що в когорті хворих, які отримували лікування комбінованою дією ТТТ і БТ стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою, до початку лікування деякі дослідженні показники статистично значуще (p<0,0000) вище, ніж у хворих, які лікувались комбінацією ФК і БТ, та у здорових осіб, але в процесі проведення лікування суттєвих змін з показниками імунітету не відбулося, окрім підвищення відносного значення НК-клітин на 4,3% (p=0,02) в

групі хворих, які отримували ТТТ+БТ, та статистично значущого зниження відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8% ($p=0,0000$) та підвищення IgM ($p=0,002$) в групі хворих, які отримували ФК+БТ. Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після проведеного лікування між собою відзначено статистично значуще підвищення більшості показників у хворих, які отримували ТТТ+БТ відносно хворих, які отримували ФК+БТ.

Підвищений рівень експресії молекулярних маркерів CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів порівняно з хворими МХ стадії T₁ малих розмірів до початку лікування свідчить про те, що по мірі розвитку пухлини відбувається активація лімфоцитів, які важливі для регуляції імунної відповіді.

Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих МХ збільшується по мірі росту пухлини. Під впливом ТТТ на МХ стадії T₁ малих розмірів абсолютний та відносний рівні експресії костимуляторної молекули, що індукуює секрецію цитокінів – CD7⁺ зростає в 3,7 разів ($p=0,04$ і $p=0,0000$ відповідно), а також в 4 рази зростає абсолютний рівень FAS-ліганду CD95⁺, який впливає на проапоптичну активність лімфоцитів. При поєднаній дії на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів ТТТ і БТ (Sr90/Y-90) абсолютний рівень експресії в крові цих молекулярних маркерів має тенденцію до зниження. Відмічається статистично значуще зниження FAS-ліганду CD95⁺ ($p=0,06$). Зниження імунологічних показників у хворих, яким проводилося комбіноване лікування може бути пов'язане з дією променевої терапії.

Вивчення механізмів взаємодії рівня експресії молекулярних маркерів, а саме маркерів лімфоцитів, які індукують секрецію цитокінів та апоптичну активність, дозволить виділити серед них молекули, які можливо використовувати в якості маркерів оцінки і контролю прогресування пухлинного процесу, можливого його метастазування та оцінки ефективності проведеного лікування.

Підвищення імунних показників хворого на МХ після проведення лікування меланоми стадії T₁ ТТТ як монотерапії свідчить про те, що на початковій стадії пухлинного процесу і при малих розмірах пухлини організм хворого самостійно справляється з протипухлинною резистентністю і не потребує імунокоригуючої

терапії, на відміну від пухлин більшого розміру стадій T₁₋₃, що отримують комбіноване лікування. Якщо у відповідь на лікувальну дію на пухлину імунна система хворого відповідає зниженням показників, організм хворого потребує допомоги у вигляді імунокоригуючої терапії, призначення якої доцільно вирішувати індивідуально.

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Друмів Д. Стан імунної системи у хворих на меланому хоріоїдеї на різних стадіях захворювання. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2024;(6):27-32.
<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202462732>

(особистий внесок автора – аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, написання рукопису)

2. Друмів Д, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Цуканова І, Богданова О. Стан клітинного та гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї після проведення лікування з застосуванням світлової енергії з брахітерапією Sr90/Y90 (фотокоагуляція+брахітерапія, транспупілярна термотерапія + брахітерапія). *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(1):34-40.
<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202513440>

(особистий внесок авторів: Друмів Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Величко Л - аналіз результатів дослідження, редагування рукопису, Макарова М - проведення досліджень, аналіз даних, Цуканова І - збір та аналіз даних, створення електронної бази, Богданова О – проведення досліджень, аналіз даних)

3. Друмів Д, Цуканова І, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Богданова О. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій до і після органозберігаючого лікування. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(3):31-4.
<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202533134>

(особистий внесок авторів: Друмів Д - збір та аналіз даних, написання рукопису,

Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Величко Л - аналіз результатів дослідження, редагування рукопису, Макарова М - проведення досліджень, аналіз даних, Цуканова І - збір та аналіз даних, створення електронної бази, Богданова О – проведення досліджень, аналіз даних)

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ТРАНСПУПЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ ІЗ БРАХІТЕРАПІЄЮ СТРОНЦІЙ-90/ІТРІЙ-90 ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ МЕТОДИКОЮ У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЙ T₁₋₄ СЕРЕДНІХ І ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

В даному розділі представлені результати ефективності комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою на МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, яка на теперішній час є єдиним методом органозберігаючого лікування органа зору у хворих на увеальну меланому, які проживають на території України, і в силу економічних питань та певних обставин, пов'язаних із бойовими діями в країні, не можуть дозволити собі лікування в медичних закладах зарубіжжя, де брахітерапія, яка є «золотим стандартом» лікування УМ, проводиться в більшості країн радіоактивним рутенієм-106 або йод-125.

В Україні в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» у відділі офтальмоонкології існує багаторічний опит лікування УМ різними методами світової енергії (фото-, лазеркоагуляції, ТТТ) як монотерапії, так і у комбінації з брахітерапією Sr-90/Y-90. Розроблена нова методика ТТТ і доказана її ефективність (92,1%) як монотерапії в лікуванні МХ стадії T₁ (висота пухлини до 3 мм і діаметр основи до 12 мм) [17], а також розроблена технологія органозберігаючого лікування МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів комбінацією ТТТ і БТ з радіонуклідами (Sr-90/Y-90) [18], яка також була використана для лікування МХ більших розмірів, зокрема стадії T₄.

Ефективність комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою на МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів вивчалась за даними аналізу локального результату на очному дні в короткотривалий та віддалений періоди, а також за даними виживаності хворих у різні терміни спостереження.

6.1. Короткостроковий результат ефективності комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів за локальним контролем очного дна

Проведено ретроспективне когортне дослідження, в якому вивчено локальний результат лікування МХ на очному дні у 283 хворих, які лікувались в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з 2007 по 2024 роки.

Перший локальний контроль за станом пухлини на очному дні проводився через 3 місяці від початку лікування і виконувався за рахунок офтальмоскопії, ультразвукового В-сканування та флуоресцентної ангіографії. При наявності остаточної пухлини з ознаками активності продовжували проведення сеансів ТТТ за розробленою методикою протягом року кожні 3 місяці з локальним контролем стану пухлини на очному дні.

Короткострокову оцінку результатів проводили через 1 рік після початку лікування. Результат лікування оцінювався як позитивний за наявністю: повного регресу (відсутність проявів пухлини на очному дні клінічно, за даними офтальмоскопії, В-сканування та флуоресцентної ангіографії), часткового регресу (наявність остаточної пухлини на очному дні через 12 місяців спостереження, при цьому зменшення пухлини відмічалось кожні 3 місяці спостереження, за даними В-сканування та офтальмоскопічно), а також стабілізації пухлинного процесу (зменшення пухлини на 50-70 %, за даними В-сканування через 6 міс після початку лікування, з подальшою стабілізацією розмірів пухлини від 6 до 12 місяця спостереження). Негативним результатом вважався при наявності продовженого росту пухлини, рецидиву (ріст пухлини з рубця) та екстрабульбарного росту [13].

Слід відмітити, що на момент початку лікування і аналізу отриманого локального результату жодний пацієнт не мав метастазів.

Для аналізу локального результату лікування МХ в залежності від стадії і розмірів пухлини були розподілені на категорії за розміром меланоми (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Розподіл хворих на меланому хоріоїдеї за стадією пухлини і категорією розміру пухлини

Стадія пухлини (Т)	Розмір пухлини		Категорія розміру	Кількість хворих n (%)
	Висота (мм)	Діаметр (мм)		
T1	3,1-6,0	3-12	1	15(5,3)
T2	3,1-6,0	9,1-15,0	2	94(33,2)
	6,1-9,0	3,1-12,0	3	38(13,4)
T3	3,1-6,0	15,1-18,0	4	17(6,0)
	6,1-9,0	12,1-18,0	5	76(26,9)
	9,1-12,0	3,1-18,0	6	22(7,8)
	12,1-15,0	9,1-15,0	7	-
T4	3,1-12,0	<18,0	8	21(7,4)
	12,1-15,0	15,1-18,0	9	-
Всього				283 (100)

Як видно з даних таблиці 6.1, більшість хворих були в стадіях T₂ і T₃ і за розміром пухлини мали категорії 2-6 (247 – 87,3 % хворих) [13].

Локальний результат на очному дні після органозберігаючого лікування хворих на МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів за розробленою методикою представлений в таблиці 6.2.

Таблиця 6. 2

**Локальний результат на очному дні органозберігаючого лікування хворих на
МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів за розробленою методикою в
залежності від розмірів пухлини**

Категорія розмірів пухлини	Стадії пухлини (T)								
	T1, n=15		T2, n=132		T3, n=115		T4, n=21		Всього n/%
	«+» n /%	«-» n/%	«+» n/%	«-» n/%	«+» n/%	«-» n/%	«+» n/%	«-» n/%	
1	15/100	-	-	-	-	-	-	-	15/5,3
2	-	-	94/71,2	-	-	-	-	-	94/33,2
3	-	-	38/28,8	-	-	-	-	-	38/13,4
4	-	-	-	-	17/14,7	-	-	-	17/6,0
5	-	-	-	-	74/64,4	2/1,7	-	-	76/26,9
6	-	-	-	-	19/16,6	3/2,6	-	-	22/7,8
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	17/81	4/19	21/7,4
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	15/100	-	132/100	-	110/95,7	5/4,3	17/81	4/19	283/100

Примітка: n/% – кількість хворих та їх відсоток по стадіям відносно результату; «+» – позитивний результат лікування; «-» – негативний результат.

Дані, які представлені в таблиці 6.2, свідчать про те, що через рік після проведеного лікування позитивний локальний результат отриманий у 274 (96,8 %) пацієнтів, при цьому повний регрес меланоми встановлено у 86 (31,4 % з 274 і 30,4

% із 283 хворих), частковий регрес пухлини – у 165 (60,3 % і 58,3 % відповідно), регрес із стабілізацією розмірів пухлини – у 23 (8,4 % і 8,1 % відповідно) хворих. Негативний локальний результат у вигляді продовженого росту меланоми визначений у 9 (3,2 %) хворих, що закінчилось енуклеацією очного яблука [13].

В залежності від стадії МХ позитивний результат лікування отриманий у вигляді повного регресу у 12 (80,0 %) хворих і часткового регресу – у 3 (20,0 %) в стадії T₁. В стадії T₂ позитивний результат лікування отриманий у 132 хворих, при цьому повний регрес – у 49 (37,1 %), частковий регрес – у 77 (58,3 %), регрес із стабілізацією розмірів пухлини – у 6 (4,6 %) хворих. З них із розмірами пухлини категорії 2 – у 43 (32,6 %), 48 (36,4 %) і 3 (2,3 %) хворих відповідно, та категорії 3 – у 6 (4,5 %), 29 (22,0 %) і 3 (2,3 %) хворих відповідно. В стадії T₃ позитивний результат лікування отриманий у 110 хворих, при цьому повний регрес – у 21 (19,1 %) хворих, частковий регрес – у 75 (68,2 %) хворих, регрес із стабілізацією розмірів пухлини – у 14 (12,7 %), із них із розмірами пухлини категорії 4 – у 5 (4,5 %) і 12 (10,9 %) хворих відповідно, категорії 5 – у 10 (9,1 %), 52 (47,3 %) і 12 (10,9 %) хворих відповідно, категорії 6 – у 6 (5,5 %), 11 (10,0 %) і 2 (1,8 %) хворих відповідно. Негативний результат в цій групі хворих був отриманий в 5 (4,5 %) випадках. В стадії T₄ позитивний результат лікування отриманий у 17 хворих, при цьому повний регрес – у 4 (23,5 %), частковий регрес – у 10 (58,8 %), регрес із стабілізацією розмірів пухлини – у 3 (17,7 %) відповідно, а негативний результат отриманий – у 4 (19,0 %) хворих. Всі хворі в стадії T₄ мали розміри пухлини 8 категорії. Отримані дані мали високу статистичну різницю по групам за стадією пухлинного процесу та категоріями розмірів пухлини за статистикою Пірсона ($\chi^2 = 75,0, p=0,0001$) [13].

Таким чином, технологія органозберігаючого лікування МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів комбінацією ТТТ і брахітерапією з радіонуклідами стронцій-90/ітрій-90 має ефективність з позитивним локальним контролем пухлини на очному дні через 1 рік спостереження після початку лікування – 96,8 %. Розроблена технологія лікування дозволяє проводити органозберігаюче лікування МХ не тільки середніх розмірів стадії T₁ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-9,0

мм), стадії T₂ (вистояння – 3,1-9,0 мм, діаметр – 3,1-15,0 мм) та стадії T₃ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 15,1-18,0 мм), а й МХ великих розмірів стадії T₂₋₄ (вистояння – 6,1-9,0 мм, діаметр – 12,1- >18,0 мм).

Локального контролю стану пухлини після проведеного лікування звичайно недостатньо, щоб робити остаточні висновки про ефективність лікування злоякісної пухлини, якою є увеальна меланома, тому нами була оцінена ефективність проведеного лікування також за даними віддалених спостережень за виживаністю пацієнтів.

6.2. Віддалені результати ефективності комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, за даними виживаності пацієнтів

Віддалені результати ефективності комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, за даними виживаності пацієнтів, оцінювались на термін спостереження від 12 до 180 місяців. Кількість хворих на МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів після комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою в залежності від строку спостереження, локального результату на очному дні та даних виживаності хворих представлена в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Кількість хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, які отримували комбіновану дію траспуілярної термотерапії та брахітерапії (Sr90/Y90) за розробленою методикою в залежності від строку спостереження, локального результату на очному дні та даних виживаності

хворих

СС (м-ці)	Локальний результат на очному дні								Ж n	П n	Н n	Σ n
	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Стадія пухлини – Т (n)											
	T1	T2	T3	T4								
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
Всього	14	1	121	11	107	8	19	2	256	16	11	283

Примітка: СС (м-ці) – строки спостереження (місяці); Σ – всього хворих; n – кількість хворих; «+» – позитивний результат лікування; «-» – негативний результат лікування; Ж – жив; П – помер; Н - невідомо.

З даних таблиці 1 видно, що тільки 12 місяців лікувалися 121 хворий, при цьому 9 з них померли від метастатичного процесу в печінку, серед цих пацієнтів МХ була в стадії T_2 у 4, T_3 – у 3 і T_4 – у 2, слід відмітити, що пухлина при цьому була в стані рубцювання у 2 пацієнтів, часткової регресії зі стабілізацією пухлинного процесу – у 3 і мала продовжений ріст – у 4. Два роки отримували лікування 63 хворих, з яких померли від метастазів у печінку 2 хворих на МХ стадії T_2 з частковою регресією пухлини на очному дні і 1 хворий на МХ стадії T_3 має часткову регресію пухлини і живий при наявності метастазу, з приводу чого отримує лікування у загальних онкологів. Після лікування спостерігаються 3 роки 47 пацієнтів, серед яких померли від метастазів 4 пацієнти з МХ стадії T_3 , при цьому один з них мав метастатичний процес в легенях з позитивним локальним результатом на очному дні у вигляді рубцювання пухлини. Слід відмітити, що при терміні спостереження 3 роки живуть з метастазом в печінку двоє хворих на МХ стадії T_2 в стані рубцювання пухлини на очному дні. Чотири роки після лікування спостерігається 16 пацієнтів, з яких помер від метастазів один хворий на МХ стадії T_3 при частковому регресії пухлини і стабілізації її стану. Звертає на себе увагу те, що серед 36 хворих, що спостерігаються більше 5 років після лікування живі і мають метастази в печінку двоє хворих на МХ стадії T_2 , у яких око було видалене у зв'язку з продовженим ростом пухлини. Хворі лікуються у загального онколога і проходять контрольні огляди в інституті [14].

Кількість хворих на МХ стадій T_{1-4} середніх і великих розмірів після комбінованої дії ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою в залежності від виживаності хворих представлена на рисунку 6.1.

Діаграма на рисунку 6.1 наглядно демонструє, що виживаність хворих на МХ, після лікування комбінованою дією ТТТ із БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою, була вище у стадії T_1 (93,3 %), в стадії T_{2-3} практично однакова (90,2 % та 90,4 % відповідно) і найменшою в стадії T_4 (85,7 %).

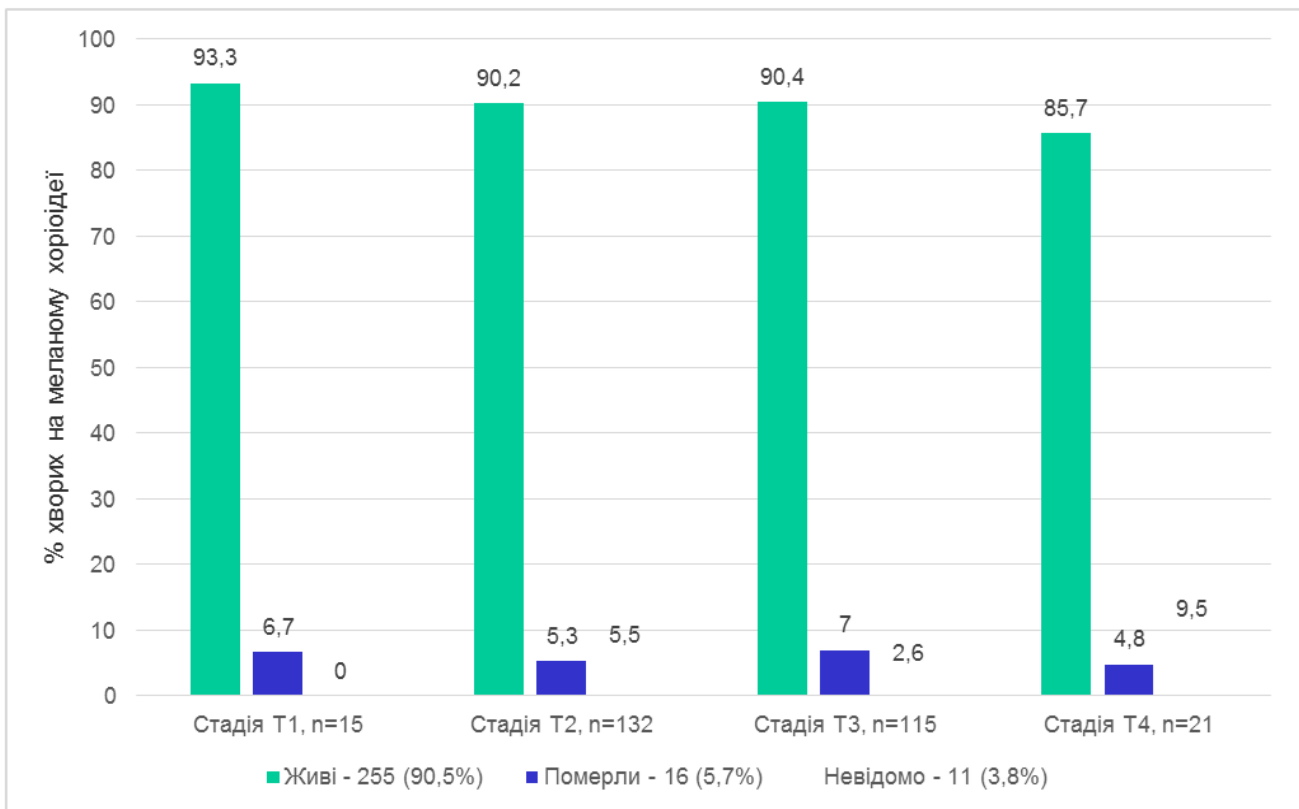
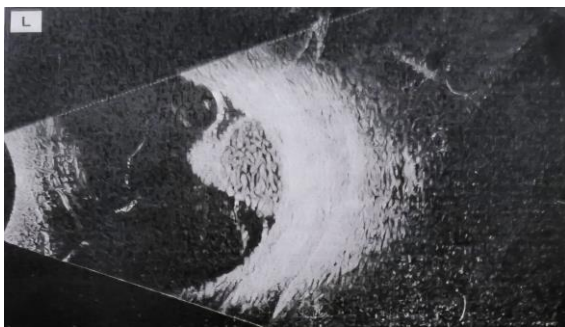


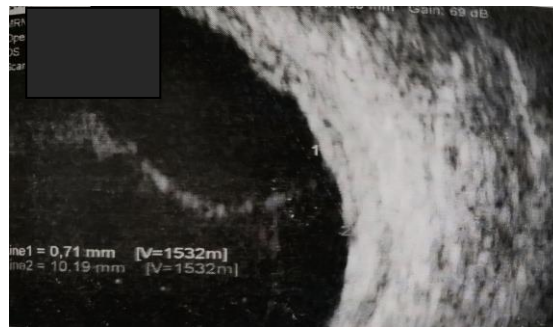
Рисунок 6.1. Віддалені результати лікування хворих на МХ різних стадій

Таким чином, з 283 хворих на МХ стадій T_{1-4} , що отримували органозберігаюче лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ та БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою на момент проведення аналізу живи 256 (90,45 %) хворих, померли – 16 (5,65 %) і про 11 (4,0 %) хворих дані відсутні [14].

Приводимо клінічний приклад хворого Д. (історія хвороби №700345) на МХ стадії T_2 , що отримував органозберігаюче лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ та БТ Sr-90/Y90 за розробленою методикою. На рисунку 6.2 представлені сканограми меланоми хоріоїдеї у задньому полюсі ока з вистоянням до 8,0 мм та протяжністю основи – 11 x 10 мм (а – до лікування) та через 2 роки після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою – б, яка має розміри вистоянням до 0,7 мм та протяжність основи до 10 мм.



а



б

Рисунок 6.2. Ультразвукова сканограма меланоми хоріоїдеї хворого Д. (історія хвороби №700345) до (а) та через 2 роки після (б) комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії Sr90/Y90 за розробленою методикою. Строк спостереження за хворим 4 роки.

На рисунку 6.3 представлено фото флуоресцентної ангіографії даного хворого через 2 роки після лікування (відповідає сканограмі б на рисунку 6.2), на якому видно відсутність накопичення контрастної речовини у тканині пухлині, що свідчить про наявність повного рубцювання пролікованої меланоми хоріоїдеї стадії T₂, розробленим методом комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії Sr90/Y90.

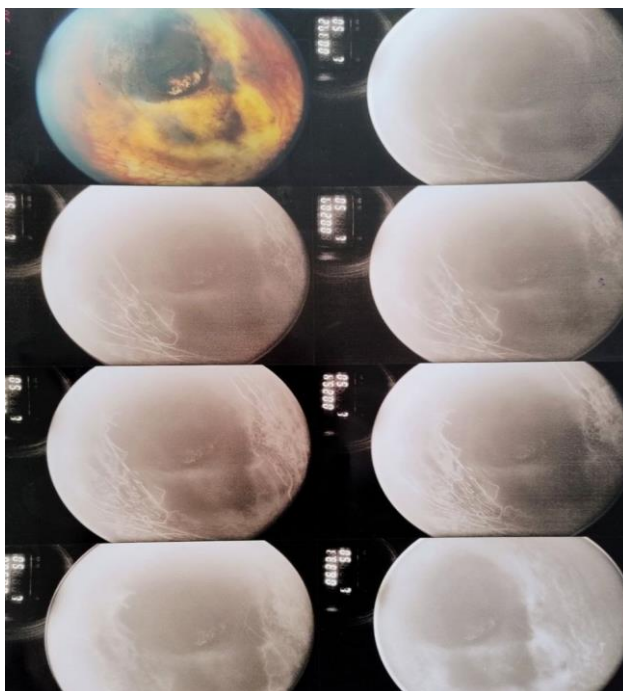


Рисунок 6.3. Флуоресцентна ангіографія пролікованої меланоми хоріоїдеї стадії T₂ за розробленою методикою у хворого Д. через 2 роки після лікування.

Висновки

Встановлено, що ефективність розробленої методики комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 для органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до >18,0 мм) за позитивним локальним результатом на очному дні складає 96,8 %, в тому числі у вигляді повного регресу пухлини – у 21 (19,1 %), часткового регресу – у 75 (68,2 %), регресу із стабілізацією розмірів пухлини – у 14 (12,7 %) хворих.

Аналіз віддалених спостережень показав, що з 283 хворих на МХ стадій T₁₋₄, що отримували органозберігаюче лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ та БТ стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою на момент проведення аналізу живи 256 (90,45 %) хворих, померли – 16 (5,65 %) і про 11 (4,0 %) хворих дані відсутні [14].

Розроблена методика комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів дозволяє розширити показання органозберігаючого лікування не тільки МХ середніх розмірів стадії T₁ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-9,0 мм), стадії T₂ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-15,0 мм) та стадії T₃ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 15,1-18,0 мм), а й МХ великих розмірів стадії T₂₋₄ (вистояння – 6,1-9,0 мм, діаметр – 15,1- >18,0 мм).

Таким чином, технологія органозберігаючого лікування МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів комбінацією ТТТ і брахітерапією з радіонуклідами стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою має високу ефективність на рівні світових методик як за позитивним локальним контролем пухлини на очному дні, так і за рівнем виживаності хворих.

Отримання локального позитивного результату на очному дні у вигляді повного або часткового рубцювання пухлини, не запобігає розвитку метастатичного процесу, що знижує виживаність хворих на МХ. Тому подальші наукові дослідження повинні бути направлені на запобігання розвитку метастатичної хвороби, її профілактики і лікуванню.

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Друмi ДА, Полякова СI. Короткострокова ефективність органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій Т1-4 середніх і великих розмірів в Україні за локальним контролем пухлини на очному дні. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(5):53-7. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202555357>

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису)

2. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СI, Молчанюк НI. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. *Archive of Ophthalmology of Ukraine*. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Цуканова ІВ - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Молчанюк НI – проведення, аналіз та інтерпретація ультраструктурних досліджень)

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Увеальна меланома (УМ), за даними різних авторів, вражає від 0,3 до 8,9 на 1 млн дорослого населення на рік [95, 130, 244]. За останні роки відмічають тенденцію до росту її захворюваності, яка коливається від 0,6 до 2,2 на 100 тис. населення, при цьому все більше вражаються особи у віці до 20 років – приблизно 1 випадок на 1 млн людей, та збільшилась кількість уражених після 30 років (більше ніж в 7 разів). Середній вік хворих УМ приходиться на лиць працездатного віку 43,7-64 років, що робить проблему захворюваності УМ соціально значимою, а вирішення питань, пов'язаних з її своєчасною діагностикою та ефективним лікуванням актуальними і важливими, особливо, якщо враховувати її високу злоякісність [32, 46, 47, 55, 99, 110, 130, 160, 214, 240].

П'ятирічна виживаність хворих на меланому хоріоїдеї (МХ) при переважно органозберігаючому лікуванні, за даними SEER, складає 80,9 % і залишається стабільною [32]. За даними інших авторів, рівень виживаності хворих на МХ, не дивлячись на все більше зростання використання органозберігаючих методів лікування МХ порівняно з ліквідаційними, суттєво не змінюється [175, 240]. Рівень смертності від метастазів при 5-річному спостереженні хворих на МХ малих розмірів складає 3-16 % [92, 279], середніх і великих – 23-53 % [89, 124, 148, 190]. Shields С. L. із співавторами проаналізували розвиток метастатичного процесу при 5, 10 і 20-річному спостереженні хворих на МХ в залежності від категорії її розміру. Серед маленьких МХ (≤ 3 мм) метастази розвивались в 6%, 12% і 20%, середніх (≥ 3 мм) – в 14%, 26% і 37%, великих (≥ 8 мм) – в 35%, 49% і 67% випадків, відповідно [183]. Ціж самі автори стверджують, що при порівнянні показників смертності від метастазів хворих МХ в залежності від стадії пухлинного процесу за класифікацією AJCC, смертність пацієнтів з МХ в стадії T₂ в 3 рази, а в стадії T₃ в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з МХ в стадії T₁ [233]. Також вони повідомляють, що серед 256 хворих на МХ малих розмірів виявили метастази через 3 роки після органозберігаючого лікування ТТТ лише в 1% випадків [225].

Стійку тенденцію до зростання захворюваності УМ відмічено також в Україні, частота якої склала у 2001 році 8-10 випадків на 1 мільйон населення [1]. У зв'язку з цим обраний нами напрямок наукових досліджень присвячений вивченню ефективності комбінованої дії діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів є актуальним і доцільним.

На основі розробленої в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» нової методики діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії (ТТТ), яка дозволяє отримувати ефективність лікування 92,1 % при монотерапії МХ стадії T₁ малих розмірів (вистояння до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) [17], нами було розроблено органозберігаюче лікування МХ комбінацією дії діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 [18].

Невдалі випадки розробленого лікування, які закінчились енуклеацією очного яблука з приводу продовженого росту МХ, дали можливість провести гістоморфологічні і електронно-мікроскопічні дослідження для вивчення проявів лікувального патоморфозу в пухлині.

Лікувальний патоморфоз пухлини має на увазі морфологічні зміни пухлинної паренхіми, що є сукупністю гістологічних і цитологічних патернів, обумовлених впливом фізичних, хімічних (фармакологічних) та біологічних (імунологічних) факторів лікувального процесу. Зазначені зміни виражаються характерними гістологічними патернами та цитологічними елементами.

Також є важливою оцінка патоморфозу за якісними показниками, такими як некроз, геморагічне просочування, набряк, запальна інфільтрація (включаючи склад клітинних елементів імунної відповіді), склероз-гіаліноз. Співвідношення цих якісних проявів лікувального патоморфозу дозволяє судити не тільки про деструктивні здібності, застосовувані лікувальні методи, а й про можливі негативні наслідки.

Оцінка наявності лікувального патоморфозу проводилась за класифікацією, з відповідним зарахуванням наступних ступенів його виразності [37]:

I ступень – більш ніж 50 % пухлинної паренхіми збережено;

II ступень – збережено 20-50 % пухлинної паренхіми;

III ступень – до 20 % пухлинною паренхіми збережено у вигляді окремих вогнищ;

IV ступень – повна відсутність пухлинної паренхіми.

Практично у всіх випадках невдалого лікування УМ (14 з 15) були виявлені гістоморфологічні ознаки лікувального патоморфозу I-III ступенів. Серед 15 вивчених меланом тільки у двох не було виявлено проявів лікувального патоморфозу. Прояви патоморфозу II ступеня виявлені в 3-х меланомах, II-III ступеня – в 4-х. Лікувальний патоморфоз після проведеного комбінованого лікування ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою проявлявся наявністю в пухлинній тканині ділянок некробіозу (4 випадки), некрозу та некробіозу (5 випадків), некрозу на фоні склерозу-гіалінозу (1 випадок), склерозу (3 випадки). Лімфоїдна інфільтрація пухлини, що вказує на наявність проявів біологічних (імунологічних) факторів лікувального процесу, була виявлена в одному випадку.

Як можна помітити, клінічні наслідки лікувального патоморфозу є результатом двох протилежних процесів – деструкції та репарації (субституції). Серед деструктивних змін у паренхімі внутрішньоочних меланом частіше виявляються геморагічне просочування (геморагічний некроз), набряк пухлинної тканини, осередки некробіозу-некрозу (коагуляційний некроз). Апоптична загибель клітин, яка характерна для хіміотерапевтичного впливу, зустрічається значно рідше.

За даними літератури, прояви лікувального патоморфозу в УМ після ТТТ і брахітерапії виявлялися різними авторами на глибині від 3,0 до 4,7 мм вогнищами некрозу і некробіозу різного ступеня вираженості [144].

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження дозволили нам вперше виявити ультраструктурні особливості лікувального патоморфозу в паренхімі меланоми після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою, які визначались наявністю некротичних змін в стромі пухлини – глибока деструкція плазмолемі клітин та їх органел, які практично відсутні, цитоплазма – у вигляді детриту, фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, наявність

великих макрофагів, які містять меланосоми та конгломерати ядер заповнених меланіновими гранулами, просвітлення цитоплазми та каріоплазми із зменшеною кількістю хромосом в ядрі. Описані дані в літературі відсутні.

Раніше було проведено гістоморфологічні і ультраструктурні дослідження МХ після ТТТ за розробленою методикою, які показали, що інтенсивність деструктивних змін (балонноклітинна дегенерація, сухий і вологий некрози, які супроводжуються руйнуванням плазмолемі з глибокою деструкцією органел, особливо мітохондрій, та повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також деструктивними змінами стінок кровоносних судин та їх тромбозом, набувають максимуму на четвертий день впливу ТТТ [4-6]. Комбінація такої методики ТТТ із брахітерапією Sr-90/Y-90 посилює прояви некротичних змін в пухлині, але не завжди дозволяє досягнути бажаного кінцевого результату – повного руйнування пухлини і утворення сполучної тканини на місці пухлинної. На жаль, на момент клінічної діагностики найчастіше внутрішньоочна меланома має розміри, що перевищують можливості сучасних методів органозберігаючого лікування. Проте, як показує наш досвід, у ряді таких випадків органозберігаюча терапія, що проводиться у вигляді спроби, іноді дає відносно тривалий стабілізуючий ефект. Хоча результат такого лікування загалом негативний, вивчення видалених очей дозволяє отримати цінну інформацію щодо механізмів реалізації різних терапевтичних факторів на тканинному, клітинному та ультраструктурному рівнях, та дають нам додатковий матеріал для розуміння механізмів та кордонів, в межах яких даний метод органозберігаючого лікування зберігає свою ефективність.

Проведено ретроспективний аналіз 283 історій хвороби пацієнтів, які лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з 2007-го по 2024 рік з УМ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів, яким проводилось органозберігаюче лікування комбінацією транспупілярної термотерапії з брахітерапією стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою.

Середній вік пацієнтів склав 54,2(SD12,4) року, мінімальний вік був 20, максимальний – 86 років, що співпадає з даними літератури про те, що МХ розвивається у лиць активного дієздатного віку – 50,9-62,5 років [171, 179, 225, 258].

Чоловіків було 125 (44,2 %), жінок – 158 (55,8 %). Праве око було уражене у 148 (52,3 %), ліве – у 135 (47,7 %) пацієнтів. Якоїсь статистично значущої різниці по статі пацієнтів та ураженості ока в залежності від стадії МХ в нашій когорті досліджених ми не виявили. Між тим, в літературі одні автори повідомляють про те, що МХ частіше вражає чоловіків [32, 46, 47, 55, 99, 110], інші вказують на те, що в їх дослідженні МХ стадії T₁ малих розмірів (вистояння до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) в три рази переважали жінки [27].

Більшість наших хворих на МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів мали низьку гостроту зору до 0,1 – 117 (41,3 %) , що відрізняється від даних літератури, за якими у більшості пацієнтів, особливо з МХ малих розмірів на момент виявлення пухлини визначається висока гострота зору, яка в 80% випадків складає 0,5-1,0 і тільки в 6,2 % – 0,1 і нижче [157, 257, 268].

Стадія меланоми хоріоїдеї (МХ) визначалася за класифікацією за системою TNM, розробленою Всесвітньою організацією охорони здоров'я, Американським об'єднаним комітетом по раку (American Joint Committee on Cancer — AJCC) та Міжнародним протираковим союзом (L'Union Internationale Contre le Cancer — UICC) 2018 року [96].

В залежності від стадії МХ, наші пацієнти розподілилися наступним чином: стадії T₁ (вистояння 3,1–6,0 мм, діаметр основи 3,1–9,0 мм) визначена у 15 (5,3 %), стадії T₂ (вистояння 3,1–6,0 мм, діаметр основи 9,1–15,0 мм; вистояння 6,1–9,0 мм, діаметр основи 3,1–12,0 мм) – у 132 (46,64 %), стадії T₃ (вистояння 3,1–6,0 мм, діаметр основи 15,1–18,0 мм; вистояння 6,1–9,0 мм, діаметр основи 12,1–18,0 мм; вистояння 9,1–12,0 мм, діаметр основи 3,1–18,0 мм; вистояння – 12,1–15,0 мм, діаметр основи – 9,1–15,0 мм) – у 115 (40,64 %), стадії T₄ (вистояння 3,1–12,0 мм, діаметр основи >18 мм, вистояння 12,1–15,0 мм, діаметр основи 15,1–<18 мм) – у 21 (7,42 %) хворого. Таким чином, в нашій когорті переважали пацієнти в стадії T₂ і T₃ – 87,28 % (p<0,05). Отримані нами дані порівняти з даними літератури не представляється можливим із-за відсутності таких даних.

За даними нашого дослідження, МХ локалізувались на очному дні наступним чином: парамакулярна і периферична локалізації пухлини на очному дні

зустрічалися серед наших хворих статистично значно частіше ($p < 0,05$) – 88,34 %. При цьому парамакулярна і периферична локалізації пухлини переважали в стадіях T_2 – 59 (44,7 %) і 53 (40,15 %) хворих, відповідно, та в стадії T_3 – 60 (52,17 %) і 50 (43,48 %) хворих, відповідно. А в стадії T_4 відмічалася тільки така локалізація: 10 (47,62 %) і 11 (52,38 %) хворих, відповідно. Відмічено, що парафовеальна і юкстапапілярна локалізації пухлини зустрічалися в стадіях T_1 – T_3 – 10 (3,53 %) та 23 (8,13 %) хворих, відповідно, і частіше в стадії T_2 – 6 (2,12 %) та 14 (4,95 %) хворих, відповідно. В літературі даних стосовно локалізації пухлини на очному дні в залежності від стадії пухлини нами не знайдено, хоча автори відмічають, що для пухлин малих розмірів більш характерна локалізація МХ в макулі, парамакулярно і юкстапапілярно, а для великих розмірів — периферично, що пояснюють тим, що в задньому полюсі ока пухлина раніше діагностується, ніж на периферії [80, 81, 224].

Стосовно клінічної пігментації пухлини, серед наших хворих ми не відмічали наявності безпігментних меланом в стадіях T_1 і T_4 . Нерівномірно пігментовані меланоми серед всіх пухлин зустрічалися найчастіше – 132 (46,64 %) хворих, потім слабопігментовані – 104 (36,75 %) і пігментовані – 41 (14,49 %) хворий. При порівнянні, в залежності від стадії пухлини, слабопігментовані МХ відмічені в усіх стадіях, але частіше зустрічалися в стадії T_2 – 60 (21,2 %) хворих. Нерівномірно пігментовані і пігментовані теж відмічені в усіх стадіях, але частіше в стадії T_3 – 62 (53,91 %) і T_2 – 54 (40,91 %) хворих. В стадії T_4 відмічені МХ тільки нерівномірно пігментовані і пігментовані (13 (61,9 %) і 5 (23,81 %), відповідно). Визначення клінічної пігментації є важливим фактором прогнозу ефективності лікування. За даними літератури, серед світлих безпігментних і слабопігментованих МХ рідше зустрічаються змішані та епітеліоїдноклітинні гістологічні типи меланоми, які мають гірший життєвий прогноз [144].

Імунна система організму людини активно приймає участь в розвитку пухлинного процесу. Відомо, що на початковій стадії розвитку МХ лімфоцити периферичної крові мають високу функціональну активність, що проявляється підвищенням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів, а також рівня експресії активаційних маркерів CD7+, CD25+, CD38+, CD45+, CD54+, CD95+, CD150+

відносно здорових осіб [251, 252], що свідчить про високу протипухлинну резистентність організму хворого на МХ стадії T₁. Вплив лікувального фактору на МХ призводить до змін імунних реакцій і дисбалансу в стані клітинної і гуморальної ланок імунітету, що може викликати блокування імунної відповіді. У зв'язку з цим, на наш погляд, важливо знати як веде себе імунна система хворого при прогресуванні пухлинного процесу і як відповідає на лікувальний фактор, в нашому дослідженні це комбінована дія транспупілярної термотерапії і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою [19]. Для вирішування цих питань ми вивчили стан клітинної і гуморальної ланок імунітету, а також рівень експресії маркерів активації лімфоцитів CD7⁺, CD54⁺, CD95⁺ у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів у порівнянні з практично здоровими особами, хворими на МХ стадії T₁ малих розмірів до і після проведеного лікування.

Встановлено, що перебіг пухлинного процесу у хворих на МХ різних стадій обумовлений змінами стану імунної системи, що виражається активацією клітинної і гуморальної ланок імунітету – підвищенням активності Т-лімфоцитів (CD3⁺) в 1,3 рази (p=0,009), Т-хелперів (CD4⁺) – в 1,4 рази (p=0,003), Т-супресорів (CD8⁺) – в 1,7 рази (p=0,001), натуральних кілерів (NK-клітин (CD16⁺)) – в 1,5 рази (p=0,003), імуноглобулінів (Ig M і Ig A) в 1,5 рази (p=0,0001) і 1,2 рази (p=0,009), відповідно, у порівнянні із здоровими особами вже до початку лікування, що свідчить про активну імунну відповідь організму хворого на пухлинні антигени і активацію лімфоцитів периферичної крові.

По мірі розвитку пухлинного процесу зростає активна імунна відповідь на пухлинні антигени, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів, зокрема, зростає рівень експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺ в 5,5 рази, CD54⁺ – в 4,6 рази та FAS-ліганду CD95⁺ – в 4,3 рази, що впливають на процеси продукції цитокінів (CD7⁺) і міжклітинної адгезії (CD7⁺ і CD54⁺) та проапоптичної активності лімфоцитів (FAS-ліганд CD95⁺), які статистично значно вищі, ніж у здорових осіб (p=0,00001 відповідно).

Також встановлено, що після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₃ середніх і

великих розмірів відбувається статистично значиме зниження тільки відносного рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD7⁺ на 2,1 % ($p=0,02$), що свідчить про зниження процесів клітинної адгезії та продукції цитокінів, і у вигляді тенденції до статистичної значущості відносного рівня експресії FAS-ліганду CD95⁺ на 1,3 % ($p=0,06$). Зниження абсолютного значення рівня експресії молекулярного маркера активації лімфоцитів CD7⁺ та абсолютних і відносних значень рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD54⁺, FAS-ліганду CD95⁺ після проведеного лікування статистичної значущості не мали ($p>0,05$).

Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD7⁺, CD54⁺, FAS-ліганду CD95⁺ у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до початку лікування вище ніж у хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів, але статистично значуще відрізняється тільки абсолютний рівень CD7⁺, який вище в 1,5 рази ($p=0,0008$).

У хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів після проведення органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою статистично значуще знижуються абсолютні та відносні рівні FAS-ліганду CD95⁺, який відповідає за процеси апоптозу, в 1,4 рази ($p=0,003$ і $p=0,001$ відповідно) і CD54⁺, який контролює процеси міжклітинної адгезії, – в 1,3 та 1,2 рази ($p=0,03$ і $p=0,001$, відповідно), у порівнянні із хворими на МХ стадії T₁ малих розмірів, які отримували лікування тільки ТТТ за розробленою методикою як монотерапію.

Суттєвих змін з показниками імунітету до і після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів не відбулося, окрім підвищення відносного значення НК-клітин на 4,3% ($p=0,02$). У хворих на МХ, які отримували ФК+БТ, також суттєвих змін показників до і після лікування не сталося, окрім статистично значущого зниження відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8% ($p=0,0001$) та підвищення IgM на 0,2 ($p=0,002$). Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після проведеного лікування відзначено статистично значуще підвищення більшості

показників у хворих на МХ, що отримували комбіновану дію ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою відносно хворих, що лікувались ФК+БТ ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені нами дослідження свідчать про важливу роль імунної системи в розвитку пухлинного процесу і реалізації лікувальної дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою. Дані про стан показників імунної системи у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів до і після лікувальної дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою нами виявлені вперше і можуть бути використані для визначення необхідності проведення імунокоригуючої терапії, доцільність призначення якої слід вирішувати індивідуально.

Для визначення ефективності розробленої методики органозберігаючого лікування МХ стадій T₁₋₄ середніх та великих розмірів комбінованою дією ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 ми оцінювали короткострокові та віддалені результати лікування.

Короткостроковий результат лікування оцінювали за локальним контролем стану пухлини на очному дні після 12 місяців лікування. Було встановлено, що ефективність розробленої методики комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 для органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадії T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 12,0 мм, протяжність основи від <3,0 до >18,0 мм) за позитивним локальним результатом на очному дні складає 96,8 %, в тому числі у вигляді повного регресу пухлини – у 21 (19,1 %), часткового регресу – у 75 (68,2 %), регресу із стабілізацією розмірів пухлини – у 14 (12,7 %) хворих.

Віддалені результати лікування МХ стадій T₁₋₄ середніх та великих розмірів комбінованою дією ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою в залежності від стадії пухлини в різні строки спостереження оцінювались за локальним результатом та даними про виживаність хворих.

Проведений аналіз показав, що тільки 12 місяців лікування отримували 121 хворий, при цьому 9 з них померли від метастатичного процесу в печінку, серед цих пацієнтів МХ була в стадії T₂ у 4, T₃ – у 3 і T₄ – у 2, слід відмітити, що пухлина при цьому була в стані рубцювання у 2 пацієнтів, часткової регресії зі стабілізацією пухлинного процесу – у 3 і мала продовжений ріст – у 4. Два роки отримували лікування 63 хворих, з яких померли від метастазів у печінку 2 хворих на МХ стадії

T₂ з частковою регресією пухлини на очному дні і 1 хворий на МХ стадії T₃ має часткову регресію пухлини і живий при наявності метастазу, з приводу чого отримує лікування у загальних онкологів. Після лікування спостерігаються 3 роки 47 пацієнтів, серед яких померли від метастазів 4 пацієнти з МХ стадії T₃, при цьому один з них мав метастатичний процес в легенях з позитивним локальним результатом на очному дні у вигляді рубцювання пухлини. Слід відмітити, що при терміні спостереження 3 роки живуть з метастазом в печінку двоє хворих на МХ стадії T₂ в стані рубцювання пухлини на очному дні. Чотири роки після лікування спостерігається 16 пацієнтів, з яких помер від метастазів один хворий на МХ стадії T₃ при частковому регресі пухлини і стабілізації її стану. Звертає на себе увагу те, що серед 36 хворих, що спостерігаються більше 5 років після лікування живи і мають метастази в печінку двоє хворих на МХ стадії T₂, у яких око було видалене у зв'язку з продовженим ростом пухлини. Хворі лікуються у загального онколога і проходять контрольні огляди в інституті.

Встановлено, що з 283 хворих на МХ стадій T₁₋₃, які отримували органозберігаюче лікування у вигляді комбінованої дії ТТТ та БТ стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою, на момент проведення аналізу живи 256 (90,45 %) хворих, померли – 16 (5,65 %) і про 11 (4,0 %) хворих дані відсутні.

Проведені нами дослідження показали, що ефективність органозберігаючого лікування МХ стадій T₁₋₄ комбінованою дією ТТТ і БТ стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою складає 90,45 %, що співпадає з даними інших авторів про ефективність брахітерапії з використанням інших радіоактивних ізотопів, таких як рутеній-106, йод-125 [34, 43, 104, 173, 225]. Показник смертності від метастазів, в основному в печінку – у 15 хворих з 16, що склав 5,65 % також не перевищує відомих світових даних [42, 62, 103, 195, 258].

Отримана нами висока ефективність розробленої методики комбінованої дії ТТТ і БТ стронцій-90/ітрій-90 МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів дозволяє розширити показання до органозберігаючого лікування не тільки МХ середніх розмірів стадії T₁ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-9,0 мм), стадії T₂ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-15,0 мм) та стадії T₃ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр –

15,1-18,0 мм), а й МХ великих розмірів стадії T₂₋₄ (вистояння – 6,1-9,0 мм, діаметр – 15,1- >18,0 мм).

Незалежно від того, в якій стадії знаходиться пухлина, у пацієнта може розвинути метастатичний процес, що впливає на життєвий прогноз. Частота метастазів, переважно в печінку, практично однакова як при МХ в стадії T1 малих розмірів (5,7 %) [25-27], так і при МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (5,65 %) [14]. Проведений нами аналіз як короткострокових, так і віддалених результатів запропонованого лікування МХ показав також, що отримання локального позитивного результату на очному дні у вигляді повного або часткового рубцювання пухлини, не гарантує припинення розвитку пухлинного процесу в організмі хворого, що може сприяти погіршенню його виживаності. Тому основні наукові дослідження захворювання на МХ повинні бути направлені не тільки на розробку найбільш ефективних методів її лікування, а й на запобігання розвитку метастатичної хвороби і її лікування, що буде сприяти підвищенню показників виживаності пацієнтів і якості їх життя.

ВИСНОВКИ

1. Враховуючи те, що МХ є дуже злоякісною пухлиною, яка здатна до розвитку метастатичного процесу, що призводить до загибелі хворого, тенденцію до зросту захворюваності і ураження осіб молодого працездатного віку, проблема вивчення особливостей перебігу і розробки нових ефективних методик і методів лікування МХ в залежності від стадії пухлинного процесу визначає її актуальність, медичну і соціальну значимість.

2. МХ стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів вражають однаково часто як жінок (55,8 %), так і чоловіків (44,2 %) працездатного віку (середній вік 54,2 (12,4) років), є переважно нерівномірно пігментовані (46,6 %) і слабкопігментовані (36,8 %), та локалізуються парамакулярно і периферично (88,3 %).

3. Серед меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів при продовжаному рості пухлини більшість була змішаної (93,3 %) з перевагою епітеліоїдноклітинної будови, слабкопігментовані (60,0 %) та безпігментні (20,0 %) і мали інвазію до склери, епісклери (40,0 %) та екстрабульбарний ріст (60,0 %), серед яких у 5 він не був виявлений клінічно (55,6 %).

4. Гістоморфологічно лікувальний патоморфоз після комбінованої дії ГТТ і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою має різний ступінь вираженості від I до III і проявляється в тканині меланоми хоріоїдеї наявністю ділянок некробіозу, некрозу та некробіозу, некрозу на фоні склерозу-гіалінозу, склерозу, що поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

5. Ультраструктурно прояви лікувального патоморфозу виявляються у вигляді некротичних змін в стромі пухлини – фібриноїдний некроз колагенових фібрил, некроз меланоцитів, наявність великих макрофагів з конгломератами ядер, заповнених меланіновими гранулами, просвітлення цитоплазми та каріоплазми із зменшеною кількістю хромосом в ядерці, відсутність плазмолемі клітин та їх органел, що є проявами безпосередньої дії брахітерапії на пухлину.

6. Перебіг пухлинного процесу у хворих на МХ різних стадій обумовлений змінами стану імунної системи, що виражається активацією клітинної і гуморальної ланок імунітету – підвищенням активності Т-лімфоцитів (CD3⁺) в 1,3 рази (p=0,009),

Т-хелперів ($CD4^+$) – в 1,4 рази ($p=0,003$), Т-супресорів ($CD8^+$) – в 1,7 рази ($p=0,001$), співвідношення $CD4^+/CD8^+$ – на 2,2 ($p=0,0000$), фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) – в 1,5 рази ($p=0,0001$), натуральних кілерів (NK-клітин ($CD16^+$)) – в 1,5 рази ($p=0,003$), імуноглобулінів (Ig M і Ig A) в 1,5 рази ($p=0,0001$) і 1,2 рази ($p=0,009$), відповідно, у порівнянні із здоровими особами вже до початку лікування, що свідчить про активну імунну відповідь організму хворого на пухлинні антигени і активацію лімфоцитів периферичної крові.

7. По мірі розвитку пухлинного процесу зростає активна імунна відповідь на пухлинні антигени, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів, зокрема, зростає рівень експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові $CD7^+$ в 5,5 рази, $CD54^+$ – в 4,6 рази та FAS-ліганду $CD95^+$ – в 4,3 рази, що впливають на процеси продукції цитокінів ($CD7^+$) і міжклітинної адгезії ($CD7^+$ і $CD54^+$) та проапоптичної активності лімфоцитів (FAS-ліганд $CD95^+$), які статистично значно вищі, ніж у здорових осіб ($p=0,00001$ відповідно).

8. Після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою у хворих на меланому хоріоїдеї T_{1-3} середніх і великих розмірів відбувається статистично значиме зниження тільки відносного рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові $CD7^+$ на 2,1 % ($p=0,02$), що свідчить про зниження процесів клітинної адгезії та продукції цитокінів, і у вигляді тенденції до статистичної значущості відносного рівня експресії FAS-ліганду $CD95^+$ на 1,3 % ($p=0,06$). Зниження абсолютного значення рівня експресії молекулярного маркера активації лімфоцитів $CD7^+$ та абсолютних і відносних значень рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів $CD54^+$, FAS-ліганду $CD95^+$ після проведеного лікування статистичної значущості не мали ($p>0,05$).

9. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів $CD7^+$, $CD54^+$, FAS-ліганду $CD95^+$ у хворих на МХ стадій T_{1-3} середніх і великих розмірів до початку лікування вище ніж у хворих на МХ стадії T_1 малих розмірів, але статистично значуще відрізняється тільки абсолютний рівень $CD7^+$, який вище в 1,5 рази ($p=0,0008$).

10. Після проведення органозберігаючого лікування у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів комбінованою дією ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою статистично значуще знижуються абсолютні та відносні рівні FAS-ліганду CD95⁺, що відповідає за процеси апоптозу, в 1,4 рази (p=0,003 і p=0,001, відповідно) і CD54⁺, який контролює процеси міжклітинної адгезії, – в 1,3 та 1,2 рази (p=0,03 і p=0,001, відповідно), у порівнянні із хворими на МХ стадії T₁ малих розмірів, які отримували лікування тільки ТТТ за розробленою методикою як монотерапію.

11. Вперше встановлено, що у хворих на МХ стадій T₁₋₃ середніх та великих розмірів після проведення органозберігаючого лікування комбінованою дією ТТТ і БТ Sr90/Y90 за розробленою методикою у порівнянні із хворими на МХ стадії T₁ малих розмірів, які отримували лікування тільки ТТТ за розробленою методикою як монотерапію, статистично значуще знижуються абсолютні рівні FAS-ліганду CD95⁺, який відповідає за процеси апоптозу, в 1,4 та 1,3 рази (p=0,003 і p=0,001 відповідно) і CD54⁺, який контролює процеси міжклітинної адгезії, – в 1,3 та 1,2 рази (p=0,03 і p=0,001, відповідно).

12. У хворих на меланому хоріоїдеї стадій T₁₋₃ середніх і великих розмірів до і після комбінованої дії ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою суттєвих змін показників імунітету не відбулося, окрім підвищення відносного значення натуральних кілерів (НК-клітин) на 4,3 % (p=0,02). У хворих на МХ, які отримували ФК+БТ, також суттєвих змін показників до і після лікування не сталося, окрім статистично значущого зниження відносного значення фагоцитарної активності нейтрофілів на 15,8% (p=0,0001) та підвищення IgM на 0,2 (p=0,002). Разом з тим, при порівнянні показників в обох групах після проведеного лікування відзначено статистично значуще підвищення більшості показників у хворих на МХ, що отримували комбіновану дію ТТТ і БТ Sr-90/Y-90 за розробленою методикою відносно хворих, що лікувались ФК+БТ (p<0,05).

13. Розроблена технологія органозберігаючого лікування МХ комбінацією ТТТ і брахітерапією з радіонуклідами стронцій-90/ітрій-90 дозволяє розширити показання до органозберігаючого лікування МХ не тільки середніх розмірів стадії T₁

(вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 3,1-9,0 мм), стадії T₂ (вистояння – 3,1-9,0 мм, діаметр – 3,1-15,0 мм) та стадії T₃ (вистояння – 3,1-6,0 мм, діаметр – 15,1-18,0 мм), а й МХ великих розмірів стадії T₂₋₄ (вистояння – 6,1-9,0 мм, діаметр – 12,1- >18,0 мм).

14. Ефективність розробленої методики комбінованої дії ТТТ і БТ Sr90/Y90 для органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій T₁₋₄ середніх і великих розмірів (проміненція від 3,1 до 15,0 мм, протяжність основи від 3,0 до 18,0 мм) через 1 рік спостереження після початку лікування – 96,8 %, в тому числі у вигляді повного регресу – у 21 (19,1 %), часткового регресу – у 75 (68,2 %), регресу зі стабілізацією розмірів пухлини – у 14 (12,7 %) хворих та виживаністю хворих 90,45 % при спостереженні більше 5 років.

Список використаних джерел

1. Аніна ЄІ, Левтюх ВІ. Офтальмологічна допомога населенню України. Хірургічне та медикаментозне відновлення зору. XII офтальмол. симпозиум: тез. Доп. Чернівці. 2001:8.
2. Ванечкин ОА., Бушуева ММ., Дегтяренко ТВ., Усов МІ. Методичні рекомендації. Прискорена первинна оцінка імунологічного статусу людини. Одеса.1990:22.
3. Величко ЛМ. Імунопатогенетичні механізми прогресування пухлинного процесу при увеальній меланомі та їх корекція в процесі органозберігаючого лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.00.18 «Офтальмологія». Одеса. 2018:268.
4. Віт ВВ, Полякова СІ, Цуканова ІВ. Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії. *Архів офтальмології України*. 2019;7(2):17–21. doi: [10.22141/2309-8147.7.2.2019.169683](https://doi.org/10.22141/2309-8147.7.2.2019.169683).
5. Віт ВВ, Молчанюк НІ, Полякова СІ, Цуканова ІВ. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії за розробленою методикою. *Офтальмологічний журнал*. 2019;6:56–63.
6. Віт ВВ, Полякова СІ, Цуканова ІВ. Гістоморфологічні особливості меланом хоріоїдеї після декількох курсів діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії за розробленою методикою (невдалі випадки). *Архів офтальмології України*. 2020;8(2):15–20. doi: [10.22141/2309-8147.8.2.2020.209915](https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.2.2020.209915).
7. Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорна ВА, Крячок ІА. Діагностична імуноцитохімія пухлин. Київ: «Моріон». 2003:6-15.
8. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики. Навчальний посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» Полтава. 2017. 113.
9. Друмлі Д, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Цуканова І, Богданова О. Стан клітинного та гуморального імунітету хворих на меланому хоріоїдеї після

проведення лікування з застосуванням світлової енергії з брахітерапією Sr90/Y90 (фотокоагуляція+брахітерапія, транспупілярна термотерапія + брахітерапія). Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2025;(1):34-40.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202513440>

10. Друмi Д, Цуканова І, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Богданова О. Рiвень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій до і після органозберігаючого лікування. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2025;(3):31-4.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202533134>

11. Друмi Д. Стан імунної системи у хворих на меланому хоріоїдеї на різних стадіях захворювання. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2024;(6):27-32.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202462732>

12. Друмi ДА, Полякова СІ, Малецький АП, Чеботарьов Є, Артемов ОВ. Клінічна характеристика меланом хоріоїдеї стадій Т1-Т4 середніх і великих розмірів в Україні. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2025;(4):35-40.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202543540>

13. Друмi ДА, Полякова СІ. Короткострокова ефективність органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій Т1-4 середніх і великих розмірів в Україні за локальним контролем пухлини на очному дні. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2025;(5):53-7.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202555357>

14. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СІ, Молчанюк НІ. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418.

15. Малецький АП, Віт ВВ, Ванечкін АА. Особливості імунного статусу хворих з увеальною меланою в процесі проведення органозберігаючого лікування. *Офтальмологічний журнал*. 1989;6:341–346.

16. Малецький А. П. Ефективність органозберігаючого лікування хворих увеальною меланою залежно від клініко-морфологічних характеристик пухлини

та протипухлинної резистентності організму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.18 «Очні хвороби». Одеса. 2001:32.

17. Пасечнікова НВ, Науменко ВО, Полякова СІ, Цуканова ІВ, винахідники; ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", власник патенту. СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЇ Т1. Патент України UA102890. 25.11.2015.

18. Пасечнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов Є.П., Цуканова І.В., Друмі Д.А., автори. Науковий твір «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцій-90/ітрій-90». Авторське право на твір №135100. 15.04.2025.

19. Полякова СІ, Цуканова ІВ. Транспупілярна термотерапія в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії Т₁ малих розмірів. Матер. Наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Філатовські читання – 2019». 23-24 травня 2019. Одеса, Україна; 172-173.

20. Салех Раїф А. Х. Підвищення ефективності різних видів органозберігаючого лікування хворих на увеальну меланому на основі врахування прогностичного значення клініко-морфологічних ознак і показників виживання: автореф. На здобуття наук. ступеня канд.. мед. наук: спец. 14.01.18 «Очні хвороби». Одеса. 2003:17.

21. Терентьєва ЛС. Результати лазеркоагуляції внутрішньоочних пухлин. Офтальмологічний журнал. 1969;3:171–176.

22. Терентьєва ЛС. Віддалені результати фотокоагуляції меланобластом хоріоїдеї. Офтальмологічний журнал. 1971;8:563–568.

23. Терентьєва ЛС, Котова ВА, Шамбра ВВ. Залежність радіочутливості увеальних меланом від параметрів пухлини та умов опромінення. Офтальмологічний журнал. 1993;1:5–7.

24. Терентьєва ЛС, Віт ВВ, Шамбра ВВ. Віддалені результати комбінованого органозберігаючого лікування увеальних меланом. Офтальмологічний журнал. 1995;5–6:294–297.

25. Цуканова ІВ, Полякова СІ. Ефективність розробленої методики транспупілярної термотерапії в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів. У: Матеріали XIV з'їзду офтальмологів України з міжнародною участю; 2018 трав 23–25; Одеса, Україна. С. 203.
26. Цуканова ІВ. Віддалені результати лікування меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів за розробленою методикою транспупілярної термотерапії. У: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції офтальмологів, присвяченої 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України; 2018 вер 12–13; Вінниця, Україна. С. 155–157.
27. Цуканова ІВ, Полякова СІ, Науменко ВО, Пасечнікова НВ. Ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів. Офтальмологічний журнал. 2019;3:36-40. DOI: [10.31288/oftalmolzh201933640](https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201933640).
28. Цуканова ІВ, Полякова СІ. Транспупілярна термотерапія в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів. У: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2019»; 2019 трав 23–24; Одеса, Україна. С. 172–173..
29. Цуканова ІВ. Ефективність модифікованої методики транспупілярної термотерапії в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії Т1N0M0 [автореферат дисертації кандидата медичних наук]. Одеса; 2021. 20 с..
30. Aaberg TM Jr, Bergstrom CS, Hickner ZJ, Lynn MJ. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. Br J Ophthalmol. 2008 Jun;92(6):741-6. doi: 10.1136/bjo.2007.132951.
31. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH, Arians N, Bostel T, Debus J, Hauswald H. Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. Radiat Oncol. 2018 Aug 2;13(1):140. doi: 10.1186/s13014-018-1088-9.
32. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). Ocul Oncol Pathol. 2018

Apr;4(3):145-151. doi: 10.1159/000480640. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29765944; PMCID: PMC5939716.

33. Augsburger JJ, Mullen D, Kleinedam M. Planned combined I-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope laser therapy for choroidal malignant melanoma. *Ophthalmic Surg.* 1993 Feb;24(2):76-81. PMID: 8446358.

34. Augsburger JJ, Goel SD. Visual function following enucleation or episcleral plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1994 Jun;112(6):786-9. doi: 10.1001/archophth.1994.01090180084039.

35. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:54-59; discussion 59-60.

36. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):119-27. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.023. Epub 2009 Apr 17. PMID: 19375060.

37. Avery RB, Diener-West M, Reynolds SM, Grossniklaus HE, Green WR, Albert DM. Histopathologic characteristics of choroidal melanoma in eyes enucleated after iodine 125 brachytherapy in the collaborative ocular melanoma study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(2):207-12. DOI:10.1001/archophthalmol.2007.50. PMID:18268211

38. Bartlema YM, Oosterhuis JA, Journée-De Korver JG, Tjho-Heslinga RE, Keunen JE. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol.* 2003 Nov;87(11):1370-3. doi: 10.1136/bjo.87.11.1370. PMID: 14609837; PMCID: PMC1771877.

39. Bechrakis NE, Höcht S, Martus P, Kreusel KM, Heese J, Foerster MH. Endoresektion von grossen uvealen Melanomen nach Protonenbestrahlung [Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas]. *Ophthalmologe.* 2004 Apr;101(4):370-6. German. doi: 10.1007/s00347-003-0911-2. PMID: 15067418.

40. Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin.* 2006 Winter;46(1):95-107. doi: 10.1097/01.iio.0000195856.31324.00. PMID: 16365558.

41. Bechrakis NE, Petousis V, Krause L, Wachtlin J, Willerding G, Foerster MH.

Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten beim Aderhautmelanom [Surgical treatment modalities in uveal melanomas]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2009 Nov;226(11):921-6. German. doi: 10.1055/s-0028-1109458. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19757356.

42. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, Foerster MH. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol.* 2010 Apr;94(4):460-6. doi: 10.1136/bjo.2009.162487. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19965818.

43. Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin.* 2006 Winter;46(1):151-66. doi: 10.1097/01.iio.0000195852.08453.de. PMID: 16365561.

44. Bellocq D, Roy P, Kodjikian L, Mathis T, Nguyen AM, Herault J, Rivoire M, Négrier S, Thariat J, Grange JD. 20-year assessment of metastatic latency and subsequent time to death after proton therapy for uveal melanomas. *Melanoma Res.* 2020 Jun;30(3):272-278. doi: 10.1097/CMR.0000000000000519. PMID: 30320630.

45. Bensoussan E, Thariat J, Maschi C, Delas J, Schouver ED, Hérault J, Baillif S, Caujolle JP. Outcomes After Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Patients. *Am J Ophthalmol.* 2016 May;165:78-87. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.027. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26940166.

46. Bergman L, Nilsson B, Lundell G, Lundell M, Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology.* 2005 May;112(5):834-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.038. PMID: 15878063.

47. Biswas J, Agarwal M, Krishnakumar S, Shanmugam MP. Uveal melanoma: Finland v India. *Br J Ophthalmol.* 2002 Oct;86(10):1193. doi: 10.1136/bjo.86.10.1193. PMID: 12234912; PMCID: PMC1771320.

48. Biswas J, Kabra S, Krishnakumar S, Shanmugam MP. Clinical and histopathological characteristics of uveal melanoma in Asian Indians. A study of 103 patients. *Indian J Ophthalmol.* 2004 Mar;52(1):41-4. PMID: 15132378.

49. Biswas J, Kabra S, Krishnakumar S, Shanmugam MP. Clinical and histopathological characteristics of uveal melanoma in Asian Indians. A study of 103 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2004 Mar;52(1):41-4. PMID: 15132378.
50. Blasi MA, Laguardia M, Tagliaferri L, Scupola A, Villano A, Caputo CG, Pagliara MM. BRACHYTHERAPY ALONE OR WITH NEOADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY FOR AMELANOTIC CHOROIDAL MELANOMA: Functional Outcomes and Local Tumor Control. *Retina*. 2016 Nov;36(11):2205-2212. doi: 10.1097/IAE.0000000000001048. PMID: 27124879.
51. Boldt HC, Melia BM, Liu JC, Reynolds SM; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. I-125 brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic abnormalities: the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 30. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):106-115.e1. doi: 10.1016/j.optha.2008.10.013. PMID: 19118701; PMCID: PMC3202984.
52. Browning DJ, Antoszyk AN. Retinal tear and detachment after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):729-30. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02111-6. PMID: 12719094.
53. Burgess SE, Chang S, Svitra P, Driller J, Lizzi FL, Coleman DJ. Effect of hyperthermia on experimental choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1985 Nov;69(11):854-60. doi: 10.1136/bjo.69.11.854. PMID: 4063252; PMCID: PMC1040759.
54. Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Dec 1;39(5):989-96. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00494-x. PMID: 9392536.
55. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1664-78. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g. PMID: 9781962.
56. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jul;97(7):804-11. doi:

- 10.1136/bjophthalmol-2012-302490. Epub 2013 May 3. PMID: 23645818; PMCID: PMC3686322.
57. Char DH, Bove R, Phillips TL. Laser and proton radiation to reduce uveal melanoma-associated exudative retinal detachments. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003;101:53-6; discussion 56-7. PMID: 14971563; PMCID: PMC1358974.
58. Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J. Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy. *Br J Ophthalmol.* 1996 Feb;80(2):117-24. doi: 10.1136/bjo.80.2.117. PMID: 8814740; PMCID: PMC505401.
59. Char DH, Kroll SM, Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997;95:171-87; discussion 187-91. PMID: 9440169; PMCID: PMC1298357.
60. Char DH, Kroll SM, Castro J. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jan;125(1):81-9. doi: 10.1016/s0002-9394(99)80238-4. PMID: 9437317..
61. Chojniak MM, Chojniak R, Nishimoto IN, Allemann N, Erwenne CM. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011 Dec;249(12):1859-65. doi: 10.1007/s00417-011-1733-6. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21713533.
62. Coleman K, Baak JP, Van Diest P, Mullaney J, Farrell M, Fenton M. Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. *Br J Ophthalmol.* 1993 Nov;77(11):688-92. doi: 10.1136/bjo.77.11.688. PMID: 8280680; PMCID: PMC504624..
63. 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):1684-93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684. PMID: 17159027.
64. Connolly BP, Regillo CD, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA, Moran H. The histopathologic effects of transpupillary thermotherapy in human eyes. *Ophthalmology.* 2003 Feb;110(2):415-20. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01561-0. PMID: 12578790.

65. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jun;124(6):838-43. doi: 10.1001/archophth.124.6.838. PMID: 16769837.
66. Currie ZI, Rennie IG, Talbot JF. Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. *Retina*. 2000;20(6):620-6. doi: 10.1097/00006982-200011000-00006. PMID: 11131415..
67. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, Castro JR, Petti PL, Meecham WJ, Kroll S, Blakely EA. Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Dec 1;39(5):997-1010. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00557-9. PMID: 9392537.
68. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1998 Mar;82(3):213-8. doi: 10.1136/bjo.82.3.213. PMID: 9602614; PMCID: PMC1722501.
69. Damato, B.. Endoresectiopn of uveal melanoma without radiotherapy. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2017.02343>
70. Damato B, Jones AG. Uveal melanoma: resection techniques. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Mar;18(1):119-28, ix. doi: 10.1016/j.ohc.2004.08.010. PMID: 15763197.
71. Damato B, Kacpersek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Aug 1;62(5):1405-11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.016. PMID: 16029800.
72. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Local tumor control after ¹⁰⁶Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1;63(2):385-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.017. PMID: 15913907.
73. Damato B, Patel I, Campbell IR, Mayles HM, Errington RD. Visual acuity after Ruthenium(¹⁰⁶) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1;63(2):392-400. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.059. PMID: 15990248.
74. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006 Apr;6(4):493-506. doi: 10.1586/14737140.6.4.493. PMID: 16613538.

75. Damato B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin*. 2006 Winter;46(1):81-93. doi: 10.1097/01.iio.0000195862.71558.c8. PMID: 16365557.
76. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res*. 2010 Dec 15;16(24):6083-92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2076. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20975103.
77. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012 Sep;26(9):1157-72. doi: 10.1038/eye.2012.126. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22744385; PMCID: PMC3443832.
78. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1582-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22503229.
79. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, Meyer A, Nauraye C, Mazal A, Mammar H, Garcia P, D'Hermies F, Frau E, Plancher C, Asselain B, Schlienger P, Mazon JJ, Desjardins L. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):780-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.020. Epub 2006 May 2. PMID: 16647221.
80. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater JR, Tardio DJ. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. *Br J Ophthalmol*. 1994 Feb;78(2):109-14. doi: 10.1136/bjo.78.2.109. PMID: 8123617; PMCID: PMC504711.
81. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater JR, Brady LW. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity and survival outcome. *Arch Ophthalmol*. 1996 Nov;114(11):1357-65. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140557006. PMID: 8906026.
82. De Potter P, Levecq L. Thermo-thérapie transpupillaire dans le traitement du mélanome de la choroïde [Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroid melanoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Nov;24(9):937-43. French. PMID: 11912837.

83. De Potter P. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for treatment for choroidal melanoma
84. De Potter P. Traitement du mélanome intraoculaire: nouveaux concepts [Treatment of intraocular melanoma: new concepts]. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2003;158(1-2):103-11; discussion 111-2. French. PMID: 12852096.
85. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Dendale R, Delacroix S, Nauraye C, Estève M, Plancher C, Asselain B. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res.* 2006;38(5):255-60. doi: 10.1159/000094834. Epub 2006 Jul 28. PMID: 16888407.
86. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, Delacroix S, Sastre X, Plancher C, Asselain B. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:41-57. doi: 10.1159/000328257. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22042012.
87. Davidorf J, Davidorf F. Treatment of iris melanoma with photodynamic therapy. *Ophthalmic Surg.* 1992 Aug;23(8):522-7. PMID: 1387201.
88. Diaz CE, Capone A Jr, Grossniklaus HE. Clinicopathologic findings in recurrent choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy. *Ophthalmology.* 1998 Aug;105(8):1419-24. doi: 10.1016/S0161-6420(98)98022-8. PMID: 9709752.
89. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol.* 1992 Feb;110(2):245-50. doi: 10.1001/archophth.1992.01080140101036. PMID: 1531290.
90. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001 Jul;119(7):969-82. doi: 10.1001/archophth.119.7.969. PMID: 11448319.
91. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson

- DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005 Dec;123(12):1639-43. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639. PMID: 16344433.
92. Donaldson MJ, Lim L, Harper CA, Mackenzie J, G Campbell W. Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Oct;33(5):548-9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.01083.x. PMID: 16181294.
93. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res*. 1978 Aug;38(8):2628-35. PMID: 667856.
94. DrumiDA, PolyakovaSI, ArtyomovOV, LytvynenkoMV, VinnerNV, ChebotarovaSO, YavorskyBI, LarsonLN. Clinical and histomorphological characteristics of medium and large-sized uveal melanoma stages T1–3 after failure of organ-preserving treatment. *Experimental and Clinical Medicine*. 2025;94(3):63-73. <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.dpa>
95. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, Georg D, Zehetmayer M, Poetter R. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):199-205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.035. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20675066.
96. Edge, S.B., Compton, C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17, 1471–1474 (2010). <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.
97. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1988 Jan-Feb;32(4):239-51. doi: 10.1016/0039-6257(88)90173-7. PMID: 3279559.
98. Egan KM, Ryan LM, Gragoudas ES. Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-

- dependent covariates. *Arch Ophthalmol.* 1998 Mar;116(3):366-70. doi: 10.1001/archophth.116.3.366. PMID: 9514491.
99. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol.* 2002 Mar;86(3):333-8. doi: 10.1136/bjo.86.3.333. PMID: 11864894; PMCID: PMC1771030.
100. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Al-Dahmash S, De Luca MC, Bianciotto CG, Shields CL, Ganguly A. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Aug 23;54(8):5721-9. doi: 10.1167/iovs.13-12195. PMID: 23821189.
101. Favilla I, Barry WR, Gosbell A, Ellims P, Burgess F. Phototherapy of posterior uveal melanomas. *Br J Ophthalmol.* 1991 Dec;75(12):718-21. doi: 10.1136/bjo.75.12.718. PMID: 1768659; PMCID: PMC1042549.
102. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, Gezgin G, van der Velden PA, Jager MJ, Kozak KN, Harbour JW. PRAME as an Independent Biomarker for Metastasis in Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Mar 1;22(5):1234-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2071. PMID: 26933176; PMCID: PMC4780366.
103. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1997 Nov-Dec;42(3):215-32. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00088-x. PMID: 9406368.
104. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Dec 1;54(5):1438-45. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03751-3. PMID: 12459367.
105. Finger PT, Chin KJ, Duvall G; Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated patients. *Ophthalmology.* 2009 Apr;116(4):790-6, 796.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.12.027. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19243829.
106. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol.* 2005 Jun;89(6):730-8. doi: 10.1136/bjo.2004.052159. PMID: 15923510; PMCID: PMC1772675.

107. Forte R, Cennamo G. La thermothérapie transpupillaire des mélanomes choroïdiens [Transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas]. *J Fr Ophtalmol*. 2008 Mar;31(3):279-81. French. doi: 10.1016/s0181-5512(08)74805-8. PMID: 18404121.
108. Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kacperek A, Restori M, Kongerud J, Sheen M. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1997 Sep;81(9):748-54. doi: 10.1136/bjo.81.9.748. PMID: 9422926; PMCID: PMC1722306.
109. Foti PV, Longo A, Reibaldi M, Russo A, Privitera G, Spatola C, et al. Uveal melanoma: quantitative evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the response assessment after proton-beam
110. 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):280-5. PMID: 19637505.
111. Furdova A, Slezak P, Chorvath M, Waczulikova I, Sramka M, Kralik G. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma. *Neoplasma*. 2010;57(4):377-81. PMID: 20429631.
112. Fuss M, Loredó LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15;49(4):1053-9. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01430-9. PMID: 11240247.
113. Fuisting BH, Feucht M, Richard G; Transpupillary Thermotherapy (TTT) of Malignant Choroidal Melanoma - Follow Up After 15 Months . *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003;44(13):4974.
114. Fuisting BH, Feucht M, Richard G; Long-term follow up of 50 patients treated with transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma . *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45(13):4630.
115. Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch*

Clin Exp Ophthalmol. 2007 May;245(5):657-63. doi: 10.1007/s00417-006-0477-1. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17119996.

116. García-Arumí J, Sararols L, Martinez V, Corcostegui B. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. *Retina*. 2001;21(5):445-52. doi: 10.1097/00006982-200110000-00005.

117. Graell X, Caminal JM, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pujol O, Roca G, Arruga J. Distribución por edades del melanoma de úvea y su relación con la supervivencia [Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007 Jun;82(6):343-7. Spanish. doi: 10.4321/s0365-66912007000600005. PMID: 17573643.

118. Gragoudas ES, Egan KM. Uveal melanoma: a rare malignancy. *Ophthalmology*. 2000 Aug;107(8):1441-2. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00288-8. PMID: 10919884.

119. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:43-8; discussion 48-9. PMID: 12545676; PMCID: PMC1358945.

120. Godfrey DG, Waldron RG, Capone A Jr. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jul;128(1):88-93. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00063-x. PMID: 10482099.

121. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999 Feb;117(2):170-7. doi: 10.1001/archopht.117.2.170. PMID: 10037560.

122. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol*. 1999 May;127(5):579-89. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00445-0. PMID: 10334352.

123. Gündüz K, Bechrakis NE. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jul;17(3):210-6. doi: 10.4103/0974-9233.65494. PMID: 20844676; PMCID: PMC2934712.

124. Hadden PW. Uveal melanoma: the good and the bad. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Apr;36(3):203. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01731.x. PMID: 18412585.

125. Hadden PW, Hiscott PS, Damato BE. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):154-60. doi: 10.1016/j.optha.2003.05.007. PMID: 14711728.
126. Hamza HS, Elhousseiny AM. Choroidal Melanoma Resection. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;25(2):65-70. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_73_18. PMID: 30122851; PMCID: PMC6071344.
127. Harbour JW, Ahmad S, El-Bash M. Rate of resolution of exudative retinal detachment after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Nov;120(11):1463-9. doi: 10.1001/archopht.120.11.1463. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2003 Feb;121(2):297. PMID: 12427058.
128. Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, Gordon ME. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2207-14; discussion 2215. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00858-3. PMID: 14597531.
129. Hawkins BS; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):936-51. doi: 10.1016/j.ajo.2004.07.006. PMID: 15629284.
130. Heindl LM, Lotter M, Strnad V, Sauer R, Naumann GO, Knorr HL. Hochdosisbrachytherapie des malignen Aderhaut- und Ziliarkörpermelanoms mit ¹⁰⁶Ruthenium. Eine klinisch-pathologische Studie [High-dose ¹⁰⁶Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinico-pathologic study]. *Ophthalmologie*. 2007 Feb;104(2):149-57. German. doi: 10.1007/s00347-006-1451-3. PMID: 17123048.
131. Henderson MA, Shirazi H, Lo SS, Mendonca MS, Fakiris AJ, Witt TC, Worth RM, Timmerman RD. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2006 Aug;5(4):411-9. doi: 10.1177/153303460600500409. PMID: 16866571.
132. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in beta-radiation of posterior

- choroidal melanomas with 106Ru plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1360-6. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02763-8. PMID: 11955750.
133. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, Schneider S, Finger PT. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol.* 2005 Oct;140(4):612-7. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.034. PMID: 16226513.
134. Ibarra MS, Hsu J, Mirza N, Wu IH, Ying GS, Mainster MA, Tolentino MJ. Retinal temperature increase during transpupillary thermotherapy: effects of pigmentation, subretinal blood, and choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Oct;45(10):3678-82. doi: 10.1167/iovs.04-0436. PMID: 15452076.
135. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000? *Acta Ophthalmol Scand.* 2004 Oct;82(5):509-16. doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00329.x. PMID: 15453845.
136. Isager P, Østerlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, Storm HH. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005 Aug;12(4):223-32. doi: 10.1080/09286580591000836. PMID: 16033743.
137. Isola V, Spinelli G, Misefari W. Transpupillary retinopexy of chorioretinal lesions predisposing to retinal detachment with the use of diode (810 nm) microlaser. *Retina.* 2001;21(5):453-9. doi: 10.1097/00006982-200110000-00006. PMID: 11642373.
138. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, Diddie KR, Engstrom RE Jr, Finger PT, Hovland KR, Joffe L, Olsen KR, Wells CG; Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS 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.* 2002 Dec;109(12):2197-206. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01277-0. Erratum in: *Ophthalmology.* 2004 Aug;111(8):1514. PMID: 12466159.
139. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, Carvajal RD, Belfort RN, Jia R, Shields JA, Damato BE. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Apr 9;6(1):24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Jan 17;8(1):4. doi: 10.1038/s41572-022-00339-9. PMID: 32273508.

140. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, van Best JA, Fakkkel J. Xenon arch photocoagulator used for transpupillary hyperthermia. *Doc Ophthalmol.* 1991;78(3-4):183-7. doi: 10.1007/BF00165679. PMID: 1790739.
141. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke-Kemme HM, de Wolff-Rouendaal D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol.* 1992;82(3):185-91. doi: 10.1007/BF00160764. PMID: 1303853.
142. Journée-De Korver, J.G., Oosterhuis, J.A., Kakebeeke-Kemme, H.M. et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol.* 1992;82(185–191). <https://doi.org/10.1007/BF00160764>
143. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, Vrensen GF. Light and electron microscopic findings on experimental melanomas after hyperthermia at 50 degrees C. *Melanoma Res.* 1995 Dec;5(6):393-402. doi: 10.1097/00008390-199512000-00002. PMID: 8589613.
144. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D, Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol.* 1997 Mar;81(3):234-9. doi: 10.1136/bjo.81.3.234. PMID: 9135389; PMCID: PMC1722129.
145. Journée-de Korver JG, Keunen JE. Thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002 May;21(3):303-17. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00005-8. PMID: 12052386.
146. Journée-de Korver HG, Midená E, Singh AD. Infrared thermotherapy: from laboratory to clinic. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005 Mar;18(1):99-110, viii-ix. doi: 10.1016/j.ohc.2004.08.008. PMID: 15763195.
147. Jousseaume AM, Wong D. Egress of large quantities of heavy liquids from exposed choroid: a route for possible tumor dissemination via vortex veins in endoresection of choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Feb;253(2):177-8. doi: 10.1007/s00417-014-2911-0. Epub 2015 Jan 10. PMID: 25572354.
148. Kaiserman I, Rosner M, Pe'er J. Forecasting the prognosis of choroidal melanoma with an artificial neural network. *Ophthalmology.* 2005 Sep;112(9):1608. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.04.008. PMID: 16023213.

149. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):93-102. doi: 10.4103/0301-4738.154367. PMID: 25827538; PMCID: PMC4399142.
150. 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. Epub 2021 May 18. PMID: 34122577; PMCID: PMC8170514.
151. Keunen JE, Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: a dilemma. *Br J Ophthalmol*. 1999 Nov;83(11):1212-3. doi: 10.1136/bjo.83.11.1212. PMID: 10535842; PMCID: PMC1722863.
152. Kiratli H, Bilgiç S. Calcification in choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol*. 2001 Dec;132(6):939-41. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01186-2. PMID: 11730670.
153. Kiratli H, Bilgiç S. Subretinal pigment dispersion following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002 Aug;80(4):401-4. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800410.x. PMID: 12190783.
154. Kiratli H, Bilgiç S. Choriovitreous neovascularization following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2003 Apr;17(3):436-7. doi: 10.1038/sj.eye.6700369. PMID: 12724717.
155. Kiratli H, Bilgiç S, Söylemezoglu F, Alaçal S. Peripheral subretinal pigment accumulation following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008 Jan-Feb;39(1):60-2. doi: 10.3928/15428877-20080101-06. PMID: 18254354.
156. Kivelä T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2235-44. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.02.001. PMID: 14597535.
157. Klauber S, Jensen PK, Prause JU, Kessing SV. Surgical treatment of iris and ciliary body melanoma: follow-up of a 25-year series of patients. *Acta Ophthalmol*. 2012

- Mar;90(2):122-6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01889.x. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20456258.
158. Kociecki J, Biczysko W, Korver HG, Keunen JE, Pecold K. Additional cell damage after transpupillary thermotherapy in choroidal malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2001 Oct;11(5):511-5. doi: 10.1097/00008390-200110000-00011. PMID: 11595889.
159. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jan;98(1):82-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304022. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24169650.
160. Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, van Akkooi AC, Guchelaar HJ, Louwman MW, Nijsten T, Coebergh JW. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jun;19(6):1453-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1267. Epub 2010 May 25. PMID: 20501769.
161. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017 Jan 31;11:279-289. doi: 10.2147/OPTH.S89591. PMID: 28203054; PMCID: PMC5298817.
162. Krema H, Somani S, Sahgal A, Xu W, Heydarian M, Payne D, McGowan H, Michaels H, Simpson ER, Laperriere N. Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmol.* 2009 Sep;93(9):1172-6. doi: 10.1136/bjo.2008.153429. Epub 2009 May 3. PMID: 19414441.
163. Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond).* 2008 Nov;22(11):1398-403. doi: 10.1038/sj.eye.6702911. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17585309.
164. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Nov;44(11):4651-9. doi: 10.1167/iovs.03-0538. PMID: 14578381.
165. Landau I, Seregard S. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Feb;79(1):19-22. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.079001019.x. PMID: 11167280.
166. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Long-term Risk of Melanoma-Related Mortality for Patients With Uveal Melanoma Treated With Proton Beam Therapy. *JAMA*

- Ophthalmol. 2015 Jul;133(7):792-6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0887. PMID: 25905597.
167. Leonard KL, Gagne NL, Mignano JE, Duker JS, Bannon EA, Rivard MJ. A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, (103)Pd, and (131)Cs and historical perspective. *Brachytherapy*. 2011 Jul-Aug;10(4):331-9. doi: 10.1016/j.brachy.2011.01.006. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21349775.
168. Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jan;121(1):68-72. doi: 10.1001/archophth.121.1.68. PMID: 12523887.
169. Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2000 Aug;118(8):1066-70. doi: 10.1001/archophth.118.8.1066. PMID: 10922199.
170. Liegl R, Schmelter V, Fuerweger C, Foerster MH, Muacevic A, Priglinger SG, Schaller UC, Foerster P. Robotic CyberKnife Radiosurgery for Ciliary Body Melanoma. *Ophthalmol Retina*. 2020 Sep;4(9):954-956. doi: 10.1016/j.oret.2020.03.031. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32595095.
171. Limbourg I, Legrain S, De Potter P. Thermo-thérapie transpupillaire dans le traitement du mélanome de la choroïde [Transpupillary thermotherapy for treatment of choroidal melanomas]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2002;(285):55-64. French. PMID: 12442343.
172. Logani S, Cho AS, Ali BH, Withers HR, McBride WH, Kozlov KL, Hall MO, Lee DA, Straatsma BR. Single-dose compared with fractionated-dose radiation of the OM431 choroidal melanoma cell line. *Am J Ophthalmol*. 1995 Oct;120(4):506-10. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72665-0. PMID: 7573309.
173. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Feb;238(2):129-37. doi: 10.1007/pl00007880. PMID: 10766281.
174. Lumbroso L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Dendale R, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Noel G, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Validire

- P, Asselain B, Desjardins L. Résultats du traitement du mélanome de la choroïde par faisceau de protons [Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2002 Mar;25(3):290-7. French. PMID: 11941255.
175. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol*. 2016 Oct 25;10:2113-2119. doi: 10.2147/OPTH.S113623. PMID: 27822007; PMCID: PMC5087706.
176. 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. Epub 2018 May 22. PMID: 29788760; PMCID: PMC6210576.
177. 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. Epub 2022 May 27. PMID: 35644256.
178. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM. Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):771-83. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60241-X. Epub 2008 Feb 13.
179. McCannel TA, Chang MY, Burgess BL. Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):606-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.046. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22226884.
180. Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP, Patrick KA, Morton SJ, Remmer MH, Parendo A, Schlitt MA, Shields JA. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):600-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.029. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25439431.
181. Marigo FA, Finger PT. Anterior segment tumors: current concepts and innovations. *Surv Ophthalmol*. 2003 Nov-Dec;48(6):569-93. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.08.001. PMID: 14609705.

182. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, Montague P, Moy CS, Schachat AP, Simpson ER, Straatsma BR, Vine AK, Weingeist TA; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001 Feb;108(2):348-66. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00526-1. PMID: 11158813.
183. Mellen PL, Morton SJ, Shields CL. American joint committee on cancer staging of uveal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2013 May;6(2):116-8. doi: 10.4103/0974-620X.116652. PMID: 24082672; PMCID: PMC3779409.
184. Meyer-Schwickerath G, Vogel MH. Malignant melanoma of the choroid treated with photocoagulation. A 10-year follow-up. *Mod Probl Ophthalmol*. 1974;12(0):544-9. PMID: 4420639.
185. Meyer-Schwickerath G. Photocoagulation of choroidal melanomas. *Doc Ophthalmol*. 1980 Dec 15;50(1):57-61. doi: 10.1007/BF00161150. PMID: 7472137.
186. Meyer-Schwickerath G. Photocoagulation of choroidal melanomas. *Doc Ophthalmol*. 1980 Dec 15;50(1):57-61. doi: 10.1007/BF00161150. PMID: 7472137.
187. Midena E, Pilotto E, de Belvis V, Zaltron S, Doro D, Segato T, Piermarocchi S. Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2216-22. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00715-2. PMID: 14597533.
188. Missotten L, Dirven W, Van der Schueren A, Leys A, De Meester G, Van Limbergen E. Results of treatment of choroidal malignant melanoma with high-dose-rate strontium-90 brachytherapy. A retrospective study of 46 patients treated between 1983 and 1995. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998 Mar;236(3):164-73. doi: 10.1007/s004170050059. PMID: 9541818.
189. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan;93(1):40-4. doi: 10.1136/bjo.2008.142208. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757470.

190. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jul;115(7):886-93. PMID: 9230829.
191. Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, Staerk S, Kampik A, Schaller U. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2008 Oct;7(5):369-74. doi: 10.1177/153303460800700503. PMID: 18783286.
192. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Horstmann G, Wowra B, Kampik A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology*. 2000 Jul;107(7):1381-7; discussion 1387-8. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00150-0. PMID: 10889116.
193. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT; American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):544-55. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00006-3. PMID: 12738332.
194. Nuijs-Beems EM, Oosterhuis JA, Verburg-van der Marel EH, de Wolff-Rouendaal D, van Delft JL, van Best JA. Tumor destruction by intermediate level hyperthermia. *Curr Eye Res*. 1990 Aug;9(8):771-80. doi: 10.3109/02713689008999572. PMID: 2276276.
195. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn*. 2010 Jul;12(4):461-8. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090220. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20413675; PMCID: PMC2893630.
196. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirosko WJ, Harbour JW. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1596-603. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22521086; PMCID: PMC3404209.

197. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1995 Mar;113(3):315-21. doi: 10.1001/archopht.1995.01100030071024. PMID: 7887845.
198. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1998 Feb;116(2):157-62. doi: 10.1001/archopht.116.2.157. PMID: 9488266.
199. Pan Y, Diddie K, Lim JJ. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jun;92(6):747-50. doi: 10.1136/bjo.2007.127860. Epub 2007 Nov 2. PMID: 17981985.
200. Papakostas TD, Lane AM, Morrison M, Gragoudas ES, Kim IK. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Nov 1;135(11):1191-1196. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3805. PMID: 29049518; PMCID: PMC5710395.
201. Peddada KV, Sangani R, Menon H, Verma V. Complications and adverse events of plaque brachytherapy for ocular melanoma. *J Contemp Brachytherapy*. 2019 Aug;11(4):392-397. doi: 10.5114/jcb.2019.87407. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31523242; PMCID: PMC6737573.
202. Qiang Z, Cairns JD. Laser photocoagulation treatment of choroidal melanoma. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1993 May;21(2):87-92. doi: 10.1111/j.1442-9071.1993.tb00759.x. PMID: 8333939.
203. Quélin P, Meyer L, Schumacher C, Polto F, Magnenet P, Andres E, Sahel J, Schraub S. Traitement conservateur des mélanomes choroïdiens par curiethérapie par l'iode 125, technique et analyse préliminaire d'une série de 78 patients [Conservative treatment of choroidal melanoma using iodine-125 brachytherapy, technique and preliminary analysis of 78 patients]. *Cancer Radiother*. 2001 Dec;5(6):737-42. French. doi: 10.1016/s1278-3218(01)00134-2. PMID: 11797294.
204. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, Brady LW. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2356-62. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2356::AID-CNCR26>3.0.CO;2-V. PMID: 8635107.

205. Rahmi A, Mammar H, Thariat J, Angellier G, Herault J, Chauvel P, Kodjikian L, Denis P, Grange JD. Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep;252(9):1515-21. doi: 10.1007/s00417-014-2735-y. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038910.
206. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, Schwarz JK, DeWees T, Grigsby P, Rao PK. 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. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29204166; PMCID: PMC5705833.
207. Reynoldes ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963 Apr;17(1):208-12. doi: 10.1083/jcb.17.1.208. PMID: 13986422; PMCID: PMC2106263.
208. Riechardt AI, Klein JP, Cordini D, Heufelder J, Rehak M, Seibel I, Jousseaume AM. Salvage proton beam therapy for recurrent iris melanoma: outcome and side effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Jul;256(7):1325-1332. doi: 10.1007/s00417-018-3929-5. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29464331.
209. Robertson DM, Buettner H, Bennett SR. Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:407-27; discussion 427-34. PMID: 10703136; PMCID: PMC1298272.
210. Robertson DM. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):161-70. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00265-4. PMID: 12834684.
211. Romano MR, Catania F, Confalonieri F, Zollet P, Allegrini D, Sergenti J, Lanza FB, Ferrara M, Angi M. Vitreoretinal Surgery in the Prevention and Treatment of Toxic Tumour Syndrome in Uveal Melanoma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 17;22(18):10066. doi: 10.3390/ijms221810066. PMID: 34576231; PMCID: PMC8467120.
212. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2014 Apr;98(4):494-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304432. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24463441.

213. Russo A, Laguardia M, Damato B. Eccentric ruthenium plaque radiotherapy of posterior choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Oct;250(10):1533-40. doi: 10.1007/s00417-012-1962-3. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22354369.
214. Saornil MA, Ordonez JL, Almaraz A, et al. Epidemiologic profile of uveal melanoma patients in Spain. 10th International congress of ocular oncology: Final programme and abstract book. Amsterdam, the Netherlands. June 17-20; 2001.
215. Schmelter V, Schneider F, Guenther SR, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Liegl R, Foerster P. Local Recurrence in Choroidal Melanomas following Robotic-Assisted Radiosurgery (CyberKnife). *Ocul Oncol Pathol*. 2023 Feb;8(4-6):221-229. doi: 10.1159/000527915. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36925728; PMCID: PMC10013483.
216. Schneider H, Fischer K, Fietkau R, Guthoff RF. Transpupilläre Thermotherapie des malignen Aderhautmelanoms [Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1999 Feb;214(2):90-5. German. doi: 10.1055/s-2008-1034755. PMID: 10218201.
217. Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999 Aug;77(4):414-7. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770411.x. PMID: 10463412.
218. Seregard S. Posterior uveal melanoma. The Swedish perspective. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Aug;74(4):315-29. doi: 10.1111/j.1600-0420.1996.tb00701.x. PMID: 8883543.
219. Seregard S, aft Trampe E, Lax I, Kock E, Lundell G. Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. The Swedish experience. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Feb;75(1):11-6. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00241.x. PMID: 9088393.
220. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Kheterpal S. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1996 Oct;103(10):1642-50. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30451-x. PMID: 8874438.
221. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997 Aug;104(8):1265-76. doi: 10.1016/s0161-

6420(97)30148-1. PMID: 9261313.

222. Shields CL, Shields JA, Cater J, Lois N, Edelstein C, Gündüz K, Mercado G. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology*. 1998 Apr;105(4):581-90. doi: 10.1016/S0161-6420(98)94008-8. PMID: 9544628.

223. Shields CL, Shields JA. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999 Jun;10(3):197-203. doi: 10.1097/00055735-199906000-00008. PMID: 10537779.

224. Shields JA, Shields CL. Current management of posterior uveal melanoma. *Mayo Clin Proc*. 1993 Dec;68(12):1196-200. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60072-x. PMID: 8246622.

225. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gündüz K, Miyamoto C, Micaily B, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000 Sep;118(9):1219-28. doi: 10.1001/archopht.118.9.1219. PMID: 10980767.

226. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002 Jun;13(3):135-41. doi: 10.1097/00055735-200206000-00001. PMID: 12011680.

227. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M, Brady LW. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jul;120(7):933-40. doi: 10.1001/archopht.120.7.933. PMID: 12096964.

228. Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002 Feb;109(2):225-34. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00902-2. PMID: 11825800.

229. Shields CL, Demirci H, Marr BP, Mashayekhi A, Dai VV, Materin MA, Shields JA. Intravitreal triamcinolone acetonide for acute radiation papillopathy. *Retina*. 2006 May-Jun;26(5):537-44. doi: 10.1097/00006982-200605000-00007. PMID: 16770260.

230. Shields CL, Eagle RC, Ip MS, Marr BP, Shields JA. Two discrete uveal melanomas

- in a child with ocular melanocytosis. *Retina*. 2006 Jul-Aug;26(6):684-7. doi: 10.1097/01.iae.0000236485.24808.f2. PMID: 16829813.
231. Shields CL. The hunt for the secrets of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Apr;36(3):277-80. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01717.x. PMID: 18412599.
232. 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):1363-72. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8. PMID: 22466491.
233. 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):1180-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25813452.
234. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU, Sivalingam MD, Mashayekhi A, Shields JA, Ganguly A. 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. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28159380.
235. Siedlecki J, Reiterer V, Leicht S, Foerster P, Kortüm K, Schaller U, Priglinger S, Fuerweger C, Muacevic A, Eibl-Lindner K. Incidence of secondary glaucoma after treatment of uveal melanoma with robotic radiosurgery versus brachytherapy. *Acta Ophthalmol*. 2017 Dec;95(8):e734-e739. doi: 10.1111/aos.13418. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28387434.
236. Simonová G, Novotný J Jr, Liscák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 2002 Dec;97(5 Suppl):635-9. doi: 10.3171/jns.2002.97.supplement. PMID: 12507111.
237. Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Mar;18(1):143-50, ix. doi: 10.1016/j.ohc.2004.07.003. PMID: 15763199.
238. Singh AD, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: enucleation following transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma: clinicopathologic correlations. *Arch Ophthalmol*. 2003

- Mar;121(3):397-400. doi: 10.1001/archophth.121.3.397. PMID: 12617712.
239. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2001 Jun;11(3):255-63. doi: 10.1097/00008390-200106000-00007. PMID: 11468514.
240. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1881-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21704381.
241. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012 Aug;38(5):549-53. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.01.002. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22270078.
242. Spire M, Devouassoux MS, Kodjikian L, Janin-Magnificat H, Fleury J, Grange JD. Primary transpupillary thermotherapy for 18 small posterior pole uveal melanomas. *Am J Ophthalmol.* 2006 May;141(5):840-849. doi: 10.1016/j.ajo.2005.12.033. PMID: 16678505.
243. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol.* 1966 Mar;50(3):147-55. doi: 10.1136/bjo.50.3.147. PMID: 5909839; PMCID: PMC506210.
244. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lehnert M, Parkin DM, Ferlay J, Bornfeld N, Marr A, Jöckel KH. Population-based incidence estimates of uveal melanoma in Germany. Supplementing cancer registry data by case-control data. *Eur J Cancer Prev.* 2006 Apr;15(2):165-70. doi: 10.1097/01.cej.0000197453.79733.a6. PMID: 16523014.
245. Steeves RA, Murray TG, Moros EG, Boldt HC, Mieler WF, Paliwal BR. Concurrent ferromagnetic hyperthermia and 125I brachytherapy in a rabbit choroidal melanoma model. *Int J Hyperthermia.* 1992 Jul-Aug;8(4):443-9. doi: 10.3109/02656739209037982. PMID: 1402124.
246. Stoffelns BM, Kutzner J, Jochem T. Retrospektive Analyse der Ruthenium-106-Brachytherapie bei kleinen bis mittelgrossen malignen Melanomen der posterioren Aderhaut [Retrospective analysis of ruthenium-106 brachytherapy for small and medium-sized malignant melanoma of the posterior choroid]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2002 Apr;219(4):216-20. German. doi: 10.1055/s-2002-30654. PMID: 12022004.
247. Stoffelns BM. Morphologische und funktionelle Ergebnisse nach transpupillärer

- Thermotherapie (TTT) maligner Aderhautmelanome [Tumor regression and visual outcome after transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006 Jan;223(1):74-80. German. doi: 10.1055/s-2005-858872. PMID: 16418939.
248. Tabandeh H, Chaudhry NA, Murray TG, Ehliès F, Hughes R, Scott IU, Markoe AM. Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2000 Feb;129(2):199-204. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00315-3. PMID: 10682973.
249. 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):1684-93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684. PMID: 17159027.
250. Toyama S, Tsuji H, Mizoguchi N, Nomiya T, Kamada T, Tokumaru S, Mizota A, Ohnishi Y, Tsujii H; Working Group for Ophthalmologic Tumors. Long-term results of carbon ion radiation therapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: usefulness of CT-based 2-port orthogonal therapy for reducing the incidence of neovascular glaucoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jun 1;86(2):270-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.022. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23414768.
251. Tsukanova I, Poliakova S, Velichko L, Bogdanova A. Changes in immunity characteristics in patients with small (T1) choroidal melanoma after a course of 810-nm diode laser TTT delivered using the developed methodology. *Ukr. j. ophthalmol.* 2025;(4):28-32. DOI:10.31288/oftalmolzh201942832.
252. Tsukanova I, Poliakova S, Velichko L, Bogdanova O. Changes in the expression of molecular markers of peripheral blood lymphocyte activation in patients with small (T1) choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy. *Ukr. j. ophthalmol.* 2025;(5):27-9. DOI:10.31288/oftalmolzh201952729.
253. Turcotte S, Bergeron D, Rousseau AP, Mouriaux F. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytic lesions. *Can J Ophthalmol.* 2014 Oct;49(5):464-7. doi: 10.1016/j.jcjo.2014.07.011. PMID: 25284104.
254. Verschueren KM, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, Ketelaars M, Klijnsen FL,

- Haeseker BI, Ligtenberg SM, Keunen JE, Marijnen CA. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol*. 2010 Jun;95(3):332-8. doi: 10.1016/j.radonc.2010.03.023. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20416963.
255. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032. Epub 2007 May 11. PMID: 17498805.
256. Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, Mayer C, Avian A, Schneider M, Kapp KS, Langmann G. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):218-23. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304031. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24169651.
257. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, Murad MH. 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. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23040219.
258. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jan;124(1):54-60. doi: 10.1001/archopht.124.1.54. PMID: 16401785.
259. Wilson DJ, Klein ML. Choroidal melanoma treated with cryotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar;120(3):393-5. PMID: 11879148.
260. Wilson DJ, Klein ML. Cryotherapy as a primary treatment for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar;120(3):400-3. PMID: 11879152.
261. Win PH, Robertson DM, Buettner H, McCannel CA, Bennett SR. Extended follow-up of small melanocytic choroidal tumors treated with transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2006 Apr;124(4):503-6. doi: 10.1001/archopht.124.4.503. PMID: 16606875.
262. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Dec;26(6):1169-84. doi: 10.1016/j.hoc.2012.08.004. PMID: 23116575.
263. Zaldivar RA, Aaberg TM, Sternberg P Jr, Waldron R, Grossniklaus HE.

- Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):657-63. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02171-2. PMID: 12719073.
264. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Dieckmann K, Pötter R. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol.* 2000 May;55(2):135-44. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00164-x. PMID: 10799725.
265. Zhao Q, Cairns JD. [Laser photocoagulation treatment of small malignant choroidal melanomas]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1993 Jan;29(1):36-9. Chinese. PMID: 8334909.
266. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol.* 1979 Jun;87(6):741-60. doi: 10.1016/0002-9394(79)90348-9. PMID: 377973.
267. Zölzer F, Streffer C. Increased radiosensitivity with chronic hypoxia in four human tumor cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):910-20. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02963-2. PMID: 12377345.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Друмi Д. Стан iмунної системи у хворих на меланому хорiоiдеї на рiзних стадiях захворювання. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2024;(6):27-32. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202462732>

(особистий внесок автора – аналіз отриманих даних, опис результатiв дослідження, написання рукопису)

2. Друмi Д, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Цуканова I, Богданова О. Стан клiтинного та гуморального iмунiтету хворих на меланому хорiоiдеї пiсля проведення лiкування з застосуванням свiтлової енергiї з брахiтерапiєю Sr90/Y90 (фотокоагуляцiя+брахiтерапiя, транспупiлярна термотерапiя + брахiтерапiя). *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(1):34-40. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202513440>

(особистий внесок авторiв: Друмi Д - збiр та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепцiї дослідження, iнтерпретацiя даних, редагування рукопису, Величко Л - аналіз результатiв дослідження, редагування рукопису, Макарова М - проведення досліджень, аналіз даних, Цуканова I - збiр та аналіз даних, створення електронної бази, Богданова О – проведення досліджень, аналіз даних)

3. Друмi Д, Цуканова I, Полякова С, Величко Л, Макарова М, Богданова О. Рiвень експресiї молекулярних маркерiв активацiї лiмфоцитiв периферичної кровi у хворих на меланому хорiоiдеї рiзних стадiй до i пiсля органозберiгаючого лiкування. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(3):31-4. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202533134>

(особистий внесок авторiв: Друмi Д - збiр та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепцiї дослідження, iнтерпретацiя даних, редагування рукопису, Величко Л - аналіз результатiв дослідження, редагування рукопису, Макарова М - проведення досліджень, аналіз даних, Цуканова I - збiр та аналіз даних, створення електронної бази, Богданова О – проведення досліджень, аналіз даних)

4. Друмi ДА, Полякова СІ, Малецький АП, Чеботарьов Є, Артемов ОВ. Клінічна характеристика меланом хоріоїдеї стадій Т1-Т4 середніх і великих розмірів в Україні. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(4):35-40. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202543540>

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Малецький АП – редагування рукопису, Чеботарьов ЄП - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Артемов ОВ – інтерпретація даних)

5. Друмi ДА, Полякова СІ. Короткострокова ефективність органозберігаючого лікування меланом хоріоїдеї стадій Т1-4 середніх і великих розмірів в Україні за локальним контролем пухлини на очному дні. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2025;(5):53-7. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202555357>

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису)

6. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СІ, Молчанюк НІ. Ультрaструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцій-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. *Archive of Ophthalmology of Ukraine*. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Цуканова ІВ - проведення лазерного метода лікування, аналіз даних, Молчанюк НІ – проведення, аналіз та інтерпретація ультрaструктурних досліджень)

7. Друмi ДА, Полякова СІ, Артёмов ОВ, Литвиненко МВ. Клініко-гістоморфологічна характеристика увеальних меланом стадій Т1-3 середніх та великих розмірів після невдалого органозберігаючого лікування. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2025;(3). <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.dpa>

(особистий внесок авторів: Друмi Д - збір та аналіз даних, написання рукопису, Полякова С - проектування та розробка концепції дослідження, інтерпретація даних, редагування рукопису, Артёмов ОВ - проведення, аналіз та інтерпретація гістологічних досліджень, Литвиненко МВ – редагування рукопису, аналіз даних)

8. Polyakova S, Chebotarov Ye, Tsukanova I, Drumi D. ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF CHOROIDAL MELANOMA. Conferința științifico-practică "Ziua Miopiei" = Myopia Day: conference, 12-13 Octombrie 2023; Chișinău: [Rezumate] = Abstract Book/comitetul de organizare: Lilia Dumbrăveanu [et al.]; Chișinău: Arva Color, 2023.

9. Друмi ДА, Полякова СІ, Величко ЛМ, Богданова ОВ, Макарова МБ. Стан протипухлинної резистентності організму хворих на меланому хоріоїдеї в залежності від стадії пухлинного процесу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024»; 16-18 травня 2024; Одеса, Україна. Одеса: Бондаренко М.О., 2024.

10. Друмi ДА, Цуканова ІВ, Полякова СІ, Величко ЛМ, Богданова ОВ, Макарова МБ. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Філатовські читання 2025: Актуальні проблеми офтальмології»; 15-16 травня 2025; Одеса, Україна. Одеса: Бондаренко М.О., 2025. с. 117-120.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Polyakova S, Chebotarov Ye, Tsukanova I, Drumі D. ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF CHOROIDAL MELANOMA. Conferința științifico-practică "Ziua Miopiei" = Myopia Day: conference, 12-13 Octombrie 2023; Chișinău: [Rezumate] = Abstract Book/comitetul de organizare: Lilia Dumbrăveanu [et al.]; Chișinău: Arva Color, 2023.
2. Друмі ДА, Полякова СІ, Величко ЛМ, Богданова ОВ, Макарова МБ. Стан протипухлинної резистентності організму хворих на меланому хоріоїдеї в залежності від стадії пухлинного процесу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання 2024»; 16-18 травня 2024; Одеса, Україна. Одеса: Бондаренко М.О., 2024.
3. Друмі ДА, Цуканова ІВ, Полякова СІ, Величко ЛМ, Богданова ОВ, Макарова МБ. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї різних стадій. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Філатовські читання 2025: Актуальні проблеми офтальмології»; 15-16 травня 2025; Одеса, Україна. Одеса: Бондаренко М.О., 2025. с. 117-120.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.В. Заст. директора з наукової роботи

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної

терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

Олег ЗАДОРЖНИЙ

«12» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцієм-90/ітрієм-90
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Пасечнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов С.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Друмлі Д.А., Цуканова І.В., Полякова С.І., Молчанюк Н.І. Ультраструктурні особливості меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) рентген-радіологічне відділення ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота: проліковано 283 хворих – 283 ока на меланому хоріоїдеї
 - Б) педагогічний процес: -
 - В) наукова діяльність: спосіб був розроблений та використаний при виконанні планової НДР Державної установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: «Оптимізувати методи діагностики і лікування меланом органа зору» 2025-2027 рр., (№ державної реєстрації 01224U00149).
6. Строки впровадження з січня 2025 р. до грудня 2025 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники. Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 90,4% випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

« 12 » грудня 2025 р.

Зав. рентген-радіологічного відділення

Тамара ЛЕВИЦЬКА



Перший проректор
Одеський національний медичний університет
д.мед.н., проф. Валерія МАРИЧЕРДА

17 листопада 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцієм-90/ітрій-90
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Пасечнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов Є.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Пасечнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов Є.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А., автори. Науковий твір «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцієм-90/ітрій-90». Авторське право на твір 135100. 15.04.2025.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) «Одеський національний медичний університет»; 65082, Валіховський провулок 2, м. Одеса, Україна.
5. Область застосування методу:
6. А) лікувально-профілактична робота: -
Б) педагогічний процес: матеріал використовується у навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять
- В) наукова діяльність: -
6. Строки впровадження з 17 листопада 2025 до 24 грудня 2027 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники: Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 90,4% випадків.
8. Зауваження, пропозиції: не має

17 листопада 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
Професор кафедри загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології та офтальмології Одеського національного медичного університету
д.мед.н., проф.

Наталія КОНОВАЛОВА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

С. В. О. заст. директора з наукової роботи

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної

терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

Д. М. В. О. Олег ЗАДОРЖНИЙ

«12» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцієм-90/ітрієм-90
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Пасєчнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов С.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзди, конференції, № АС і т.п.) Друмлі Д.А., Цуканова І.В., Полякова С.І., Молчанок Н.І. Ультраструктурні особливості меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцієм-90/ітрієм-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) у ТОВ «Клініка професорів та інституту ім. В. П. Філатова» при консультативній поліклініці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота: проліковано 283 хворих – 283 ока на меланому хоріоїдеї
 - Б) педагогічний процес: -
 - В) наукова діяльність: спосіб був розроблений та використаний при виконанні планової НДР Державної установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: «Оптимізувати методи діагностики і лікування меланом органа зору» 2025-2027 рр., (№ державної реєстрації 01224U00149).
6. Строки впровадження з січня 2025 р. до грудня 2025 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники). Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 90,4% випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

« 12 » грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження
керівник ТОВ «Клініка професорів
та інституту ім. В. П. Філатова»

Марина КОТОРЖЕНКО



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Г.о. заст. директора з наукової роботи

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

Олег ЗАДОРЖНИЙ

«12» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцієм-90/ітрій-90
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Пасечнікова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов С.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Друмлі Д.А., Цуканова І.В., Полякова С.І., Молчанюк Н.І. Ультроструктурні особливості меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцієм-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділ офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота: проліковано 283 хворих – 283 ока на меланому хоріоїдеї
 - Б) педагогічний процес: -
 - В) наукова діяльність: спосіб був розроблений та використаний при виконанні планової НДР Державної установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: «Оптимізувати методи діагностики і лікування меланом органа зору» 2025-2027 рр., (№ державної реєстрації 01224U00149).
6. Строки впровадження з січня 2025 р. до грудня 2025 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники. Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 90,4% випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

« 12 » грудня 2025 р.

Зав. відділом офтальмоонкології
професор, д-р мед. наук

Анатолій МАЛЕЦЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Т.в.о. заст. директора з наукової роботи

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

Олег ЗАДОРЖНИЙ

«12» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадій Т2-Т3 поєднанням дії транспупілярної термотерапії за розробленою методикою і брахітерапії стронцієм-90/ітрій-90
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Пасечникова Н.В., Малецький А.П., Полякова С.І., Чеботарьов С.П., Цуканова І.В., Друмлі Д.А.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Друмлі Д.А., Цуканова І.В., Полякова С.І., Молчанюк Н.І. Ультроструктурні особливості меланому хоріоїдеї після комбінованої дії транспупілярної термотерапії та брахітерапії стронцієм-90/ітрій-90 за розробленою методикою та віддаленні результати лікування. Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2025;13(3):150-155. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.418
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) у відділ вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; 65015, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота: проліковано 283 хворих – 283 ока на меланому хоріоїдеї
 - Б) педагогічний процес: -
 - В) наукова діяльність: спосіб був розроблений та використаний при виконанні планової НДР Державної установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: «Оптимізувати методи діагностики і лікування меланом органа зору» 2025-2027 рр., (№ державної реєстрації 01224U00149).
6. Строки впровадження з січня 2025 р. до грудня 2025 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники). Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 90,4% випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

«12» грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
зав. відділом вивчення біологічної
дії та застосування лазерів в
офтальмології
проф., д мед. наук

Андрій КОРОЛЬ