

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису


ЦУКАНОВА ІННА ВЕНІАМІНІВНА

УДК: 617.723-006.81.04-085:615.832-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОЇ МЕТОДИКИ
ТРАНСПУПЛІАРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ
МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЇ T₁N₀M₀

14.01.18 – офтальмологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

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

АНОТАЦІЯ

Цуканова І. В. Ефективність модифікованої методики транспупілярної термотерапії в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – Офтальмологія. – ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, 2021.

Дисертація присвячена вивченню ефективності лікування меланоми хоріоїдеї (МХ) стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) шляхом застосування транспупілярної термотерапії (ТТТ) як монотерапії на основі модифікованої методики з урахуванням особливостей клінічних характеристик пухлини.

Матеріалом для проведення дослідження були історії хвороби 99 пацієнтів (99 очей) з меланою хоріоїдеї (МХ), з них 88 хворих (88 очей) МХ стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) і 11 хворих (11 очей) з МХ середніх і великих розмірів, яким була показана енуклеація ока і яким перед енуклеацією за добровільною згодою пацієнтів проводились сеанси ТТТ, а після проведені гістоморфологічні (4 ока) і електронно-мікроскопічні (7 очей) дослідження МХ для з'ясування особливостей впливу на неї ТТТ з метою розробки її нової методики. Результати цих досліджень явились підставою для модифікації методики проведення ТТТ.

На початку лікування у жодного хворого не було виявлено ураження лімфатичних вузлів – як регіональних, так і віддалених (N₀) та метастатичного процесу (M₀). Тобто всі проліковані нами хворі на початку лікування мали, згідно з класифікацією за системою Tumor, Nodus, Metastasis (TNM) 2018 року, стадію T₁N₀M₀. Слід відмітити, що у жодного хворого на момент звернення до офтальмолога клінічно та за даними УЗ-сканування не було виявлено епібульбарного або ретробульбарного проростання пухлини.

Імунологічні дослідження (клітинний та гуморальний імунітет,

протипухлинна резистентність організму та експресія активаційних маркерів CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ на лімфоцитах периферичної крові) проведені у 35 хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ на початку лікування і після одного курсу ТТТ та у 44 практично здорових осіб, які склали контрольну групу.

Оцінку ефективності модифікованої методики ТТТ хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ проводили у вигляді локального контролю стану вогнища пухлини на очному дні і показника виживання хворих при 5, 10 і 15-річному спостереженні. При локальному контролі стану вогнища пухлини на очному дні результат лікування оцінювався як позитивний (повна або часткова резорбція пухлини) і негативний (продовжений ріст пухлини).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою електронного пакету прикладних програм «Statistica 10.0». ROC-аналіз проведено з використанням програми Med Calc 9 (Demo). База даних сформована засобами MSAccess.

Гістоморфологічними та ультраструктурними дослідженнями вперше встановлено, що в меланомі хоріоїдеї після одного сеансу ТТТ розвиваються балонклетинна дегенерація, а також сухий і вологий некрози, які супроводжуються руйнуванням плазмолем з глибокою деструкцією органел, особливо мітохондрій, та повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також деструктивними змінами стінок кровоносних судин та їх тромбозом. По мірі зростання дії ТТТ зростає і ступінь деструктивних змін в клітинах пухлини, які набувають максимуму на четвертий день впливу ТТТ. В результаті цих досліджень модифікована методика ТТТ (810 нм), яка складається з чотирьох сеансів, що проводяться щоденно, один раз на день, чотири дні поспіль, з інтервалом між курсами лікування 2-3 місяці протягом року і доведена можливість її використання як монотерапії.

Встановлено, що меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) частіше слабопігментовані пухлини (56,8 %) без чітких меж (88,6 %), які локалізуються парацентрально (42,0 %) або юкстапапілярно (29,6 %), вражають осіб працездатного віку – 55,9 (SD 12,8) років і в 2,5 рази частіше зустрічаються у жінок (71,6 % проти 28,4 %).

Встановлено, що протипухлинна імунна відповідь організму хворих на МХ на

початковій стадії захворювання супроводжується статистично значущим підвищенням таких показників як абсолютна кількість: лейкоцитів (на 17,5 %, $p = 0,005$), Т-лімфоцитів – CD3⁺ (на 18,6 %, $p = 0,04$) та цитотоксичних клітин – CD8⁺ (на 57,9 %, $p = 0,002$). Зростає співвідношення імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ (на 82,9 %, $p = 0,00002$), кількість імуноглобулінів А (на 30,2 %, $p = 0,003$) і М (на 21,4%, $p = 0,0007$), абсолютна (на 46,3 %, $p = 0,0004$) та відносна (на 21,5 %, $p = 0,007$) фагоцитарна активність нейтрофілів. Також вона відзначається високою експресією активаційних маркерів CD7⁺ (на 59,14 %, $p = 0,04$), CD25⁺ (на 147,41 %, $p = 0,000000$), CD38⁺ (на 244,26 %, $p = 0,0004$), CD45⁺ (на 313,8 %, $p = 0,0006$), CD54⁺ (на 295,1 %, $p = 0,000001$), CD95⁺ (на 303,0 %, $p = 0,00000$), CD150⁺ (на 150,6 %, $p = 0,00004$) на лімфоцитах периферичної крові, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів.

Вивчення динаміки показників клітинного та гуморального імунітету у відповідь на вплив ТТТ показало, що їх зміни носять характер тенденції, так як статистично значущі відмінності визначені тільки при збільшенні співвідношення показників CD4⁺/CD8⁺ ($F = 7,9$; $p = 0,05$), що не дозволяє на ранньому етапі захворювання вірогідно визначити, в якому напрямку буде змінюватись імунна відповідь організму хворого на лікувальну дію ТТТ (зниження або підвищення активності імунних реакцій).

Встановлено, що ТТТ за модифікованою методикою викликає активацію різних субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові хворого на меланому хоріоїдеї. При цьому статистично значимо зростає рівень експресії коstimуляторної молекули CD7⁺ (на 59,14 %, $p = 0,04$), яка індукує секрецію цитокінів, та маркера активації лімфоцитів CD95⁺ (на 40,86 %, $p = 0,05$), який підвищує проапоптотичну активність лімфоцитів, що сприяє реалізації лікувального ефекту.

Таким чином, відповідь імунної системи на вплив лікувального фактору, зокрема ТТТ на МХ, призводить до змін імунних реакцій, які характеризуються складною взаємодією між клітинними субпопуляціями.

Встановлено, що локальний позитивний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою ТТТ отримано у 81 (92,1 %) пацієнта,

негативний – у 7 (7,9 %) пацієнтів. Із 81 пацієнта з позитивним результатом лікування повна резорбція пухлини досягнута в 81,5 % (66 хворих), часткова – в 18,5 % (15 хворих) випадків. Локальний позитивний результат лікування на очному дні у вигляді повної або часткової резорбції пухлини не гарантує можливості запобігти розвитку метастазування, яке виявлено нами в 5,7 % випадків.

Проведений кластерний аналіз, який дозволив зменшити розбіг даних між досліджуваними групами, показав, що навіть при меланомі хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) результат лікування залежить від початкових параметрів пухлини. При вистоянні пухлини більш за 2,18 мм, протяжності основи пухлини більш 8,45 мм і площі пухлини більш 66,6 мм² в 2,8 рази частіше можливо очікувати негативний результат лікування.

Вважаючи на цей факт, щоб оцінити можливість використовувати показники початкових розмірів пухлини для прогнозування очікуваного локального результату лікування, було вирішено провести ROC-аналіз, який дозволив розробити тест (чутливість – 88,2 %, специфічність – 82,4 %), який базується на визначенні вистояння пухлини в скловидне тіло, за даними УЗ-сканування, і полягає в тому, що дозволяє прогнозувати позитивний (вистояння < 2,0 мм) або негативний (вистояння > 2,0 мм) локальний результат лікування меланоми хоріоїдеї.

Аналогічний аналіз було проведено і відносно початкових параметрів мінімального і максимального значення протяжності основи пухлини та її площі. Однак великий розкид даних за цими параметрами пухлини не дозволив при проведенні ROC-аналізу отримати вірогідні результати.

Оцінка ефективності транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ залежно від основних клінічних характеристик пухлини, якими, окрім її параметрів, являються ще локалізація пухлини на очному дні, пігментація, форма, стан її меж, наявність вторинного відшарування сітківки і його локалізація, показала, що статистично значуще на локальний результат лікування впливає тільки локалізація пухлини на очному дні. Так, негативний результат лікування отримано тільки при парацентральної (4 пацієнта) і юкстапапілярній (3 пацієнта) локалізації пухлини, що

склало 11,3 % хворих з 62 з даною локалізацією, при цьому позитивний результат лікування було отримано в 88,7 % випадків ($\chi^2 = 3,19$; $p = 0,02$).

Терміни спостереження за хворими були від 12 до 180 місяців. Середній термін спостереження склав 72 місяці. На час проведення аналізу (180 місяців спостереження) всі хворі живі.

Серед наших хворих у 5 (5,7 %) із 88 виявлено метастази в різні органи при досягнутому позитивному результаті на очному дні. При терміні спостереження 11 років – 1 хворий живий впродовж 3 років з метастазом у печінку; при терміні спостереження 6 років – 1 хворий живий протягом 3 років з метастазом в пряму кишку; при терміні спостереження 5 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом в легені; при терміні спостереження 3 роки – 1 хворий живий рік з метастазом у бронхи і один – з метастазом в дерму. Всі ці хворі отримують відповідне лікування у загальних онкологів. Таким чином, з метастазами в різні органи з п'яти хворих троє живуть 3 роки, двоє хворих – 1 рік після виявлення метастазів.

Лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ модифікованою методикою ТТТ дозволило нам досягти позитивного локального результату на очному дні – 92,1 % (повна резорбція пухлини – 81,5 %, часткова – 18,5 %) і зберегти зорові функції ока в 100,0 % випадків. Виживаність хворих (на момент закінчення дослідження): при максимальному терміні спостереження 180 місяців всі 88 хворих були живі, при цьому 5,7 % (5 хворих) з них мали метастатичний процес у різних органах і живуть від 1 до 3 років.

Таким чином, модифікована нами методика ТТТ може використовуватися у хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ як монотерапія.

Проведені нами дослідження дозволили оптимізувати тактику лікування МХ стадії $T_1N_0M_0$ шляхом модифікації методики проведення діод-лазерної (810 нм) ТТТ та розробити алгоритм обстеження та лікування таких хворих.

Ключові слова: меланома хоріоїдеї, стадія $T_1N_0M_0$, транспупілярна термотерапія, модифікована методика, ефективність, імунологічні, гістоморфологічні, ультраструктурні дослідження, оптимізація та алгоритм обстеження і лікування.

ANNOTATION

Tsukanova I. V. Effectiveness of the modified method transpupillary thermotherapy in treatment of choroidal melanoma stage $T_1M_0N_0$. – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by specialty 14.01.18 – ophthalmology. – SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine», Odesa, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the effectiveness of treatment of choroidal melanoma (MC) stage $T_1N_0M_0$ (standing – up to 3,0 mm, length of the base – up to 12,0 mm) by using transpupillary thermotherapy (TTT) as a monotherapy based on a modified methodology taking into account the features of the clinical characteristics of the tumor.

The material for conducting research was the history of 99 patients (99 eyes) with choroidal melanoma (MC), of which 88 patients (88 eyes) of the MC stage $T_1N_0M_0$ (standing – up to 3,0 mm, the length of the base – up to 12,0 mm) and 11 patients (11 eyes) from the MC of medium and large sizes, which showed an eye enucleation and which, before the enucleation of patients, TTT sessions were performed, and after histomorphological (4 eyes) and electron microscopic (7 eyes) of the MC study were carried out. The features of influence on TTT to develop its new techniques. The results of these studies were the basis for modifying the TTT methodology.

At the beginning of treatment, no patient was detected by lymph nodes – both regional and remote (N_0) and metastatic process (M_0). That is, all of the patients with us in the beginning of treatment were, according to the classification of the Tumor, Nodus, Metastasis (TNM) 2018 year, stage $T_1N_0M_0$. It should be noted that in any patient at the time of appeal to the ophthalmologist clinically and according to ultrasound scanned, epibulbar or retrobulbar germination of the tumor was not detected.

Immunological research (cellular and humoral immunity, antitumor resistance of the body and expression of activation markers $CD7^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD45^+$, $CD54^+$, $CD95^+$, $CD54^+$, $CD95^+$, $CD150^+$ on peripheral blood lymphocytes) conducted in 35 patients with MC stage $T_1N_0M_0$ at the beginning of treatment and after one course TTT and 44 practically healthy persons who have made a control group.

The assessment of the effectiveness of the modified TTT method of patients with MC step T₁N₀M₀ was performed as local control of the tumor focus on the fundus and the survival rate of patients at 5, 10 and 15-year-old observation. With the local control of the tumor focus on the fundus, the result of treatment was evaluated as a positive (complete or partial tumor resorption) and a negative (extended tumor growth).

Statistical processing of the material was carried out using the Statistica 10.0 applications electronic package. ROC-analysis is carried out using the Med Calc 9 (Demo). The database is formed by MSAccess.

Histomorphological and ultrastructural studies have been established for the first time that in melanics of choroids after one TTT session develops ballocolate degeneration, as well as dry and wet necrosis, which are accompanied by the destruction of plasmolems with deep degradation organelles, especially mitochondria, and full or partial absence of chromatin in nucleus, as well as destructive. Changes in the walls of blood vessels and their thrombosis. As TTT growth increases and the degree of destructive changes in tumor cells that acquire a maximum on the fourth day of the influence of TTT. As a result of these studies, the modified TTT method (810 nm), which consists of four daily sessions, once a day, four days in a row, with an interval between treatment courses 2-3 months during the year and proved the possibility of its use as monotherapy.

It has been found that choroidal melanoma stage T₁N₀M₀ (standing – up to 3,0 mm, length of the base – up to 12,0 mm) more often weaklyophorized tumors (56,8 %) without clear limits (88,6 %), which are localized paracentral (42,0 %) or yukstapappillary (29,6 %), affect persons of working age – 55,9 (SD 12,8) years and 2,5 times more often found in women (71,6 %, versus 28,4 %).

It has been established that the antitumor immune response to the body of patients with MC at the initial stage of the disease is accompanied by a statistically significant increase in such indicators as an absolute number: leukocytes (by 17,5 %, p = 0,005), T-lymphocytes – CD3⁺ (by 18,6 %, p = 0,04) and cytotoxic cells – CD8⁺ (by 57,9 %, p = 0,002). The ratio of the immunoregulatory index CD4⁺/CD8⁺ (by 82,9 %, p = 0,00002), immunoglobulins A (by 30,2 %, p = 0,003) and M (by 21,4 %, p = 0,0007), increases, absolute (by 46,3 %, p = 0,0004) and relative (by 21,5 %, p = 0,007) phagocytic activity of

neutrophils. It is also marked by high expression of CD7⁺ activation markers (by 59,14 %, $p = 0,04$), CD25⁺ (by 147,41 %, $p = 0,000000$), CD38⁺ (by 244,26 %, $p = 0,0004$), CD45⁺ (by 313,8 %, $p = 0,0006$), CD54⁺ (by 295,1 %, $p = 0,000001$), CD95⁺ (by 303,0 %, $p = 0,00000$), CD150⁺ (by 150,6 %, $p = 0,00004$) on peripheral blood lymphocytes, which cause ripening of the clone of specifically activated lymphocytes.

The study of the dynamics of indicators of cellular and humoral immunity in response to the influence of TTT showed that their changes are characterized by a tendency, since statistically significant differences are defined only with an increase in ratio of CD4⁺/CD8⁺ ($F = 7,9$; $p = 0,05$), which it does not allow at an early stage of the disease to definitely determine in which direction the immune response of the patient's response to the therapeutic effect of TTT (decrease or increase of activity of immune responses) will be changed.

It has been established that TTT by modified methodology causes the activation of various subpopulations of lymphocytes in peripheral blood of the patient on MC. In this case, the level of expression of the CD7⁺ extrusion molecule (by 59,14 %, $p = 0,04$), which induces secretion of cytokines, and the activation marker of CD95⁺ lymphocytes (by 40,86 %, $p = 0,05$), increases pro-apoptotic activity of lymphocytes, which promotes the implementation of the therapeutic effect.

Thus, the response of the immune system to the influence of the therapeutic factor, in particular TTT at MC, leads to changes in immune responses that are characterized by complex interaction between cell subpopulations.

It has been established that the local positive result of treatment of MC stage T₁N₀M₀ by modified TTT method was obtained in 81 (92,1 %) of a patient, negative – 7 (7,9 %) patients. Of the 81 patients with a positive result of treatment, the complete resorption of the tumor is achieved in 81,5 % (66 patients), partial – in 18,5 % (15 patients) cases. Local positive result of treatment on the fundus in the form of complete or partial resorption of the tumor does not guarantee the ability to prevent the development of metastasis, which is detected by us in 5,7 % of cases.

Conducted cluster analysis, which allowed to reduce the development of data between the investigated groups, showed that even with MC stage T₁N₀M₀ (standing – up

to 3,0 mm, length of the base – up to 12,0 mm) The result of treatment depends on the initial tumor parameters. When cutting tumors more than 2,18 mm, the length of the tumor base is more than 8,45 mm and the tumor area of more than 66,6 mm² is 2,8 times more likely to expect a negative result of treatment.

Considering this fact to assess the ability to use the indicators of the initial tumor sizes to predict the expected local result of treatment, it was decided to conduct a ROC-analysis that allowed to develop a test (sensitivity – 88,2 %, specificity – 82,4 %), which is based on determination of tumor standing in a glass-shaped body, according to ultrasound scan, and is that it allows you to predict a positive (exposure to < 2,0 mm) or a negative (standing > 2,0 mm) local result of treatment of MC.

A similar analysis was carried out and relatively initial parameters of the minimum and maximum length of the tumor base and its area. However, large distribution of data on these tumor parameters did not allow when conducting a ROC-analysis to obtain probable results.

Evaluation of the effectiveness of transpupular thermotherapy according to the modified method in the treatment of MC stage T₁N₀M₀ depending on the main clinical characteristics of the tumor, which, in addition to its parameters, are still localization of the tumor on the fundus, pigmentation, form, state of its limits, the presence of secondary detachment of the retina and its localization. It has shown that only localization of the tumor is affected by a local result. Thus, the negative result of treatment is obtained only in paracentral (4 patients) and the yukstapapalary (3 patients) of the tumor localization, which amounted to 11,3 % of patients with 62 with this localization, with a positive treatment result obtained in 88,7 % of cases ($\chi^2 = 3,19$; $p = 0,02$).

Terms of observation of patients were 12 to 180 months. The average observation period was 72 months. At the time of analysis (180 months of observation) all patients are alive.

Among our patients in 5 (5,7 %) of 88 metastases were found in different organs at an achieved positive result on the fundus. In the course of observation of 11 years – 1 patient is alive for 3 years with metastasis in the liver. With a surveillance period of 6 years – 1 patient is alive for 3 years with metastasis in the rectum. With a period of

observation of 5 years – 1 ill live 3 years with metastasis in the lungs. In the course of observation of 3 years – 1 patient lives a year with metastasis in bronchi and one – with metastasis in the dermis. All these patients receive appropriate treatment in general oncologists. Thus, with metastases in various bodies of five patients, three live 3 years, two patients – 1 year after the detection of metastases.

Treatment of patients with MC stage $T_1N_0M_0$ modified TTT method allowed us to achieve a positive local result on the fundus – 92,1 % (total tumor resorption – 81,5 %, partial – 18,5 %), and save the visual functions of the eye in 100,0 % of cases. The survival of patients (at the time of the study): at the maximum observation period of 180 months, all 88 patients were alive, with 5,7 % (5 patients) of them had a metastatic process in various organs and alive from 1 to 3 years.

Thus, TTT modified by us can be used in patients with MC stage $T_1N_0M_0$ as monotherapy.

The research conducted by us allowed to optimize the treatment tactics of the MC stage $T_1N_0M_0$ by modifying of the method of conducting diode-laser (810 nm) TTT and develop an examination and treatment algorithm for such patients.

Key words: choroidal melanoma, stage $T_1N_0M_0$, transpupillary thermotherapy, modified technique, efficiency, histomorphological and ultrastructural studies, marker of activation lymphocytes, optimization and algorithm for examination and treatment.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Полякова С. И. Состояние естественной противоопухолевой резистентности организма больных увеальной меланомой малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 1. – С. 27-30 (автор приймала участь у клінічному дослідженні і лікуванні хворих, аналізі результатів і формулюванні висновків).

2. Цуканова И. В. Клиническая характеристика больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 5. – С. 35-40 (автором проведено клінічні дослідження та лікування хворих шляхом транспупілярної термотерапії та узагальнення результатів).

3. Полякова С. И. Сравнительная оценка уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров и у здоровых лиц / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25-28 (автор брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні аналізу, статистичній обробці отриманих результатів і формулюванні висновків).

4. Віт В. В. Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-лазерної (810) нм транспупілярної термотерапії / В. В. Віт, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Архів офтальмології України. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 17-21 (автор брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих шляхом транспупілярної термотерапії, аналізі та узагальненні результатів).

5. Цуканова И. В. Зависимость эффективности транспупиллярной диод-лазерной (810 нм) термотерапии по разработанной методике от клинических характеристик меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, В. А. Науменко, Н. В. Пасечникова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 290-301 (автором проведено клінічні дослідження та лікування хворих шляхом транспупілярної термотерапії, дисертант приймала участь

в зборі даних про віддалені результати лікування, аналізі та статистичній обробці матеріалу дослідження, формулюванні висновків).

6. Цуканова І. В. Ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, В. О. Науменко, Н. В. Пасечнікова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 3. – С. 36-40 (дисертант брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні клінічних досліджень та лікуванні хворих шляхом транспупілярної термотерапії, аналізі і оцінці результатів лікування, узагальненні висновків).

7. Цуканова І. В. Динамика иммунологических показателей у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров после проведения диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии по разработанной методике / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 28-32 (автор брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні клінічних обстежень, аналізі матеріалу, статистичній обробці отриманих результатів та формулюванні висновків).

8. Цуканова І. В. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів після транспупілярної термотерапії / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, Л. М. Величко, О. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 5. – С. 27-29 (дисертант брала участь в проведенні клінічних досліджень та лікуванні хворих шляхом транспупілярної термотерапії, аналізі матеріалу та формулюванні висновків).

9. Віт В. В. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після діод-лазерної (810) нм транспупілярної термотерапії за розробленою методикою / В. В. Віт, Н. І. Молчанюк, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 6. – С. 56-62 (автор брала участь в зборі первинного матеріалу, клінічному обстеженні хворих, аналізі матеріалу та узагальненні висновків).

10. Цуканова І. В. Прогноз локального результату лікування меланом хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів по разработанной методике диод-лазерной

(810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-36 (дисертант брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні клінічних досліджень та лікуванні хворих шляхом транспупілярної термотерапії, аналізі результатів, статистичній обробці матеріалу та формулюванні висновків).

11. Патент № 102890 Україна, МПК (2015.01) А61F 9/00, G02C 7/04 (2006/01), А61P 27/02 (2006/01), А61P 35/04 (2006/01) Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т₁» / Пасечнікова Н. В., Науменко В. О., Полякова С. І., Цуканова І. В.; власник Державна установа «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – № и 201504836; заявл. 18.05.2015; опубл. 25.11.2015; Бюл. № 22/2015 (автором проведено патентно-інформаційний пошук, обґрунтування способу лікування, аналіз матеріалу та формулювання висновків).

12. Полякова С. И. Состояние иммунной системы организма у больных меланомой хориоидеи малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Філатовські читання – 2016 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологів товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 р. : матеріали. – Одеса, 2016. – С. 160.

13. Полякова С. И. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии Т₁ малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Філатовські читання – 2017 : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнародн. участю, 25-26 травня 2017 р. : матеріали. – Одеса, 2017. – С. 168-169.

14. Цуканова И. В. Эффективность разработанной методики транспупиллярной термотерапии в лечении меланом хориоидеи стадии Т₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // XIV съезд офтальмологов Украины, 23-25 мая 2018 : материалы. – Одесса, 2018. – С. 203-204.

15. Цуканова И. В. Отдаленные результаты лечения меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров по разработанной методике транспупиллярной термотерапии / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Всеукраїнська наук.-практ. конф. офтальмологів, присвячена 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України, 12-13 вересня 2018 : матеріали. – Вінниця, 2018. – С. 155-157.

16. Цуканова И. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Філатовські читання – 2019 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, 23-24 травня 2019 : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 172-173.

17. Цуканова И. В. 15-летний опыт применения транспупиллярной термотерапии по разработанной методике в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Актуальні питання офтальмології : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 9-10 жовтня 2019 : матеріали. – Івано-Франківськ, 2019. – С. 100-101.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ТРАНСПУПІЛЯРНА ТЕРМОТЕРАПІЯ В ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ УВЕАЛЬНОЇ МЕЛАНОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1. Клінічні особливості меланому хоріоїдеї малих розмірів.....	28
1.2. Термотерапія в органозберігаючому лікуванні меланому хоріоїдеї.....	31
1.2.1. Методика проведення діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії меланому хоріоїдеї.....	32
1.2.2. Ефективність транспупілярної термотерапії меланому хоріоїдеї малих розмірів.....	33
1.2.3. ТТТ в поєднанні з транссклеральною брахітерапією при лікуванні МХ.	35
1.2.4. Ускладнення транспупілярної термотерапії.....	36
1.3. Роль впливу імунної системи організму хворого на увеальну меланому в реалізації органозберігаючого лікування.....	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1. Матеріал та методи дослідження.....	40
2.2. Клінічні дослідження.....	42
2.3. Ультразвукове сканування.....	42
2.4. Флуоресцентна ангіографія	43
2.5. Оптична когерентна томографія	43
2.6. Імунологічні дослідження.....	44
2.6.1. Дослідження загального імунологічного статусу.....	44
2.6.2. Імунофенотипування за допомогою МкАТ субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові.....	45
2.7. Гістоморфологічні дослідження.....	47
2.8. Електронно-мікроскопічні дослідження.....	48
2.9. Модифікована методика транспупілярної термотерапії (810 нм)	49

2.9.1. Оцінка ефективності модифікованої методики ТТТ.....	51
2.10. Методи статистичної обробки матеріалу.....	52
РОЗДІЛ 3. ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ТРАНСПУПІЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ.....	54
3.1. Гістоморфологічні особливості меланому хоріоїдеї після проведення декількох сеансів діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії.....	54
3.1.1. Гістоморфологічні зміни в МХ після транспупілярного термотерапевтичного впливу діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм після 1, 2, 3 і 4 сеансів дії.....	54
3.1.2. Гістоморфологічні зміни в МХ після ТТТ за модифікованою методикою – невдалі випадки.....	60
3.2. Ультроструктурні особливості меланому хоріоїдеї після проведення декількох сеансів діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії.....	65
РОЗДІЛ 4. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЇ T₁N₀M₀ (ВИСТОЯННЯ – ДО 3,0 ММ, ПРОТЯЖНІСТЬ ОСНОВИ – ДО 12,0 ММ)	89
4.1. Стан природної протипухлинної резистентності організму хворих на меланому хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀	89
4.2. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на МХ стадії T ₁ N ₀ M ₀ до початку лікування.....	91
4.3. Динаміка імунологічних показників у хворих на меланому хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀ після проведення одного курсу ТТТ за модифікованою методикою.....	93
4.3.1. Динаміка показників клітинного і гуморального імунітету.....	94
4.3.2. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові.....	95
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРАНСПУПІЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ ЗА МОДИФІКОВАНОЮ МЕТОДИКОЮ В ЛІКУВАННІ МЕЛАНОМИ	

ХОРИОІДЕЇ СТАДІЇ T ₁ N ₀ M ₀ (ВИСТОЯННЯ – ДО 3,0 ММ, ПРОТЯЖНІСТЬ ОСНОВИ – ДО 12,0 ММ) ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПУХЛИНИ.....	100
5.1. Клінічна характеристика меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀ до початку лікування.....	100
5.2. Оптична когерентна томографія в диференційній діагностиці меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀	105
5.3. Флуоресцентна ангіографія в диференційній діагностиці меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀	109
5.4. Оцінка ефективності транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀	111
5.4.1. Оцінка ефективності ГТТ за модифікованою методикою в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀ залежно від початкових параметрів пухлини.....	111
5.4.2. Прогноз локального результату лікування за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀ залежно від початкових параметрів пухлини.....	114
5.4.3. Оцінка ефективності ГТТ в лікуванні МХ стадії T ₁ N ₀ M ₀ залежно від інших клінічних характеристик пухлини.....	120
5.4.4. Віддалені результати лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀ за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії.....	122
5.5. Локальний контроль стану очного дна методом флуоресцентної ангіографія МХ стадії T ₁ N ₀ M ₀ до і в процесі лікування.....	124
5.6. Порівняльний аналіз ефективності модифікованої методики ГТТ меланоми хоріоїдеї стадії T ₁ N ₀ M ₀ із стандартною методикою, за даними літератури.....	132
5.7. Оптимізація тактики лікування хворих на МХ стадії T ₁ N ₀ M ₀	135
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	141
ВИСНОВКИ.....	155

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158
ДОДАТОК 1	191
ДОДАТОК 2	194
ДОДАТОК 3	195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БТ	– брахітерапія
ВВС	– вторинне відшарування сітківки
ВОТ	– внутрішньоочний тиск
ГТ	– гіпертермія
ІЛ-2	– інтерлейкіни-2
КД	– клітинний детрит
ЛФ	– лімфоцит
М	– мітохондрії
МК	– клітини меланому
МКаТ	– моноклональні антитіла
МС	– меланосома
МХ	– меланома хоріоїдеї
ОКТ	– оптична когерентна томографія
ПК	– пухлинні клітини
СОКТ	– спектральна оптична когерентна томографія
СПК	– світлі пухлинні клітини
СТ	– сполучна тканина
ТПК	– темні пухлинні клітини
ТТТ	– транспупілярна термотерапія
УЗ	– ультразвукове сканування
УМ	– увеальна меланома
ФАГ	– флуоресцентна ангиографія
ФАН	– фагоцитарна активність нейтрофілів
ICAM-1	– молекула міжклітинної адгезії-1
LCA	– загальний лейкоцитарний антиген
LPAP	– лімфоцитів фосфопротеїн
TNM	– the Tumor, Node, Metastasis

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Увеальна меланома (УМ) серед первинних внутрішньоочних злоякісних новоутворень складає до 90 %, серед онкоофтальмологічної патології – 25 %, а серед меланом іншої локалізації – 15 % [13, 16, 53, 60, 74, 91, 110, 265]. Найбільш частою локалізацією УМ є хоріоїдея (85-88 %) [60, 62, 91, 192, 250, 302].

Особливе місце серед усіх меланом хоріоїдеї (МХ) займають пухлини малих розмірів, які складають 5-21 % [68, 72, 111, 178, 250], до яких, за даними різних авторів, відносяться МХ висотою до 3,0-4,0 мм [235, 261, 266]. За класифікацією Американського об'єднаного комітету по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) і Міжнародного протиракового союзу (L'Union Internationale Contre le Cancer – UICC) у 2018 році оприлюднено нове (восьме) видання пухлин людини, у тому числі пухлин органа зору та його придатків, за системою Tumor, Nodus, Metastasis (TNM). Згідно цієї класифікації, до МХ стадії T₁N₀M₀ відносяться меланоми, які вистоять в скловидне тіло до 3,0 мм і мають протяжність основи не більше 12,0 мм, а також меланоми з вистоянням від 3,1 до 6,0 мм і протяжністю основи не більше 9,0 мм [286]. Таким чином, стадія T₁N₀M₀, яка є початковою стадією захворювання, має дві категорії початкових розмірів МХ, серед яких до МХ малих розмірів можливо віднести меланоми, що мають вистояння в скловидне тіло до 3,0 мм і протяжність основи не більше 12,0 мм, чим ми і будемо керуватися в нашому дослідженні.

Ряд іноземних дослідників відмічають, що існує пряма залежність розвитку метастазування від розмірів УМ [136, 268, 287]. У зв'язку з цим, можливо припустити, що якщо лікування розпочнеться на початковій стадії захворювання, коли розміри пухлини не перевищують вистояння в скловидне тіло 3,0 мм і протяжність основи 12,0 мм, можливо очікувати добрий життєвий прогноз.

Практично до середини ХХ сторіччя, енуклеація (видалення ока) і екзентерація орбіти (видалення її вмісту) були єдиними радикальними методами лікування УМ. Не дивлячись на такі радикальні операції, даже при малих розмірах

пухлини, смертність від метастазів після енуклеації складає 24-50 % впродовж перших 5 років спостереження [13, 61, 91, 136, 308, 309]. Розвиток органозберігаючого лікування УМ, в якості якого дослідники використовують: лазерхірургічні методики (фото- і лазеркоагуляція, фотодинамічна терапія, термотерапія), променева терапія – контактна (брахітерапія) і дистанційна (опромінення електронним і вузьким протонним пучком), стереотаксична радіохірургія (кібер-ніж та гама-ніж); хірургічне втручання (блокексізія, склерувеоектомія, ендорезекція пухлини); кріодеструкція, сприяв підвищенню ефективності лікування УМ і виживанню хворих [11, 12, 14, 15, 22-27, 59, 63, 68-70, 91, 138, 139, 143, 152-155, 167, 172, 175, 176, 182-185, 187, 194, 208, 228, 232, 233, 241, 244, 249, 253, 256, 268, 278, 280, 291, 283, 301, 303, 306, 307].

Одним із сучасних методів лікування МХ малих розмірів є транспупілярна термотерапія (ТТТ), яка використовується при розмірах пухлини не більше 4,7 мм (максимальна виявлена глибина некрозу при дії ТТТ) [18, 19, 29, 30, 32, 58, 71, 72, 77, 93, 116, 139, 164, 186, 212, 215, 226, 240, 294, 295, 310]. Разом з тим, дані про ефективність лікування МХ таких розмірів суперечливі – одні автори відмічають його високу ефективність (80-94 %) [29, 30, 93, 132, 180], інші – відсутність такої [290, 295].

На теперішній час роль імунної системи в розвитку онкологічного захворювання не викликає сумніву, у тому числі й внутрішньоочної меланоми [35-37, 56, 73-76, 78-81, 174, 205-207, 263, 298, 300], але даних про стан імунної системи у хворих на МХ на початковій стадії захворювання та при проведенні ТТТ в літературі нами не знайдено.

Відсутні в літературі також чіткі дані про те, які розміри пухлини, з урахуванням класифікації МХ за системою TNM, найбільш показані для її використання як монотерапії і яка її ефективність, а також коли і при яких розмірах пухлини слід підключати брахітерапію, яка роль імунної системи в реалізації механізмів імунної відповіді організму хворого на МХ на самостійну дію діод-лазерної (810 нм) ТТТ та чи необхідна чи ні при цьому імунокоригуюча терапія. Всі ці питання є доцільними і актуальними та потребують вирішення шляхом вдосконалення методики ТТТ і

визначення її місця в органозберігаючому лікуванні МХ, зокрема, стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм).

Мета дослідження:

Підвищити ефективність лікування меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) шляхом застосування транспупілярної термотерапії як монотерапії на основі модифікованої методики з урахуванням особливостей клінічних характеристик пухлини.

Завдання дослідження:

1. Визначити гістоморфологічні та ультраструктурні зміни в меланомі хоріоїдеї після проведення різної кількості сеансів транспупілярної термотерапії.

2. Модифікувати методику транспупілярної термотерапії меланоми хоріоїдеї для використання її як монотерапії при меланомі хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм).

3. Вивчити стан імунної системи хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) до початку лікування та після курсу транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою.

4. Визначити ефективність модифікованої методики транспупілярної термотерапії як монотерапії меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) залежно від клінічних характеристик пухлини.

5. Оптимізувати тактику лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) з використанням модифікованої методики транспупілярної термотерапії і розробити алгоритм обстеження і лікування таких хворих.

Об'єкт дослідження: меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (МКБ 10 – злоякісне новоутворення судинної оболонки).

Предмет дослідження: клінічні характеристики меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм), гістоморфологічні та ультраструктурні зміни в меланомі після транспупілярної термотерапії, модифікована методика транспупілярної термотерапії та її ефективність, стан імунної системи хворого на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0

мм, протяжність основи – до 12,0 мм) та вплив на неї транспупілярної термотерапії.

Методи дослідження: візометрія, обстеження периферічного поля зору і кампіметрія, вимірювання внутрішньоочного тиску, рефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, оптична когерентна томографія (ОКТ), флуоресцентна ангіографія (ФАГ), ультразвукове (УЗ) дослідження ока та органів черевної порожнини, рентгенографія легень, імунологічні, гістоморфологічні, електронно-мікроскопічні дослідження, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше встановлено, що інтенсивність деструктивних змін в паренхімі пухлини (балонклітинна дегенерація, сухий і вологий некроз), які супроводжуються руйнуванням плазмолем з глибокою деструкцією органел, особливо мітохондрій, та повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також деструктивними змінами стінок кровоносних судин та їх тромбозом, набуває максимуму на четвертий день впливу ТТТ.

Доведено, що меланома хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) на початковій стадії пухлинного процесу супроводжується підвищенням активності клітинної та гуморальної ланок імунітету та природної протипухлинної резистентності організму та активацією експресії на лімфоцитах периферічної крові маркерів CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺.

Вперше виявлено, що ТТТ впливає на протипухлинну імунну відповідь організму хворого на меланому хоріоїдеї, яка проявляється активацією експресії на лімфоцитах периферічної крові костимуляторної молекули CD7⁺ (на 59,14 %, p=0,04), яка індукує секрецію цитокінів, та маркера активації лімфоцитів CD95⁺ (на 40,86 %, p=0,05), який підвищує проапоптотичну активність лімфоцитів, що сприяє реалізації лікувального ефекту.

Відмінності отриманих результатів від відомих раніше

Даних відносно отриманих 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 проліковано за модифікованою методикою ТТТ хворих на МХ, вивчено віддалені результати лікування, проводився забір матеріалу для гістоморфологічних і електронно-мікроскопічних досліджень, виконано патентно-інформаційне обґрунтування теми дисертації. Наукову новизну, практичну значимість і висновки дисертації сформульовано разом із науковим керівником.

Розробка методики транспупілярної термотерапії здійснена за консультативною допомогою член-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Н. В. Пасечнікової та д.мед.н., професора В. О. Науменка.

Гістоморфологічні дослідження проведено в лабораторії патоморфологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою д.мед.н., професора В. В. Віта.

Електронно-мікроскопічні дослідження проведено в лабораторії електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою к.мед.н. Н. І. Молчанюк.

Імунологічні дослідження проведено в лабораторії імунологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою д.мед.н. Л. М. Величко і к.біол.н. О. В. Богданової.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою наукового співробітника ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» О. І. Драгомирецької.

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» (2013-2019), засіданнях Одеського обласного товариства офтальмологів (2013, 2019), науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», м. Одеса (2016, 2017, 2019), Всеукраїнської науково-практичної конференції офтальмологів, присвяченої 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України, Вінниця (2018), XIV з'їзді

офтальмологів України, Одеса (2018), Всеукраїнської науково-практичної конференції офтальмологів «Актуальні питання офтальмології», м. Івано-Франківськ (2019).

Основні наукові результати дисертації опубліковані в 17 наукових роботах, з них 10 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватись результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» (в тому числі 2 – у міжнародних виданнях), 1 патент України, 6 публікацій в матеріалах і тезах конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 198 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, шість розділів власних досліджень, висновки, список використаних літературних джерел (містить 310 найменувань, представлений на 32 сторінках) та 3 додатки, що займають 8 окремих сторінок. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 62 рисунками, з них 6 таблиць та 34 рисунків займають 25 окремих сторінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота була і є складовою частиною НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»: «Роль протипухлинних механізмів в реалізації лікувального ефекту і ефективності комплексної імунотерапії при органозберігаючих методах лікування хворих з новоутвореннями ока, його придатків та орбіти» 2013-2015 рр., (№ держреєстрації 0113U001657); «Розробити методи хірургічного (іридоциклектомія), лазерного (транспупілярна термотерапія) і комбінованого (радіокріохірургія) лікування злякисних новоутворень увеального тракту ока і кон'юнктиви і визначити механізми реалізації лікувального ефекту цих методів» 2016-2018 рр., (№ держреєстрації 0116U002684); «Вивчити патогенетичні механізми реалізації клінічного ефекту нових комбінованих методів лікування меланоми увеального тракту» 2019-2021 рр., (№ держреєстрації 0119U101013), в яких автор була і є співвиконавцем.

Практичне значення отриманих результатів

Модифіковано методику транспупілярної термотерапії меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм), яка полягає в проведенні щоденних, один раз на день сеансів транспупілярної термотерапії чотири дні поспіль з інтервалом між курсами лікування 2-3 місяці протягом року до отримання повної резорбції пухлини і доведено можливість її використання як монотерапії (патент України №102890).

Розроблено тест (чутливість – 88,2 %, специфічність – 82,4 %) прогнозування позитивного (повна та часткова резорбція пухлини \leq 2,0 мм) або негативного (продовжений ріст пухлини \geq 2,0 мм) локального результату лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) залежно від вистояння пухлини (прикордонне значення = 2,0 мм) в скловидне тіло за даними ультразвукового сканування очного яблука.

Оптимізовано тактику лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) шляхом модифікації методики ТТТ з високою ефективністю отриманого локального результату (92,1 %), в тому числі у вигляді повної резорбції пухлини в 81,5 % випадків, та розроблено алгоритм обстеження і лікування таких хворих.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати роботи впроваджено в практику відділу офтальмоонкології і відділу вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та ТОВ «Клініка професорів інституту ім. В. П. Філатова» при консультативній поліклініці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

РОЗДІЛ 1

ТРАНСПУПЛЯРНА ТЕРМОТЕРАПІЯ В ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ УВЕАЛЬНОЇ МЕЛАНОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Клінічні особливості меланому хоріоїдеї малих розмірів

Увеальна меланома (УМ) це злоякісна внутрішньоочна пухлина меланоцитарного генезу, що характеризується агресивним, прогресуючим перебігом і представляє загрозу не тільки для органа зору, але й для життя пацієнта.

Захворюваність УМ, за даними різних авторів, коливається від 0,6 до 2,2 на 100 тисяч населення [24, 53, 91] і від 2,0 до 13,3 осіб на 1 мільйон [13, 53, 66, 91, 265], в Росії від 6,23 до 8 осіб на 100 млн. дорослого населення, за даними Челябінського обласного онкодиспансеру 0,73 на 100 тис. населення [110]. В Україні частота УМ складає 8-10 випадків на 1 мільйон населення і має стійку тенденцію до збільшення [3].

Як правило, УМ розвивається у осіб працездатного віку, середній вік яких становить 50,9-62,5 років [169, 178, 223, 293], значно рідше (1 % від всіх УМ) – у більше молодому віці (до 20 років) [13, 67, 116].

Найчастіше (85-88 %) УМ локалізується в хоріоїдеї [60, 91, 192, 250, 260]. Серед всіх меланом хоріоїдеї (МХ) 5-21 % становлять пухлини малих розмірів, до яких, за даними різних авторів, відносяться МХ висотою до 3,0-4,0 мм [72, 111, 177, 178, 235, 249, 261, 266, 296]. За класифікацією Shields J. A., до них відносять МХ заввишки до 4,0 мм [177], за даними Robertson D. M. з співавторами – до 3,5 мм [261], за даними інших авторів – до 3,0 мм [165, 222, 258]. У 2009 році Американським Об'єднаним Комітетом по Раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) і Міжнародним Противораковим Союзом (L'Union Internationale Contre le Cancer – UICC) було видане нове (сьоме) видання, а у 2018 році – восьме, класифікації пухлин людини, у тому числі пухлин органа зору та його придатків, за

системою TNM. Згідно цієї класифікації, до MX стадії T₁N₀M₀ відносяться меланоми, які вистоять в скловидне тіло до 3,0 мм і мають протяжність основи не більше 12,0 мм, а також меланоми з вистоянням від 3,1 до 6,0 мм і протяжністю основи не більше 9,0 мм [286]. Таким чином, стадія T₁N₀M₀, яка є початковою стадією захворювання, має дві категорії початкових розмірів MX, серед яких до MX малих розмірів можливо віднести меланоми, що мають вистояння в скловидне тіло до 3,0 мм і протяжність основи не більше 12,0 мм, чим ми і будемо керуватися в нашому дослідженні [286].

Найбільш характерною локалізацією MX малих розмірів є центральні відділи очного дна, при цьому, локалізація в ділянці макули становить 26-42 %, юкстапапілярно 31-50 % [162, 164, 229, 274, 294]. Така локалізація MX раніше призводить до будь-яких виникаючих розладів центрального зору та її можна раніше діагностувати, в той час як пухлини, які локалізуються в екваторіальній і преекваторіальній зонах, мають частіше великі розміри [88], що пов'язано з пізнім виявленням пухлини і виникненням цілого ряду ускладнень, які перешкоджають проведенню органозберігаючого лікування.

При MX малих розмірів, які є початковою стадією захворювання, рідше страждають зорові функції, ніж при MX середніх і великих розмірів. За даними Є. С. Булгакової, що проаналізувала дані ряду авторів про гостроту зору пацієнтів з MX малих розмірів, на момент виявлення пухлини в 80,0 % випадків визначається висока гострота зору (0,5-1,0) і тільки в 6,2 % – 0,1 і нижче [29]. У той же час, локалізація MX малих розмірів в центральних відділах очного дна зумовлює гірший прогноз для зорових функцій [245, 246, 255], що ускладнює прийняття рішення про проведення органозберігаючого лікування як лікарем, так і пацієнтом. У зв'язку з цим, у ряді випадків, враховуючи малий розмір пухлини, лікарем вибирається тактика тривалого динамічного спостереження для підтвердження правильного діагнозу і виявлення можливого прогресування пухлини [137,170,196, 250, 274, 285]. Однак така тактика, на наш погляд і на думку деяких з авторів, неправильна, так як очікування прогресування пухлини може привести до її екстрасклерального розповсюдження і розвитку метастатичного процесу, що погіршує життєвий

прогноз [258, 275, 305]. Відмічено, що серед пацієнтів, диференційна діагностика у яких вимагала динамічного спостереження, зростання пухлини було у 18 % випадків при середньому терміні спостереження 51 місяць, а метастазування розвилось в 3 % випадків [258]. Відомо також, що в зростаючій меланомі підвищується її мітотична активність, що має прямо пропорційну залежність з її злоякісністю [141], а найбільш злоякісні клітинні типи УМ (змішаний і епітеліоїдний) належать до швидко зростаючих [4, 5, 28, 104, 105-109, 252, 276, 303].

На думку ряду авторів, ріст і метастазування меланоми пов'язані з її пігментацією [1, 60, 117, 151, 162, 178, 250], тому що серед пігментованих пухлин частіше спостерігаються змішані і епітеліоїдноклітинні гістологічні типи меланоми [40, 41, 134].

Важливою особливістю МХ є те, що в 0,5 % випадків з пігментованих невусів хоріоїдеї, які в 82,3-89 % випадків локалізуються в задньому полюсі ока, розвиваються МХ малих розмірів. За даними літератури, в 24,3 % видалених МХ при морфологічному дослідженні був виявлений невоїдний генез пухлини [55, 90, 91, 277]. На сьогоднішній день вивчені і розроблені фактори ризику малігнізації невусів і прогресивного зростання МХ малих розмірів. До таких факторів віднесені: висота пухлини більше 2,0 мм; наявність субретинальної рідини над пухлиною та наявність помаранчевого пігменту на її поверхні; прилягання краю пухлини до диску зорового нерва (ДЗН); симптоми порушення зору фотопсії, плаваючі крапки, затуманення [151, 172, 258, 259]; збільшення дистрофічних процесів у сітківці над вогнищем пухлини [55]. Ймовірність зростання МХ збільшується до 38 % при наявності одного з цих факторів ризику, до 50 % при наявності двох і більше, а відсутність усіх факторів ризику призводить до зростання меланоми в 3 % випадків протягом п'яти найближчих років [151, 167, 258]. До теперішнього часу клінічна диференціація початкової меланоми і невуса хоріоїдеї нерідко є складним завданням.

Рівень смертності від метастазів пацієнтів з МХ малих розмірів при 5-річному терміні спостереження становить 3-16 % [136, 146], тоді як після лікування середніх і великих 23-53 % [1, 21, 136, 195, 216, 235, 258, 268]. Важливим фактором ризику

метастазування є збільшення розмірів пухлини, як її вистояння [13, 203], так і протяжності [175, 230, 252, 255], а також локалізація пухлини. Так, Shields С. L. з співавт. відзначають, що зростання пухлини підвищує ризик метастазування в 8 разів, а зростаюче новоутворення висотою більше 1,1 мм в комбінації з юкстапапілярною локалізацією – у 81 раз [203, 252, 258].

Таким чином, МХ малих розмірів можуть розвиватися як самостійно, так і в результаті переродження доброякісного невуса хоріоїдеї. Своєчасне лікування і правильно обрана тактика на ранній стадії МХ дуже важливі, оскільки покращують прогноз щодо збереження зорових функцій і ока як органа, а також і життя пацієнта.

1.2. Термотерапія в органозберігаючому лікуванні меланоми хоріоїдеї

Наприкінці ХХ століття той факт, що енуклеація (видалення ока) і екзентерації орбіти, які були на той час єдиним радикальним лікуванням УМ, сприяють генералізації пухлинного процесу, вже не визивав сумніву [16, 17, 61, 91, 136, 271, 308, 309]. Висока смертність (24-50 %) від метастазів протягом перших п'яти років спостереження після енуклеації [63, 68, 241, 244, 264, 268], навіть при пухлинах малих розмірів, спонукало вчених до розробки нового напрямку в лікуванні УМ – органозберігаючого, яке на сьогодні складається з різних його видів: лазерхірургічних методик (фото- і лазеркоагуляція, фотодинамічна терапія, термотерапія); контактної (брахітерапія) та дистанційної (опромінення електронним, вузьким протонним пучком) променевої терапії; стереотаксичної радіохірургії (кібер-ніж та гама-ніж); хірургічних втручань (блокексізія, склерувоектомія, ендорезекція); кріодеструкції та їх комбінацій [11, 12, 14, 15, 22-27, 59, 63, 68-70, 91, 138, 139, 143, 152-155, 167, 172, 175, 176, 182-185, 187, 194, 208, 228, 232, 233, 241, 244, 253, 256, 268, 278, 280, 281, 283, 301, 303, 306, 307].

Одним із сучасних методів лікування МХ початкової стадії (малих меланом) є транспупілярна термотерапія (ТТТ) [18, 19, 29, 30, 32, 58, 71, 72, 77, 93, 116, 139, 164, 186, 212, 215, 226, 240, 294, 295, 310].

Перші роботи з дослідження впливу діод-лазерної ТТТ на МХ людини

з'являються в 90-х роках минулого століття. В експерименті J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis та інші встановили, що ТТТ МХ викликає клітинний некроз глибиною від 1,3 до 3,9 мм [201, 211-213, 215, 291, 294]. Збільшення глибини некрозу пухлини мало прямий кореляційний зв'язок з підвищенням температури від 45 до 60°C і експозиції від 1 до 10 хвилин [202, 236, 299]. Гістопатологічними дослідженнями було встановлено, що після ТТТ глибина ураження пухлини в очах з меланомою у зелених мавп і людини більше, ніж після фотокоагуляції – до 3-4 мм в очах людини і до 6 мм в очах тварин. G. Langmann зі співавторами [226, 290] встановили найбільшу глибину некрозу (до 4,7 мм) після ТТТ, що стало підставою для застосування даного методу при розмірах УМ не більше 4,7 мм. На думку ряду авторів, механізм розвитку некрозу пухлини після ТТТ пов'язаний переважно з пошкодженням і розпадом мітохондрій – як в меланомних клітинах, так і в ендотеліоцитах судин [170, 173, 199, 231, 292].

Використовували діодний лазер з довжиною хвилі 810 нм, особливістю якого є те, що його випромінювання глибоко проникає в судинну оболонку ока, де поглинається меланоцитами [62, 236]. При цьому практично не страждають шари сітківки, фоторецептори і нервові волокна сітківки області макули [10, 46, 210], тому що дане випромінювання слабо поглинається ксантофільним пігментом, який сконцентрований в цій зоні [62, 231]. Крім того, при дії діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм не пошкоджуються оптичні середовища ока [62, 201, 217], які абсорбують цей діапазон хвиль в 3-5 % випадків [139, 140, 144, 203, 237].

1.2.1. Методика проведення діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії меланоми хоріоїдеї. Більшість авторів, які використовують ТТТ як самостійний метод лікування МХ, описують наступну методику: безперервний режим впливу протягом 60-90 секунд, при потужності 200-1200 мВт, діаметрі світлової плями 1-7 мм. Кількість аплікацій залежить від площі пухлини і становить 5-38 за один сеанс, який проводиться з інтервалом 1-6 місяців. Кількість сеансів може бути від 1 до 7 [149, 156, 196, 237, 250, 261, 274, 294].

Найбільш визначеним при проведенні ТТТ є експозиційний час, який не повинен бути менше 1 хвилини, оскільки пошкодження пухлини після дії гіпертермії

настає не раніше, ніж через 40 секунд [162, 217, 237, 250, 261, 294, 295]. При цьому виникає питання – як застосувати гіпертермію так, щоб не отримати фотокоагулюючого ефекту, який призводить до некрозу і рубцювання, що утруднює подальше проникнення тепла в пухлину [237, 295]. Якою повинна бути щільність потужності залежно від діаметра плями, що використовується? Е. С. Булгакова розробила метод комп'ютерної колориметрії у визначенні ступеня пігментації внутрішньоочного новоутворення, що дозволяє диференційовано підходити до вибору параметрів діод-лазерного випромінювання і застосовувати адекватну ступеню пігментації щільності потужності випромінювання [29]. Разом з тим, ряд питань продовжує залишатися невирішеним – як підібрати потужність впливу та її щільність у кожному конкретному випадку з урахуванням розмірів пухлини, її локалізації і пігментації; необхідно, чи ні досягати фотокоагулюючого ефекту; якою повинна бути ширина захвату здорових тканин по краю пухлини, яка за даними літератури коливається від 0,5 до 1,5 мм, [149, 156, 162, 274, 294], скільки потрібно проводити курсів монотерапевтичного лікування? Все це вимагає подальшого удосконалення методики проведення ТТТ.

Після проведення ТТТ формування плаского хоріоретинального атрофічного рубця в зоні впливу на пухлину відбувається в термін від 2 до 6 місяців [261, 274, 291]. Поряд з цим формується локальна гіперпігментація [196, 261, 274], яка, на думку деяких авторів, являє собою некротичну тканину [274] або гіпертрофованій пігментний епітелій [261] і повільно резорбується протягом 1 року. Також в зоні клінічно видимого плаского рубця довго зберігається перфузія хоріокапілярів після ТТТ [149, 279]. У зв'язку з цим чітко не визначені критерії ефективності даного методу.

Все вище сказане свідчить про доцільність і актуальність удосконалення ТТТ, як самостійного методу лікування, особливо для МХ малих розмірів.

1.2.2. Ефективність транспупілярної термотерапії меланоми хоріоїдеї малих розмірів. Про успішне застосування ТТТ, як самостійного методу лікування МХ свідчить ряд авторів, пріоритет серед яких належить С. L. Shields і J. A. Shields з співавторами [71, 117, 152, 176, 188, 190, 226, 261, 266-271,

273, 280, 293, 294 та ін.].

Позитивний результат лікування МХ оцінюється локальною відповіддю (офтальмоскопічною картиною очного дна) і життєвим прогнозом. Локальним позитивним результатом багато авторів вважають наявність на очному дні видимого хоріоретинального рубця або залишкової пухлини, висота якої, за даними двомірного ультразвукового дослідження, становить до 1,5-1,7 мм, що не зовсім зрозуміло для МХ малих розмірів, і стабільність клінічної картини за весь період спостереження.

Оцінка ефективності лікування МХ проводиться відповідно до критеріїв, розроблених комітетом експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я для солідних пухлин при використанні одного найбільшого розміру пухлини:

1. Повний ефект — резорбція пухлини, рубцювання, повне зникнення всіх пухлинних проявів, підтверджене через 4 тижні (для внутрішньоочної меланоми пласке або злегка промінуюче до 1 мм коричневого кольору вогнище, яке оточене хоріоретинальним рубцем).

2. Частковий ефект – зменшення на 50 % і більше суми всіх найбільших діаметрів контрольованих вогнищ.

3. Стабілізація – зменшення менш, ніж на 50 % від вихідних показників, стабілізація або збільшення не більше ніж на 25 %.

4. Прогрес – збільшення не менш, ніж на 25 % і більше суми всіх найбільших діаметрів контрольованих вогнищ [30, 52].

На теперішній час єдиних критеріїв оцінки ефективності ТТТ в лікуванні МХ практично не існує, крім того, що результат лікування вважається позитивним вже при 10 % регресу від початкових розмірів пухлини [200]. Для об'єктивної оцінки ефективності даного методу лікування, крім ступеня регресу пухлини, застосовують томографічні дослідження швидкості кровотоку в судинах пухлини і центральної артерії сітківки, а також ступінь облітерації судинної мережі пухлини [20, 147, 156, 234, 260, 261, 279]. Однак чітких показників цих змін в оцінці ефективності ТТТ в літературі ми не зустріли.

Ефективність ТТТ, за даними різних авторів, коливається від 82 до 94 % [156, 165, 190, 191, 234, 250, 261, 273, 274]. Була доведена доцільність застосування ТТТ в

лікуванні МХ юкстапапілярної і центральної локалізації [72, 113, 190, 256, 260, 269] і показано, що ТТТ при цьому дозволяє зберегти високі функціональні можливості ока [190, 225, 243, 291]. У той же час зазначено, що застосування ТТТ, як самостійного лікування юкстапапілярної, слабопігментованої МХ висотою більше 3,5 мм, що прилягає до ДЗН протягом трьох годин, не є доцільним, а також те, що при ерекваторіальній локалізації МХ перевагу слід віддавати брахітерапії (БТ) або локальній резекції (Shields С. L. з співавт.).

Багато авторів відзначають після ТТТ МХ розвиток рецидивів в 5-29 % [149, 156, 164, 177, 190, 196, 229, 250, 261, 274], а деякі – в 55 % випадків [251], кількість яких може зростати із збільшенням терміну спостереження [177, 196, 250, 274]. Причиною продовженого зросту МХ після ТТТ деякі автори вважають поширення пухлинних клітин через хоріоїдею по склеральним каналам або ламелярним пластинкам інтра- або екстрасклерально, що в 80-100 % випадків є причиною енуклеації ока [146, 177], яка після ТТТ становить 1-16,6 %. При цьому у 20,0 % випадків МХ були безпігментними, а в 80,0 % випадків мали юкстапапілярну локалізацію [146, 156, 177, 190, 196, 250, 251]. Смертність від метастатичної хвороби становить 1 % [250].

1.2.3. ТТТ в поєднанні з транссклеральною брахітерапією при лікуванні МХ. ТТТ застосовується для лікування МХ не тільки самостійно, але і в поєднанні з транссклеральною брахітерапією (БТ) [11, 12, 82, 111, 190, 217, 218, 237, 239, 260, 269, 292 та ін.], посилюючи дію останньої [1] та підвищуючи її ефективність [11, 113, 130, 152, 185, 193, 217, 239, 295-297 та ін.], при цьому зменшується доза опромінення і знижується кількість променевих ускладнень [91, 185, 224, 238]. Разом з тим, робіт з вивчення переваг і недоліків ТТТ перед БТ при лікуванні МХ малих розмірів в літературі невелика кількість. Не визначено чітко місце кожного з цих методів в органозберігаючому лікуванні МХ. Так, одні автори вважають, що для досягнення максимальної ефективності комбінованого лікування ТТТ повинна застосовуватися одночасно або через 24-48 годин після БТ, тому що при такому поєднанні реалізується радіосенсибілізуюча роль гіпертермії [45, 69-72, 82, 111, 116, 117]. Більшість авторів проводять ТТТ на залишкову пухлину після БТ із

застосуванням офтальмоаплікаторів Ru-106 або I-125 [154, 171, 185, 197, 209, 217, 221, 225, 226, 237, 238, 241-248, 255, 274, 282, 295]. При такій комбінації методів повний регрес МХ отримано в 97,0 % випадків при терміні спостереження 15 місяців, [209], в 80,0 % – при терміні спостереження 30 місяців [149], в 78,0 % – при терміні спостереження 24 місяці і в 90,0 % – при 5-річному терміні спостереження [217, 288].

Слід зазначити, що серед дослідників немає також чіткої думки про рівні локального контролю за МХ малих розмірів і про відсутність різниці в отриманих функціональних результатах при застосуванні ТТТ або БТ. Одні відзначають, що більше високий рівень локального контролю за МХ малих розмірів вище при БТ, ніж при ТТТ [299]. Інші не виявили різниці в рівні локального контролю між ТТТ і БТ, однак прийшли до висновку, що функціональні результати найкращі після БТ [135]. Таким чином, до теперішнього часу чітко не визначені показання до застосування ТТТ як монотерапії у лікуванні МХ малих розмірів або в комбінації з БТ, що вимагає подальшого вивчення.

Разом з тим, 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 [152, 189, 239, 295].

1.2.4. Ускладнення транспупілярної термотерапії. Багато дослідників відзначають розвиток після проведення ТТТ різних ускладнень, з яких найбільш частими є: оклюзія ретинальних судин за змішаним типом (9-47 %) [92, 135, 156, 162, 164, 190, 196, 229, 250, 261, 273, 274, 294], ретинальні крововиливи, обмежені зоною впливу (33-93 %) [72, 149, 190, 211, 268, 294], преретинальний фіброз з тракціями сітківки (5-44 %) [156, 162, 164, 190, 196, 229, 250, 273, 274, 294], субретинальні крововиливи (6-17 %) і збільшення, що мало місце до лікування, ексудативного серозного відшарування сітківки (35 %) [190, 261], набряк макулярної зони (6-10 %) і кістоподібний набряк макули (4-15 %) [235, 255, 262, 275, 295, 302, 303], локальна неоваскуляризація сітківки (4-17 %) [135, 196, 250, 273, 274, 294], дрібні вітреальні геморагії і крововиливи у склоподібне тіло (1- 10 %) [135, 149, 156, 162, 196, 211], ретинальні розриви та відшарування сітківки [142], локальна

катаракта [217], локальна атрофія райдужки, набряк ДЗН (1 %) [295], інтра- і післяопераційні болі [190, 279], вітреїт [190], задні сінехії [274, 279, 294], інтравітреальна і хоріовітреальна неоваскуляризація і епіретинальна мембрана [148, 185, 261], субретинальна хоріоїдальна неоваскуляризація [156, 221, 227], акумуляція пігменту під сітківкою [220, 222], інтравітреальна дисперсія пігменту і, як наслідок багаторазової ТТТ, кальцифікація пухлини [219], інтравітреальний вихід некротичних мас і пухлинних клітин внаслідок ушкоджуючої дії ТТТ на вже атрофічну після променевої терапії сітківку і мембрану Бруха [218], дегенеративні зміни в області макули [133].

Разом з тим, незважаючи на розвиток ускладнень після ТТТ, зорові функції не страждають або поліпшуються у 58-65 % пацієнтів [156, 164, 196, 261, 274, 294].

1.3. Роль впливу імунної системи організму хворого на увеальну меланому в реалізації органозберігаючого лікування

В останні десятиріччя роль імунної системи в ініціації і розвитку пухлинного процесу не викликає сумнівів. Вивченню даної проблеми присвячено багато експериментальних і клінічних досліджень, в яких доведені зміни клітинної і гуморальної ланок імунітету при різних пухлинах. В останні роки з'явився ряд публікацій, присвячених новим уявленням про патогенетичні механізми прогресування пухлинного процесу, які опосередковані взаємодією імунокомпетентних і пухлинних клітин [6-9, 34-38, 48, 49, 64, 65, 85, 87, 89, 111]. Існує думка, що в певних умовах імунна система не тільки не відторгає пухлину, а навпаки, приймає участь в її розвитку і прогресуванні [8].

Найбільш суттєвими причинами, з якими пов'язана неможливість адекватної імунної відповіді на пухлину, є імунологічна толерантність; відсутність протективних пухлинних антигенів; індукування пухлиною периферичної селекції Т-лімфоцитів і порушення функції імунокомпетентних клітин в пухлинному вогнищі; дисбаланс цитокінів, які продукуються лімфоцитами, що інфільтрують пухлину [83, 86, 101, 104].

Для будь-якого онкологічного захворювання характерна загальна

імунодепресія, виразність і механізми розвитку якої різноманітні. Багатофакторне її походження звичайно поєднується зі здібністю клітин пухлинного клону активно протистояти спрямованій на них дії ефektorів імунної системи, що визначається як імунна толерантність або імунна резистентність. Багатьма біохімічними, імунологічними, молекулярно-біологічними і генетичними дослідженнями злоякісних новоутворень та досягненнями в інших галузях медицини вдалося з'ясувати деякі молекулярні механізми, що сприяють як розвитку імунодепресії, так і толерантності малігнізованих клітин відносно імунної системи.

Перші дослідження стану імунної системи при УМ були присвячені вивченню шкіряних реакцій до різних антигенів – дінитрохлорбензолу, туберкуліну, стрептокінази, антигенам, які асоційовані з меланомою. Надалі виявляли функціональні показники імуноцитів в реакціях бластної трансформації, гальмуванні міграції лейкоцитів, трансформації моноцитів у зрілі макрофаги, фагоцитарній активності макрофагів, цитолітичної активності НК-клітин, вмісту імуноглобулінів. Проведені дослідження підтвердили посилення імунодефіциту при прогресуванні УМ і встановили прямий кореляційний зв'язок між імунними показниками і прогнозом захворювання [56, 73-81, 174, 205-207, 265, 298, 300].

На ранніх стадіях розвитку пухлини основну роль в розвитку протипухлинного захисту організму грають цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8⁺). Така ситуація зберігається доки на поверхні пухлинних клітин у достатній кількості експресуються молекули МНС 1-го класу. Однак по мірі прогресування захворювання кількість таких молекул знижується або вони зовсім зникають. Тоді основну роль у захисті починають грати натуральні кіллери – НК (CD16⁺), які виконують антиген-незалежний лізис клітин. При цьому реалізацію протипухлинного захисту беруть на себе також лімфоцити, які інфільтрують пухлину [87, 300].

Морфологічні дослідження УМ після енуклеації ока підтвердили наявність ознак імунної відповіді клітинного типу в тканині пухлини. Вона проявляється різним ступенем (від злегка помітних дифузних інфільтратів до масивних фокальних накопичень) виразності лімфоплазматичної та макрофагальної

інфільтрації паренхіми пухлини, а також ділянок судинної оболонки і склери, які прилягають до пухлини. Крім того, лімфоцити і плазматичні клітини мають добре розвинуту ендоплазматичну мережу, цистерни якої розширені та наповнені гомогенним матеріалом середньої електронної щільності. Слід також відмітити, що лімфоцити відзначаються високою функціональною активністю, про що свідчить домішок певної кількості лімфобластів з підвищеною кількістю ДНК (до 30 %) [40-42].

Реакція імунної системи на реалізацію лікувального фактору є досить важливою. Доведена роль протипухлинної резистентності організму хворого УМ в реалізації механізмів імунної відповіді на дію фотокоагуляції і брахітерапії [36, 77] та показана доцільність імунокоригуючої терапії, яка підвищує ефективність цих методів. Разом з тим, в літературі відсутні дані про стан імунної системи організму хворого на МХ на початковій стадії захворювання, що є обов'язковим для визначення необхідності імунокоригуючої терапії на початковому етапі лікування і проведення ТТТ як монотерапії.

Резюме

МХ є високо зляжкісною пухлиною, яка навіть в початковій стадії захворювання при малих її розмірах може призводити не тільки до втрати органа зору, а й до смерті хворого від метастазування. Одним з ефективних методів лікування МХ малих розмірів є ТТТ як самостійний метод, так і в комбінації з брахітерапією. Однак до теперішнього часу залишається невирішеним цілий ряд питань – які розміри пухлини, з урахуванням класифікації МХ за системою TNM, найбільш показані для її використання як монотерапії та її ефективність, коли і при яких розмірах пухлини слід підключати брахітерапію, реалізуються механізми імунної відповіді організму хворого на МХ на самостійну дію діод-лазерної (810 нм) ТТТ та необхідна чи ні при цьому імунокоригуюча терапія. Всі ці питання є доцільними і актуальними та потребують вирішення завдяки вдосконаленню методики ТТТ і визначення її місця в органозберігаючому лікуванні МХ, зокрема, стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення мети дисертаційної роботи відповідно до поставлених завдань були проведені клінічні, інструментальні, імунологічні, гістоморфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження, а також статистична обробка отриманих результатів.

2.1. Матеріал та методи дослідження

Матеріалом для проведення дослідження були історії хвороби 99 пацієнтів (99 очей) з меланомою хоріоїдеї, із них 88 хворих (88 очей) МХ стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) і 11 хворих (11 очей) з МХ середніх і великих розмірів, яким була показана енуклеація ока і яким перед енуклеацією, за добровільною згодою пацієнтів, проводились сеанси ТТТ (4 ока – гістоморфологічні дослідження, 7 очей – ультраструктурні).

Гістоморфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження МХ були спрямовані на з'ясування особливостей впливу ТТТ на тканину пухлини при розробці її нової методики. Гістоморфологічні дослідження, окрім 11 МХ середніх і великих розмірів, було проведено також на 7 очах, які були видалені у зв'язку з невдалим лікуванням за модифікованою методикою ТТТ при виникненні ускладнень та при продовженому рості пухлини. Отримані результати цих досліджень явились підставою для модифікації методики проведення ТТТ.

Клінічні дослідження проведено ретроспективно на підставі аналізу історій хвороби 88 хворих МХ стадії $T_1N_0M_0$, які лікувались за модифікованою методикою ТТТ в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з 2004 по 2018 рр.

Оцінка параметрів МХ проводилась за даними УЗ-сканування. Матеріалом для цих досліджень були УЗ сканограми 99 хворих (99 очей), із них 88 хворих (88 очей)

МХ стадії T₁N₀M₀ і 11 хворих (11 очей) МХ середніх і великих розмірів

Для диференційної діагностики пухлин від невусів або інших захворювань ока проводився додатковий метод дослідження – оптична когерентна томографія (ОКТ) очного дна. Матеріалом для цих досліджень були протоколи ОКТ 55 (55 очей) пацієнтів.

З такою ж метою проводилась флуоресцентна ангіографія (ФАГ) підозрілого на пухлину хоріоретинального вогнища, або невуса хоріоїдеї з підозрою на малігнізацію. Матеріалом для цих досліджень були флуоресцентні ангіограми (ФАГ) 62 пацієнтів (62 ока) у вигляді фотографії очного дна. ФАГ проводилась також в динаміці спостереження для оцінки резорбції пухлини.

Метою імунологічних досліджень було вивчення стану клітинного та гуморального імунітету, протипухлинної резистентності організму (35 пацієнтів), а також рівня експресії маркерів ранньої активації лімфоцитів периферичної крові (16 пацієнтів) у хворих на МХ на момент початку лікування та їх змін після проведення курсу ТТТ за модифікованою методикою.

Характер і обсяг проведених досліджень представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характер і обсяг проведених досліджень

№ п/п	Метод дослідження	Кількість хворих	Кількість очей
1	Клінічний	99	99
2	Функціональний (візометрія, ПРП, ВГД, кампіметрія)	88	88
3	Ультразвукове сканування	88	88
4	Імунологічний:	35	35
	Клітинний і гуморальний імунітет	16	16
	Рівень експресії маркерів активації лімфоцитів	44	-
	Контрольна група (практично здорові особи)		
5	Гістоморфологічне дослідження	11	11
6	Електронно-мікроскопічне дослідження	7	7
8	Оцінка ефективності лікування	88	88
9	Флуоресцентна ангіографія	62	62
10	Оптична когерентна томографія	55	55
11	Статистичний	88	88

2.2. Клінічні дослідження

Серед хворих на МХ стадії T₁ малих розмірів середній вік пацієнтів склав 55,9 (SD 12,8) років, мінімальний вік – 23, максимальний – 82 роки. Жінок було 63 (71,6 %), чоловіків – 25 (28,4 %). Праве око уражалось в 46,6 % (41 хворий), ліве – в 53,4 % випадків (47 хворих) [120].

Хворі на МХ ретельно обстежувалися терапевтом з обов'язковим проведенням загального аналізу крові, сечі, визначенням рівня глюкози в крові, швидкості згортання крові, реакції Вассермана, рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, електрокардіографії, ультразвукового дослідження 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 (N₀) та метастатичного процесу (M₀). Тобто всі проліковані нами хворі на момент початку лікування мали згідно з класифікацією за системою TNM 2018 року, стадію T₁N₀M₀. 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.

Ретельно вивчалися анамнез і скарги хворого, послідовність їх появи.

При обстеженні органа зору пацієнтам проводили візометрію, рефрактометрію, визначення внутрішньоочного тиску тонометрами Маклакова, визначали периферичне поле зору на апараті ПРП-60 і проводили кампіметрію за загальноприйнятими методиками [120].

2.3. Ультразвукове сканування

Дослідження проводилося всім 99 хворим МХ, із них у 88 хворих (88 очей) встановлена, за даними УЗ-сканування, МХ стадії T₁N₀M₀ і у 11 хворих МХ середніх і великих розмірів. УЗ-сканування проводилось на апараті «Quantel medical Aviso» датчиком 10 MHz Cine-Scan і сонографі за загальноприйнятою методикою в

лежачому положенні з попередньою місцевою анестезією у вигляді інстиляцій розчину алкаїну в кон'юнктивальну порожнину. Ультразвуковим датчиком визначалася локалізація пухлини та її розміри в мм (вистояння в скловидне тіло і протяжність основи пухлини в двох напрямках). Отримані дані фіксувалися у вигляді фотознімку сканограми.

Ультразвукове сканування проводилось також всім 88 хворим в динаміці спостереження з періодичністю кожні 2-3 місяці для контролю параметрів пухлини та можливих ускладнень.

2.4. Флуоресцентна ангиографія

Дослідження проведено у 62 пацієнтів на МХ або її підозру за допомогою фундус камери фірми «Topcon TRC Retinal camera-50 IX» з метою диференціації пухлини від невуса та інших хоріоретинальних захворювань, а також в динаміці спостереження для визначення активності пухлини. Стерильний 10 % розчин флуоресцеїну натрію 5 мл вводився внутрішньовенно і через 15, 30 хвилин, 1 і 1,5 години за допомогою фундус камери проводили серійне фотографування вогнища пухлини. Загальними ознаками МХ були: рання «гніздова» або плямиста флуоресценція за рахунок наявності власного кровопостачання пухлини («подвійна мережа») з подальшою персистенцією, що переходить в зливну венозну фазу, з тривалим (до 24 годин) збереженням залишкової флуоресценції пухлини.

2.5. Оптична когерентна томографія

Оптична когерентна томографія (ОКТ) проведена у 55 пацієнтів (55 очей) для диференційної діагностики пухлин від невусів або інших захворювань ока на апараті "Stratus OCT model 3000" фірми "Karl Zeis" (Німеччина). При проведенні ОКТ використовувався протокол аналізу Macular Thickness Analysis Report (Retinal Map). Для визначення характеристик анатомії диска зорового нерва (ДЗН) застосовувався протокол Optic Nerve Head Analysis Report, який дозволяє вивчити 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).

2.6. Імунологічні дослідження

2.6.1. Дослідження загального імунологічного статусу. Імунологічне обстеження проведено в лабораторії імунології інституту за загальноприйнятими методиками [33, 57] і включало визначення за допомогою моноклональних антитіл в периферичній крові наступних показників:

- 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⁺[48];
- 6) визначалася фагоцитарна активність нейтрофілів [33, 57];
- 7) оцінка ступеня аутосенсibiliзації до антигенів ока проводилася за тестом "активних" Е-РОК [49];
- 8) визначення імуноглобулінів А, М і G класів [57].

Дослідження проведено у 35 пацієнтів з МХ стадії T₁N₀M₀ і у групи 44 здорових осіб.

2.6.2. Імунофенотипування за допомогою МкАТ субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові. Вивчено інформативність панелі МкАТ (CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺) для визначення активності субпопуляцій лімфоцитів, що експресують дані антигени, у 16 хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ і у 44 здорових осіб.

Забір крові проводився натщесерце із ліктьової вени одноразовим шприцом в

кількості 5 мл в стерильну пробірку з 1 мл розчину гепарину активністю 100 ОД. З венозної крові отримували суспензію клітин, які виділяли в градієнті щільності фікол-верографіну ($d = 1,076-1,078$) методом центрифугування. Далі отримані мазки крові фіксували в камері для фіксації парами 10 % розчину формаліну. Після фіксації мазки розташовували в горизонтальному положенні у вологу камеру і наносили по 20-50 мкл МкАТ до відповідного антигену в зазначені ділянки. Інкубація проводилася впродовж 1 години при кімнатній температурі 18-20⁰ С. Далі обережно струшували антитіла першого шару і промивали скло в забуференому розчині, змінюючи його три рази, просушували вільні від клітин ділянки скла, намагаючись не зачепити зазначені зони реакції. Потім наносили 20-50 мкл неміченої сироватки крові кролика проти імуноглобулінів миші (зв'язуюча сироватка) в надмірному титрі. На цьому етапі використовували сироватку проти імуноглобулінів миші, кон'югованих з біотином, і інкубували 30 хвилин у вологій камері при кімнатній температурі. Після цього струшували антитіла другого шару, промивали мазок і фільтрувальним папером видаляли зайву вологу. Для візуалізації клітин наносили РАР-комплекс і інкубували у вологій камері при кімнатній температурі. Ядра клітин дофарбовували метиловим зеленим або гематоксиліном Майєра і висушували на повітрі. Під імерсійним збільшенням світлооптичного мікроскопу проводили підрахунок кількості клітин лімфоцитів з червоним обідком (клітини, які експресують моноклональні антитіла) на 100 звичайних лімфоцитів, отримуючи відносну кількість клітин у %. Помножуючи отримане число на загальну кількість лімфоцитів, отримували абсолютний вміст клітин в кл/мкл [51, 95, 96, 123].

Характеристики МкАТ за структурою, експресією та функцією антигенів [48, 49, 124]:

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

CD16⁺ – низькоафінний Fc-рецептор IgG (FcγR ен), що відноситься до

суперсімейства імуноглобулінів (igsf) з молекулярною масою 50-65 кД. Високий рівень експресії на НК-клітинах, гранулоцитах, макрофагах, низький на субпопуляціях Т-клітин (TCR α/β і TCR γ/δ). Зв'язується з імунними комплексами, основний рецептор в реакції антитілозалежної клітинної цитотоксичності, бере участь у виробленні цитокінів.

CD25⁺ – Тас-антиген – високо N-глікозована молекула типу 1. Молекулярна маса 55 кД. Виражена експресія на Т-клітинах, стимульованих ФГА, в В-клітинах, стимульованих анти-IgM-антитіла, в моноцитах і макрофагах, активованих ЛПС. Функціонує, як рецептор ІЛ-2, лігандами якого є ІЛ-2, CD122⁺ (ІЛ-2R β) і CD132⁺ (ІЛ-2R γ).

CD38⁺ – одноланцюжкова трансмембранна молекула типу 11 (АДФ-рібозилціклаза). Молекулярна маса 45 кД. Експресується на більшості гемопоетичних клітин, переважно на ранніх стадіях диференціювання і при активації. Високий рівень експресії на плазматичних клітинах. Виявляється в тканині головного мозку, нирках, м'язах. Функціонує, як регулятор активації і проліферації, що залежить від клітинного мікрооточення, бере участь в адгезії лімфоцитів і ендотеліальних клітин. Використовується для моніторингу при ВІЛ-інфекції та імунофенотипуванні лейкозів і лімфом.

CD45⁺ – рецептор протеїнтірозінфосфатази – довга одноланцюжкова трансмембранна молекула типу 1. Молекулярна маса ізоформ CD45⁺ – 180, 200, 210, 220 кД. Загальний лейкоцитарний антиген (LCA). Високий рівень експресії на всіх гемопоетичних клітинах. Особливо висока щільність експресії на лімфоцитах (10 % їх поверхні припадає на CD45⁺). Для різних субпопуляцій кровотворних клітин характерна експресія різних ізоформ: CD45⁺RO на кортикальних тімоцитах, активованих Т-клітинах, Т-клітинах пам'яті; CD45⁺RA на медулярних тімоцитах, що опираються в Т-клітинах і т. д. Може спостерігатися експресія багатьох ізоформ на одному типі клітин. Ліганди-галектин-1, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, асоційований з фосфатазою лімфоцитів фосфопротеїн (LPAF). CD45⁺ бере участь в активації лімфоцитів через TCR і BCR, в рецептор-опосередкованій активації інших типів лейкоцитів.

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 (APT1), 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.

CD150⁺ – одноланцюжкова трансмембранна молекула типу 1 (SLAM, IPO-3) з молекулярною масою 65-85 кД. Експресується на тімоцитах, субпопуляції CD45⁺ RO Т-лімфоцитів, В-лімфоцитах, дендритичних клітинах, ендотеліальних клітинах. Виконує функції костимулюючої молекули на В-лімфоцитах і дендритичних клітинах. Зв'язування з лігандами (тирозин і серин/треонін-кіназою, тирозинфосфатазою CD45⁺) посилює проліферацію і вироблення імуноглобулінів активованими В-клітинами.

Контрольну групу для імунологічних досліджень склали 44 практично здорових особи.

2.7. Гістоморфологічні дослідження

Для визначення змін в тканині меланоми хоріоїдеї після щоденного впливу транспупілярної термотерапії при модифікації методики у 4 пацієнтів з МХ великих розмірів, де органозберігаюче лікування не було показано, перед енуклеацією щоденно проводились сеанси ТТТ: 1 хворому – 1 сеанс, 1 – 2 сеанси, 1 – 3 сеанси і 1 – 4 сеанси. Енуклеація очного яблука виконувалася на наступний день після впливу з послідувачим гістоморфологічним дослідженням пухлини [43, 44].

Пацієнти інформувались щодо мети проведення попередньої транспупілярної термотерапії перед енуклеацією. Всі пацієнти підписували інформовану згоду на участь в проведенні даного дослідження. У роботі передбачені заходи по забезпеченню безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінкської декларації прав людини 1975 року та її перегляду 1983 року, Конвенції Ради Європи про право людини й біомедицини та відповідних Законів України. На проведення даної роботи отримано дозвіл Локального етичного комітету (протокол засідання № 3 від 06.09.2011).

Крім того, гістоморфологічні дослідження МХ були проведені у 7 хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀, яким проводилося органозберігаюче лікування у вигляді монотерапії транспупілярною термотерапією за модифікованою нами методикою. Цим пацієнтам до енуклеації очного яблука було проведено від 1 до 8 курсів ТТТ. Кожен курс складався з чотирьох сеансів транспупілярної термотерапії, що проводяться щодня 4 дні поспіль. Час між курсами дорівнював від двох до трьох місяців. Енуклеація очних яблук була проведена у зв'язку з продовженим ростом пухлини або виникаючими ускладненнями. Ці випадки розцінені нами як негативний результат лікування [43, 44].

Досліджувані об'єкти (очні яблука) фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, піддавали гістологічній обробці, заливали в парафін і виготовляли гістологічні зрізи товщиною 6-8 мкм. Гістологічні зрізи фарбувалися гематоксилін-еозином. Дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа Jenamed 2.

2.8. Електронно-мікроскопічні дослідження

Для виявлення ультраструктурних змін в меланомі хоріоїдеї після щоденного впливу транспупілярної термотерапії при модифікації методики нами були проведені електронно-мікроскопічні дослідження у 7 пацієнтів з МХ великих розмірів, яким перед енуклеацією проводили сеанси транспупілярної термотерапії від одного до чотирьох. Після енуклеації ока забирався біопсійний матеріал

меланоми. Фрагменти біопсійного матеріалу фіксувались 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 обезводнювались в спиртах висхідної концентрації. Просочення тканин та їх полімералізація проводились в суміші епоксидних смол епон-аралдиту. Контрастування ультратонких зрізів відбувалось за методикою E. Reynolds [43, 44, 257]. Вивчались та фотографувались зразки тканин в електронному мікроскопі ПЭМ-100-01.

Пацієнти інформувались щодо мети проведення попередньої транспупілярної термотерапії перед енуклеацією. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь в проведенні даного дослідження. У роботі передбачені заходи по забезпеченню безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінкської декларації прав людини 1975 року та її перегляду 1983 року, Конвенції Ради Європи про право людини й біомедицини та відповідних Законів України. На проведення даної роботи отримано дозвіл Локального етичного комітету (протокол засідання № 3 від 06.09.2011).

2.9. Модифікована методика транспупілярної термотерапії (810 нм)

Транспупілярна термотерапія є різновидом гіпертермії, при якій пухлина прогрівається лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 810 нм.

Перед кожним сеансом ТТТ проводилося розширення зіниці ока мідріатиками, наприклад – 0,5 % тропікамідом, місцева анестезія триразовими інстиляціями 0,5 % розчину алкаїну в кон'юнктивальну порожнину. Під час сеансу ТТТ пацієнт сидить за щілинною лампою офтальмокоагулятора.

Транспупілярна термотерапія проводилася на офтальмокоагуляторі «Iridis Quantel medical» (Франція) з використанням трьохдзеркальної лінзи Гольдмана або Мейнстера PRP (165, WF) в безперервному режимі впливу довжиною хвилі 810 нм (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Аппарат для проведення транспупілярної термотерапії.

Запропонована нами модифікація ТТТ полягає в тому, що при її проведенні з використанням довжини хвилі 810 нм в безперервному режимі випромінювання потужністю від 200 мВт до 1300 мВт, потужність випромінювання підбирається індивідуально таким чином, щоб після закінчення дії імпульсу не було видимих змін

або з'являлося легке димчасте або хмароподібне збліднення на поверхні пухлини – «ефект легкої вуалі». Больові відчуття у пацієнта при цьому повинні бути відсутніми або бути терпимі. Діаметр світлової плями коливався від 1,25 до 4 мм залежно від протяжності основи пухлини, її локалізації, близькості функціонально-важливих структур (макула і папіломакулярний пучок) та положення судин на поверхні пухлини. Лікування починається з опромінення периферії пухлини із захопленням клінічно здорових тканин на 1-2 мм з подальшим опроміненням центральної частини. Аплікації наносять черепицеподібно, перекриваючи одна одну. Час впливу становив 60 секунд у безперервному режимі. Курс лікування ТТТ складається з чотирьох сеансів впливу, які проводяться щоденно, один раз на день, чотири дні поспіль (патент України на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁» від. 25.11.2015 р., Бюл. № 22) [94]. Контроль стану пухлини після курсу лікування за модифікованою методикою ТТТ на початку її використання призначався кожен місяць. При контрольних оглядах хворих було встановлено, що набряк пухлини після дії ТТТ за модифікованою методикою зберігається від двох до трьох місяців. Таким чином був встановлений термін повторної дії ТТТ, який становив 2-3 місяці. Курси ТТТ проводяться до отримання повної резорбції пухлини. Мінімальна кількість курсів ТТТ була 2, максимальна – 9.

Під час курсу ТТТ 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 1,0 парабульбарно № 4, нестероїдні протизапальні препарати перорально або внутрішньом'язово, сечогінні препарати перорально. Після закінчення курсу ТТТ інстиляції мідріатиків тривають впродовж 1 тижня, кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних препаратів – 2 тижні [126, 129].

2.9.1. Оцінка ефективності модифікованої методики ТТТ. Оцінку ефективності лікування хворих МХ стадії T₁N₀M₀ проводили з урахуванням двох основних відгуків на лікування – локального контролю стану вогнища пухлини на очному дні і показника виживання хворих при 5-, 10- і 15-річному спостереженні. При локальному контролі стану вогнища пухлини на очному дні результат

лікування оцінювався як позитивний (повна або часткова резорбція пухлини) і негативний (продовжений ріст пухлини). Локальний контроль безпосередньо після лікування і віддаленно при диспансерному нагляді здійснювався за допомогою офтальмоскопії очного дна, УЗ-сканування та ФАГ [126, 129].

2.10. Методи статистичної обробки матеріалу

Нами на основі аналізу історій хвороби 88 хворих МХ стадії $T_1N_0M_0$, що лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з 2004 р. по 2018 р. з метою можливості застосування сучасних методів статистичного аналізу отриманих результатів, модифіковано і створено інформаційну електронну базу даних [131]. До бази були внесені також відомості про 44 здорових особи, які склали групу контролю при проведенні імунологічних досліджень.

Інформаційна база складена з набору ознак, до яких 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) за даними, отриманими в результаті диспансерного спостереження та спілкування з хворими та їх родичами.

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

У вигляді порядкових показників, що відображають значення формалізованих клінічних ознак, які були ранжировані 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 відносно 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 спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона [47, 55].

Для оцінки кількісних показників розраховували середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD). При оцінці кількісних показників до і після лікування використовували критерій Ст'юдента для зв'язаних вибірок, а також непараметричний критерій Вілкоксона. Застосовувався також непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні для визначення відмінностей у двох незалежних групах [47].

Для визначення диференційно-діагностичної можливості використання деяких показників для двох альтернативних станів було використано ROC-аналіз характеристичних кривих, що будуються за значеннями чутливості (sensitivity), яка відкладається на графіку за віссю «у» і специфічності (specificity) – за віссю «х». При цьому знаходять оптимальні крапки розподілу, які забезпечують як максимальну чутливість, так і максимальну специфічність диференційно-діагностичного тесту [102].

Для того, щоб знизити розкид даних і створити більше однорідні групи пацієнтів за початковими параметрами пухлини, ми використовували кластерний аналіз даних, який дозволяє з досліджуваної вибірки об'єктів виділити кластери (групи) за значеннями багатьох ознак. Це дозволило методом автоматичного групування одночасно за 4 параметрами (проміненція, мінімальна і максимальна протяжність основи пухлини та її площа) виділити два кластера пацієнтів. Для того, щоб автоматично віднести пацієнта до одного з виділених кластерів, використовується дискримінантний аналіз з розрахунком дискримінуючої функції Фішера [31, 118].

Біометричний аналіз проведено з використанням статистичного пакета «Statistica 10.0». ROC-аналіз проведено з використанням програми Med Calc 9 (Demo). База даних сформована засобами MSAccess.

РОЗДІЛ 3

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ТРАНСПУПІЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ

Враховуючи той факт, що застосування транспупілярної термотерапії більшістю дослідників проводиться за методикою одноразового впливу на пухлину з різними інтервалами (від 1 до 6 місяців), ми вирішили вивчити вплив на меланому хоріоїдеї транспупілярної термотерапії у вигляді декількох сеансів і вивчити гістоморфологічні та ультраструктурні особливості пухлини залежно від такого проведення ТТТ.

3.1. Гістоморфологічні особливості меланому хоріоїдеї після проведення декількох сеансів діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії

Для визначення особливостей транспупілярного термотерапевтичного впливу на структуру меланому хоріоїдеї людини нами було проведено дослідження гістоморфологічних особливостей МХ у 11 пацієнтів після енуклеації очних яблук [43, 44].

3.1.1. Гістоморфологічні зміни в МХ після транспупілярного термотерапевтичного впливу діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм після 1, 2, 3 і 4 сеансів дії. Клінічна характеристика хворих на меланому хоріоїдеї, яким була проведена енуклеація ока після різної кількості сеансів транспупілярної термотерапії для гістоморфологічного дослідження, представлена в таблиці 3.1.

За даними гістоморфологічного заключення, серед видалених пухлин були різні клітинні типи меланому: змішаний тип – у двох, епітеліоїдна – у одного і веретенклітинна – у одного хворого.

Таблиця 3.1

**Клінічна характеристика хворих на меланому хоріоїдеї,
яким було проведено енуклеацію ока після різної кількості сеансів
транспупілярної термотерапії для гістоморфологічного дослідження**

Клінічні ознаки	Хвора П. (1 сеанс ТТТ)	Хворий Л. (2 сеанса ТТТ)	Хвора Л. (3 сеанси ТТТ)	Хвора Л. (4 сеанси ТТТ)
1	2	3	4	5
Стать	жіноча	чоловіча	жіноча	жіноча
Вік	55 років	59 років	70 років	75 років
Вистояння пухлини в мм	11,9	4,6	7,9	3,7 і 3,4
Протяжність основи пухлини в мм	17,3	8,0	15,1	16,5 (загальна)
Локалізація	периферія	юкстапапілярно	периферія	парамакулярно
Пігментація	пігментована	пігментована	пігментована	пігментована
Наявність відшарування сітківки	+	-	+	-
Помутніння кришталика	-	-	+	+
ВОТ (по Маклакову) мм рт. ст.	17,0	19,0	21,0	18,0
Гострота зору	0,35	0,01	0,03	світловідчуття

Хвора П., 55 р., І. хв. № 545771. Гістоморфологічний висновок № 3785-8 видаленого ока з на меланому хоріоїдеї після одного сеансу транспупілярної термотерапії: змішана слабопігментована меланома хоріоїдеї.

Проведені гістоморфологічні дослідження показали, що через 24 години після одного сеансу транспупілярної термотерапії в пухлині виявляються лише обмежені поля набряку її паренхіми, дифузно розподілені пухлинні клітини в стані вакуольної дегенерації (рис. 3.1).

Ділянки дегенерації виглядають як широкі смуги тканини або вогнищ клітин, які складаються з крупних клітин овальної і полігональної форми з пінистою цитоплазмою. На решті протяжності пухлини виявляються поля набрякших декомплексованих меланомних клітин, часткова облітерація дрібних і тромбоз крупних кровоносних судин, їх некроз. Іноді зустрічаються крововиливи в паренхіму пухлини (рис. 3.2).

Хворий Л., 59 р., І. хв. № 607270. Гістоморфологічний висновок № 63-6 видаленого ока з на меланому хоріоїдеї після двох сеансів транспупілярної термотерапії: епітеліоїдна нерівномірно пігментована меланома хоріоїдеї.

Хвора Л., 70 р., І. хв. № 546196. Гістоморфологічний висновок № 3950-53 видаленого ока з на меланому хоріоїдеї після трьох сеансів транспупілярної термотерапії: змішана слабопігментована меланома хоріоїдеї з інвазією внутрішніх шарів склери.

Хвора Л., 75 р., І. хв. № 615559. Гістоморфологічний висновок № 2903-6 видаленого ока з на меланому хоріоїдеї після чотирьох сеансів транспупілярної термотерапії: веретенноклітинна В типу меланома хоріоїдеї з субтотальним некрозом, тромбоемболічними змінами в судинах.

При проведенні двох-чотирьох сеансів лікувального впливу транспупілярної термотерапії визначається запальна інфільтрація пухлинної паренхіми, особливо навколо уражених кровоносних судин, а також внутрішніх шарів склери і увеального тракту. В інфільтраті переважають лімфоцити і плазматичні клітини (рис. 3.3).

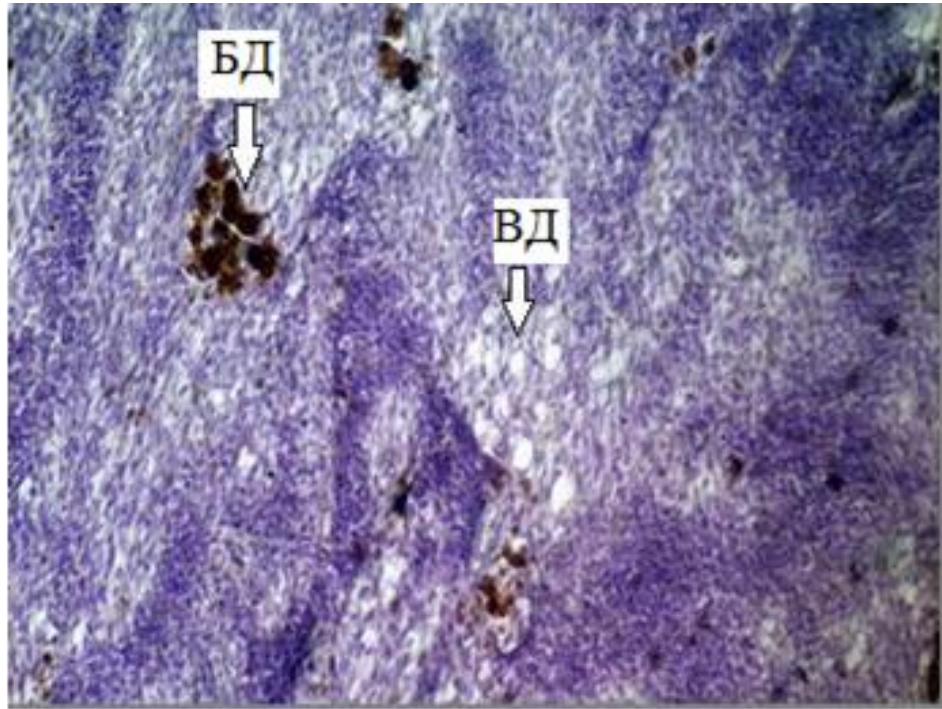


Рис. 3.1. Субтотальна вакуольна і балоноклітинна дегенерація (ВД, БД) паренхіми веретенклітинної меланоми хоріоїдеї (позначено стрілками). Г-Е; 70 х.

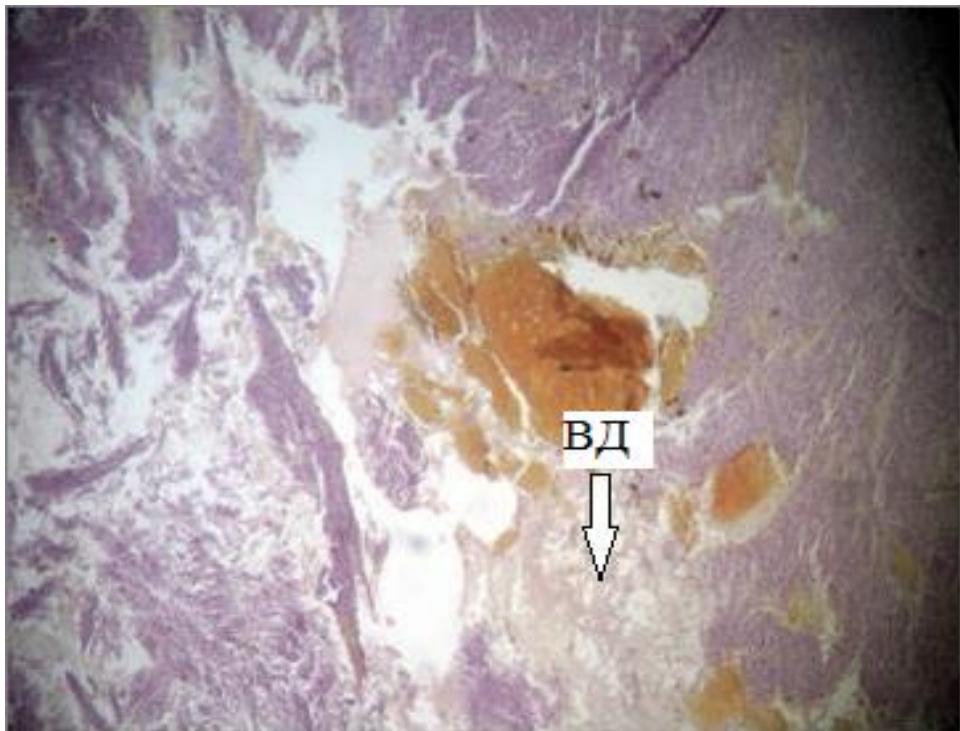


Рис. 3.2. Вакуольна дегенерація (ВД) паренхіми пухлини з великими ділянками деструкції і крововиливами (позначено стрілками). Г-Е; 70 х.

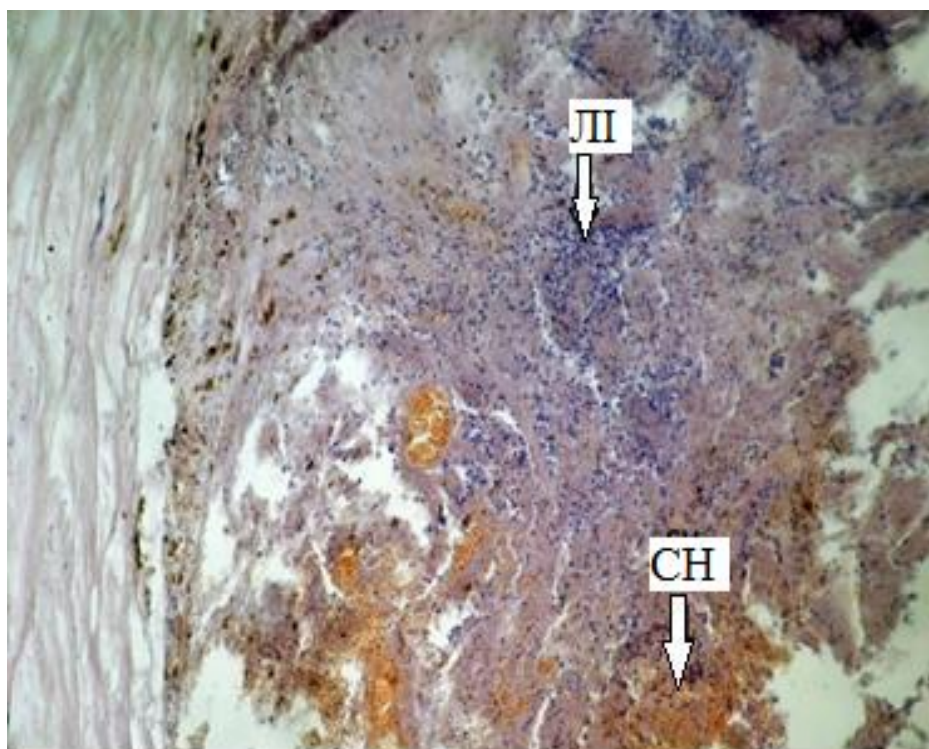


Рис. 3.3. Сухий некроз (СН) меланоми. Визначається дифузна лімфоцитарна інфільтрація (ЛІ) пухлини (позначено стрілками). Г-Е; 70 х.

Необхідно відмітити, що якісний характер морфологічних змін залежно від кількості сеансів транспупілярної термотерапії не змінюється. Виявляється тотальний набряк паренхіми пухлини, а також – віддалені від кровоносних судин – вакуольна дегенерація пухлинних клітин, фокальний вологий і сухий некрози паренхіми. У деяких випадках виявляється утворення великих псевдокіст, які вповнені серозною вологою (рис. 3.4).

При збільшенні кількості сеансів транспупілярної термотерапії до чотирьох збільшується глибина дії та збільшується накопичення інтенсивно пігментованих меланофагів, особливо поблизу деструктивно змінених кровоносних судин.

Звертає на себе увагу той факт, що більше виражені деструктивні зміни виявляються при інтенсивній пігментації пухлини. Вже при двох сеансах дії виявляються ділянки тотального некрозу пухлинної паренхіми з накопиченням інтенсивно пігментованих меланофагів (рис. 3.5, 3.6).

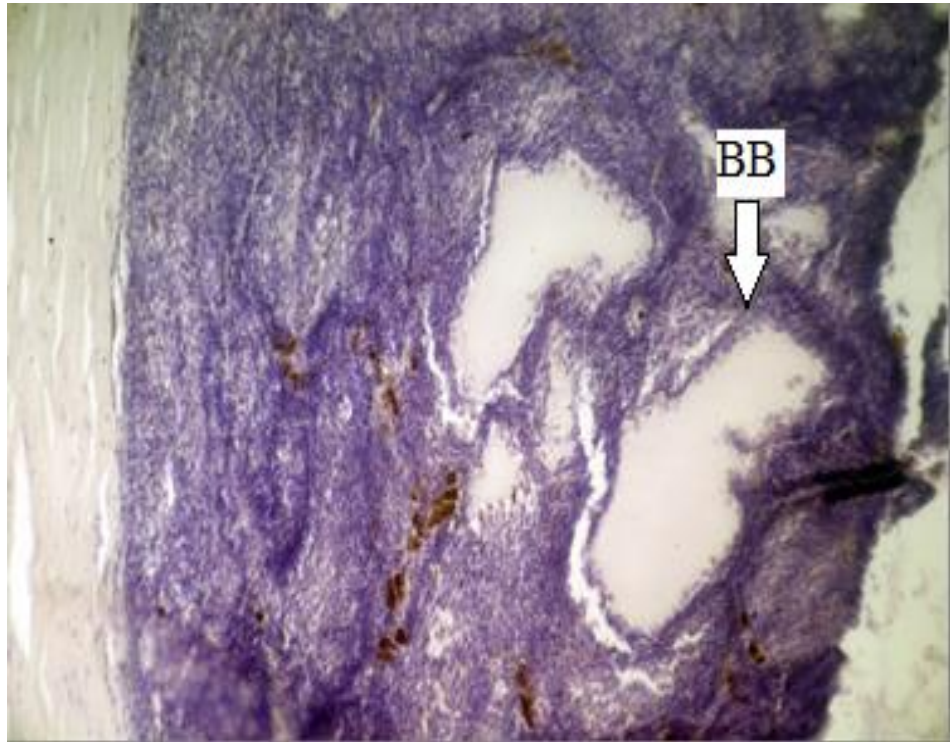


Рис. 3.4. Вакуольна дегенерація безпігментної меланоми. Утворення великих вакуолей (BV) (позначено стрілками). Г-Е; 70 х.



Рис. 3.5. Сухий некроз (CH) інтенсивно пігментованої меланоми після двох сеансів ТТТ (позначений стрілкою). Г-Е; 70 х.

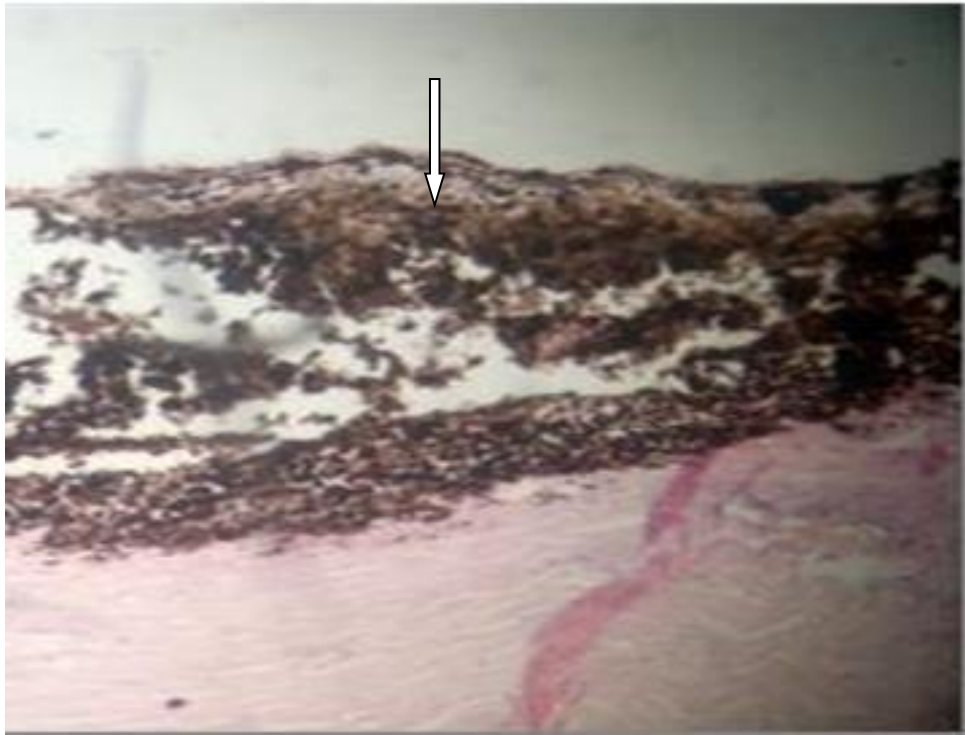


Рис. 3.6. Сухий некроз (CH) інтенсивно пігментованої меланоми після чотирьох сеансів ТТТ. Деструкція тканини зі скупченням меланофагів (позначено стрілкою). Г-Е; 70 х.

При цьому можливо виявити морфологічні ознаки замісної регенерації ушкоджених ділянок, які характеризуються наявністю периваскулярного накопичення макрофагів, які мають у своїй цитоплазмі різну кількість меланомних клітин, зерен меланіну, фокального накопичення фібробластів і появи ділянок фібрилогенезу, які виділились при розпаді. Явища фіброзу розповсюджуються на прилягаючі до пухлини ділянки судинної оболонки.

Встановлено, що для транспупілярної термотерапії характерна поява запальної інфільтрації пухлинної паренхіми вже в перший день після впливу і збереження її в пухлині під час усього періоду проведення лікування. Інтенсивність виявлених деструктивних змін набуває максимуму на четвертий день впливу.

3.1.2. Гістоморфологічні зміни в МХ після ТТТ (810 нм) за модифікованою методикою – невдалі випадки. У 7 пацієнтів МХ стадії $T_1N_0M_0$, яким проводилося органозберігаюче лікування як монотерапія ТТТ за

модифікованою нами методикою, була зроблена енуклеація ока у зв'язку з продовженим зростом пухлини або з виниклими ускладненнями. Цим пацієнтам до енуклеації очного яблука було проведено від 1 до 8 курсів ТТТ. Час між курсами дорівнював від двох до трьох місяців [43, 33]. Клінічна характеристика хворих на МХ, яким була проведена енуклеація ока після проведення декількох курсів ТТТ за модифікованою методикою, представлена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Клінічна характеристика хворих на меланому хоріоїдеї, яким була проведена енуклеація ока після проведення декількох курсів транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою

Клінічні ознаки	Хворі						
	К.	Б.	Л.	К.	О.	К.	А.
Стать	ч	ж	ж	ч	ж	ж	ж
Вік (роки)	46	65	23	43	65	65	53
Вистояння пухлини в мм	1,5	2,2	2,7	2,9	2,5	2,4	1,2
Протяжність основи пухлини в мм	7,6	8,0	5,4	8,0	11,0	7,0	6,0
Локалізація	3	4	4	4	3	4	3
Пігментація	п	б/п	б/п	н/п	сл/п	сл/п	п
Наявність відшарування сітківки	-	+	-	+	+	-	-
Помутніння кришталіка	+	+	-	-	+	+	+
ВОТ (по Маклакову), мм рт. ст.	18	17	18	19	21	17	19
Гострота зору	0,08	0,25	0,09	0,6	0,2	0,02	0,14

Примітка: стать: ч – чоловік, ж – жінка; локалізація: 3 – юкстапапілярна, 4 – парацентральна; пігментація: п – пігментована, б/п – безпігментна, н/п – нерівномірно пігментована, сл/п – слабопігментована.

Хворий К., 46 р., І. хв. № 578117. Гістоморфологічний висновок № 277-64 видаленого ока з на меланому хоріоїдеї після п'яти курсів транспупілярної термотерапії: нерівномірно пігментована змішана меланома хоріоїдеї з площинною формою росту, з інвазією внутрішніх шарів склери, явищами склериту та епісклериту. Око видалене у зв'язку з епісклеральним ростом пухлини.

Хвора Б., 65 р., І. хв. № 588528. Гістоморфологічний висновок № 2911-14 видаленого ока з МХ після двох курсів ТТТ: епітеліоїдна безпігментна МХ. У хворої після одного курсу ТТТ був досягнутий рубець на очному дні. Однак хвора не з'явилася на контрольний огляд через 3 місяці, а звернулася повторно тільки через 7 років. При цьому розміри пухлини збільшилися: вистояння до 9,0 мм, протяжність основи до 11,5 мм, що стало причиною енуклеації.

Хворий Л., 23 р., І. хв. № 544665. Гістоморфологічний висновок № 3923-59 видаленого ока з МХ після трьох курсів ТТТ: епітеліоїдна безпігментна МХ. Очне яблуко видалено за наполяганням хворої. Після трьох курсів ТТТ явного позитивного локального результату досягнуто не було, від запропонованої брахітерапії хвора відмовилася.

Хворий К., 43 р., І. хв. № 597507. Гістоморфологічний висновок № 1622-5 видаленого ока з МХ після одного курсу (4 сеанси) ТТТ: веретенноклітинна А-В типу безпігментна МХ. Очне яблуко було видалено у зв'язку з розвитком гемофтальму і продовженого росту пухлини (за даними УЗ-сканування): вистояння з 2,9 мм до 5,5 мм і протяжності основи з 8,0 до 10,0 мм, враховуючи юкстапапілярну локалізацію пухлини.

Хвора О., 65 р., І. хв. № 585043. Гістоморфологічний висновок № 2098-101 видаленого ока з МХ після чотирьох курсів ТТТ: змішана МХ з інвазією зорового нерва і формуванням ретробульбарного вузла. Очне яблуко видалене у зв'язку з ретробульбарним проростанням пухлини.

Хвора К., 65 р., І. хв. № 536187. Гістоморфологічний висновок № 177-182 видаленого ока з МХ після чотирьох курсів ТТТ: змішана інтенсивно пігментована меланома хоріоїдеї у диска зорового нерва з інвазією внутрішніх шарів склери, воронкоподібним відшаруванням сітківки, гемофтальмом. Очне яблуко видалено у

зв'язку з розвиненими ускладненнями (воронкоподібне відшарування сітківки, гемофтальм), відсутністю форменого зору, продовженим зростом пухлини.

Хвора А., 53 р., І. хв. № 614738. Гістоморфологічний висновок № 2681-6 видаленого ока з МХ після восьми курсів ТТТ: змішана безпігментна меланома хоріоїдеї з інвазією склери до середніх шарів. Очне яблуко видалене у зв'язку з вторинним тотальним відшаруванням сітківки і продовженим ростом пухлини.

Дані гістоморфологічних ознак видалених меланом хоріоїдеї наведені в таблиці 3.2, з якої видно, що при невдалих випадках лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ за гістологічним типом більшість меланом була змішаною (4 хворих (51,1 %)) і епітеліоїдного (2 хворих (28,6 %)) типу, лише у одного (14,3 %) хворого діагностована веретенноклітинна А-Б типу пухлина.

Слід відмітити, що пігментація пухлин, яка визначалась лікарями при офтальмоскопії, не завжди співпадає з пігментацією, яка визначається при гістоморфологічному дослідженні. Так, в двох випадках, коли при офтальмоскопії лікар визначає пігментацію пухлини як пігментовану, при гістоморфологічному дослідженні визначають як безпігментну і нерівномірно пігментовану. У випадку, коли визначена клінічно нерівномірна пігментація пухлини, гістоморфологічно визначається безпігментна меланома. Серед меланом хоріоїдеї, які клінічно визначені як слабопігментовані (два випадки), в одному випадку при гістоморфологічному дослідженні визначено безпігментну меланому, а в другому – інтенсивно пігментовану.

Таким чином, за гістоморфологічним дослідженням більшість (71,4 %) меланом хоріоїдеї, при яких отримано негативний результат лікування, були безпігментними. Також слід відмітити, що не дивлячись на початкову стадію захворювання, була виявлена інвазія пухлини у внутрішні шари (2 випадки (28,6 %)) і середні шари (1 випадок (14,3 %)) склери та ретробульбарне проростання пухлини (1 випадок (14,3 %)).

Гістоморфологічні дослідження видалених пухлин після декількох курсів транспупілярної термотерапії показали, що лікувальний патоморфоз проявляється наявністю в тканині пухлини сухого некрозу (рис. 3.7).

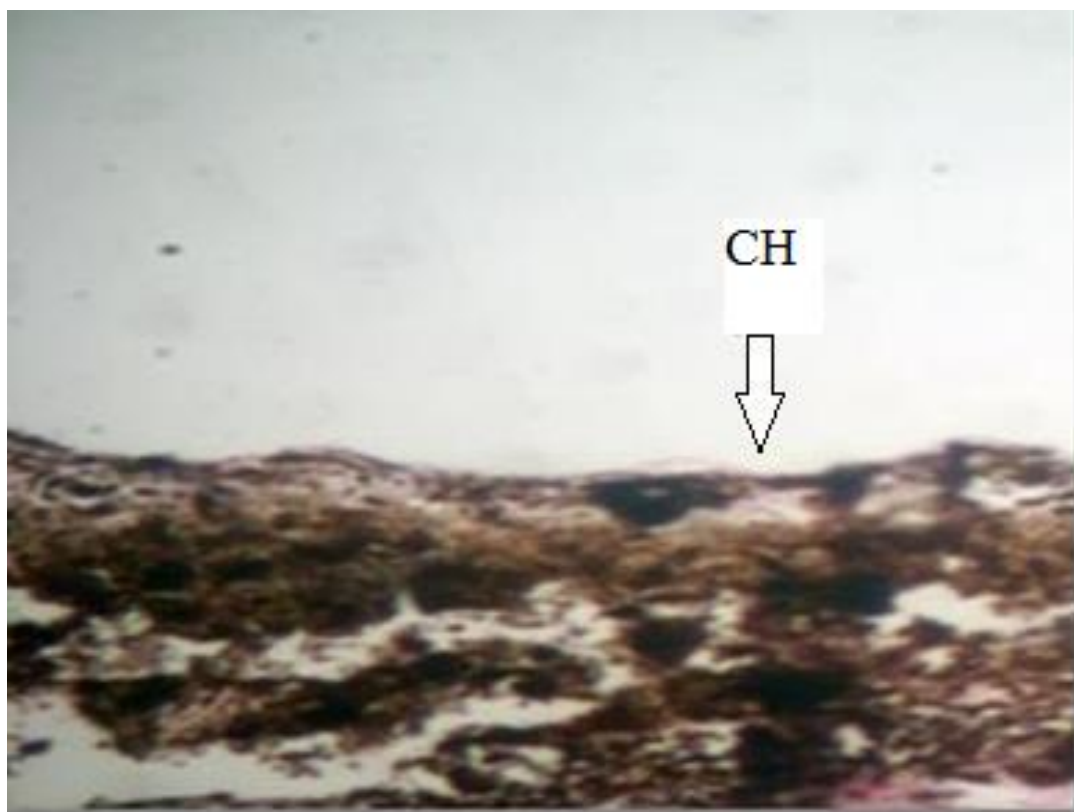


Рис. 3.7. Сухий некроз (CH) інтенсивно пігментованої МХ після ТТТ за модифікованою методикою (позначений стрілкою). Г-Е; 70 х.

При збільшенні кількості курсів підвищується ймовірність виявлення скупчення інтенсивно пігментованих меланофагів, особливо поблизу підданих деструкції кровоносних судин.

Звертає на себе увагу той факт, що більше виражені деструктивні зміни виявляються при інтенсивній пігментації пухлини. Вже після двох курсів транспупілярної термотерапії визначаються ділянки тотального некрозу пухлинної паренхіми зі скупченням інтенсивно пігментованих меланофагів (рис. 3.8.).

При цьому можна виявити морфологічні ознаки замісної регенерації пошкоджених ділянок, що характеризуються наявністю периваскулярного скупчення макрофагів, які містять у своїй цитоплазмі різну кількість зерен меланіну, що виділилися при розпаді меланомних клітин фокальним скупченням фібробластів і появою ділянок фібрилогенезу. Явища фіброзу поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

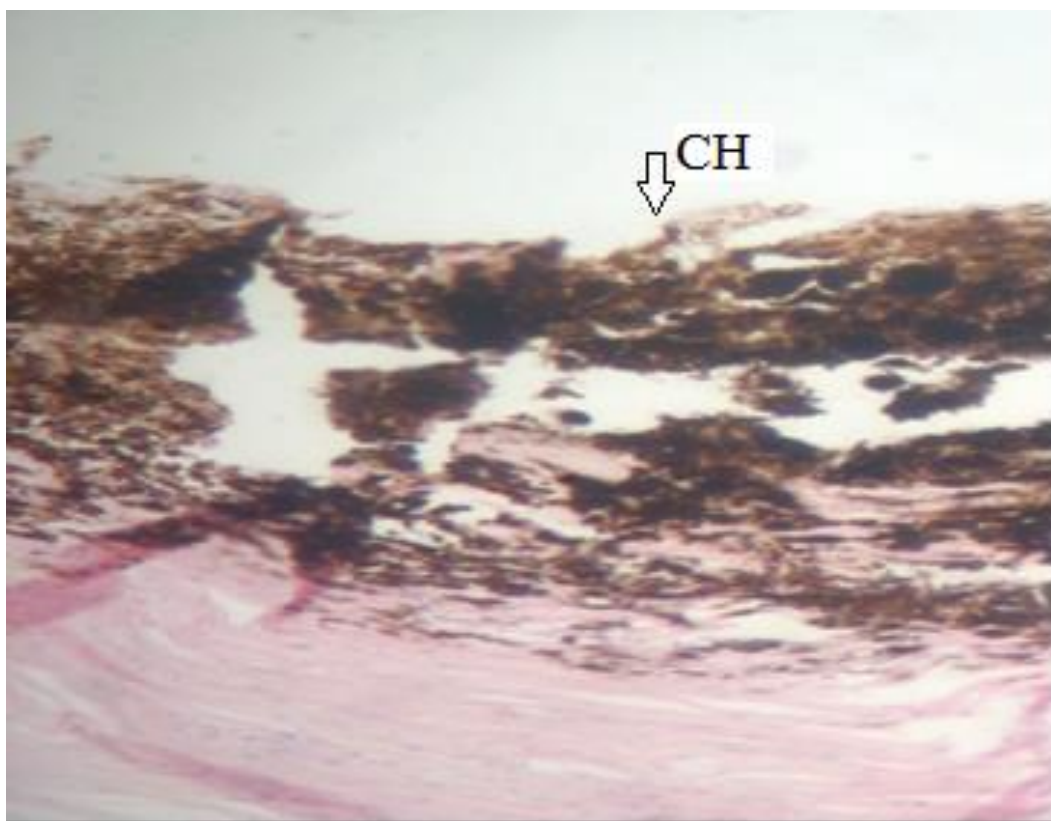


Рис. 3.8. Сухий некроз (CH) інтенсивно пігментованої меланоми хоріоїдеї після ТТТ за модифікованою методикою. Деструкція тканини зі скупченням меланофагів. Г-Е; 70 х.

Проведені нами раніше дослідження гістоморфологічних змін в МХ після ТТТ за модифікованою методикою показали, що для ТТТ характерна поява запальної інфільтрації пухлинної паренхіми вже в перші дні після впливу [43, 44].

3.2. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після проведення декількох сеансів діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії

Дослідження проведено на 7 енуклеюваних очах з приводу меланоми хоріоїдеї середніх і великих розмірів, яким перед енуклеацією проводили сеанси ТТТ. Клінічна характеристика хворих, яким була проведена енуклеація ока після різної кількості сеансів ТТТ для електронно-мікроскопічного дослідження представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Клінічна характеристика хворих,
яким була проведена енуклеація ока після різної кількості сеансів ТТТ
для електронно-мікроскопічного дослідження**

Клінічні ознаки	Хворі						
	Ш.	Б.	С.	Б.	Г.	Х.	Г.
Стать	ч	ч	ж	ч	ж	ж	ж
Вік (роки)	55	46	49	47	65	70	48
Вистояння пухлини в мм	5,8	5,5	7,7	11,5	4,7	3,6	1,9
Протяжність основи пухлини в мм	9,0	13,7	17,3	13,5	15,3	13,0	17,0
Локалізація	3	3	3	4	4	4	4
Пігментація	б/п	п	сл/п	п	п	сл/п	сл/п
Наявність відшарування сітківки	+	+	+	+	+	+	-
Помутніння кришталика	+	+	+	-	+	+	+
ВОГ (по Маклакову), мм рт. ст.	18,0	17,0	17,0	19,0	20,0	16,0	18,0
Гострота зору	0,3	0,5	0,1	0,5	0,5	0,09	0,1
Кількість сеансів ТТТ	1	1	3	3	2	4	2

Примітка: стать: ч – чоловік, ж – жінка; локалізація: 3 – юкстапапілярна, 4 – парацентральна; пігментація: п – пігментована, б/п – безпігментна, сл/п – слабопігментована.

Хворий Ш., 55 р., І. хв. № 641992. Гістоморфологічний висновок № 1495-8 видаленого ока з меланою хоріоїдеї після одного сеансу транспупілярної термотерапії: слабо пігментована змішана меланома хоріоїдеї з інвазією внутрішніх шарів склери.

Електронно-мікроскопічне дослідження. В пухлинній тканині розташовані клітини великих розмірів у вигляді пласту, однак плазмолема в переважній їх більшості, відсутня. Лише в окремих клітинах плазмолема збережена, але вона тонка і преривіста. Дані клітини з крупними ядрами і ядерцем та помірною електронно-щільною цитоплазмою. В ядрах хроматин практично відсутній, залишки його знаходяться в конденсованому стані під каріолемою та окремими незначними глибками по всій каріоплазмі. Ядерце в ядрі круглої форми і підвищеної електронної щільності (рис. 3.9, 3.10).

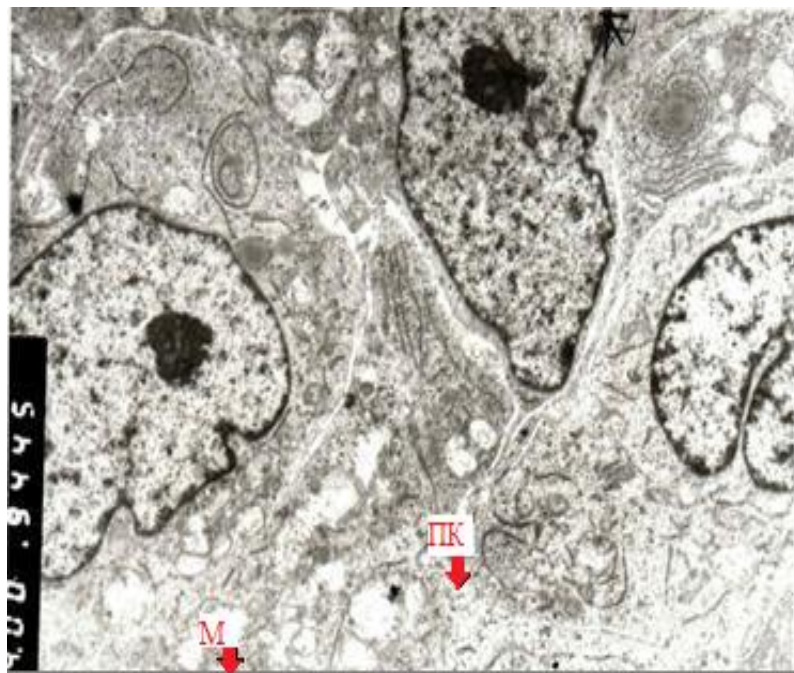


Рис. 3.9. Хворий Ш., 55 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини з крупними ядрами, щільними ядерцями, деструкцією мітохондрій і плазмолемами та мембраноподібними утвореннями (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, М – мітохондрії. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

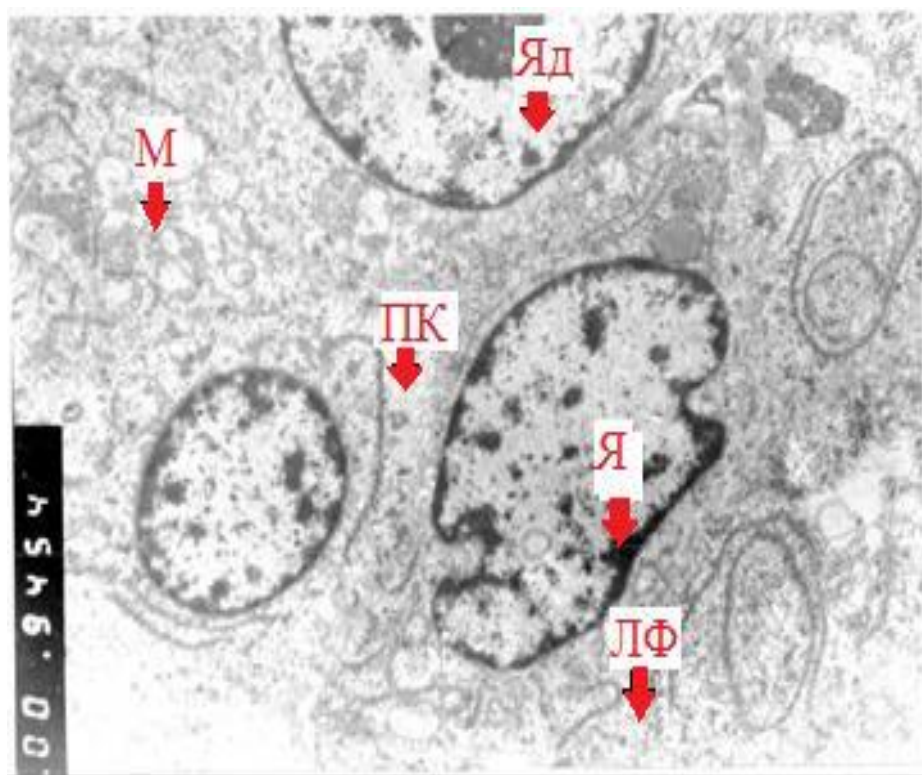


Рис. 3.10. Хворий Ш., 55 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Пласт із пухлинних клітин в стані некрозу (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Я – ядро, Яд – ядерце, М – мітохондрії, ЛФ – лімфоцит. Електронна мікрофотографія: 5 000 X.

В цитоплазмі клітин знаходиться різне число мітохондрій, від поодиноких до значного їх скупчення, але у них повністю зруйнована внутрішня мембрана та внутрішньомітохондріальний матрикс, що робить неможливим їх функціонування, зокрема – утворення АТФ (рис. 3.11, 3.12, 3.13).

В цитоплазмі розташована значна кількість фрагментів мембраноподібних структур різних розмірів у формі нитки. Місцями вони оточують ліпідні краплі у вигляді концентричних намоток, очевидно це фрагменти пошкодженої плазмолемі. В ядрі та цитоплазмі багато вільних рибосом та більше крупних гранул, можливо, утворених в результаті розпаду внутрішньоклітинних структур. Ділянками зустрічаються клітини іншого типу із збереженими ядрами, але частина органел в них також з ознаками деструкції (рис. 3.14).

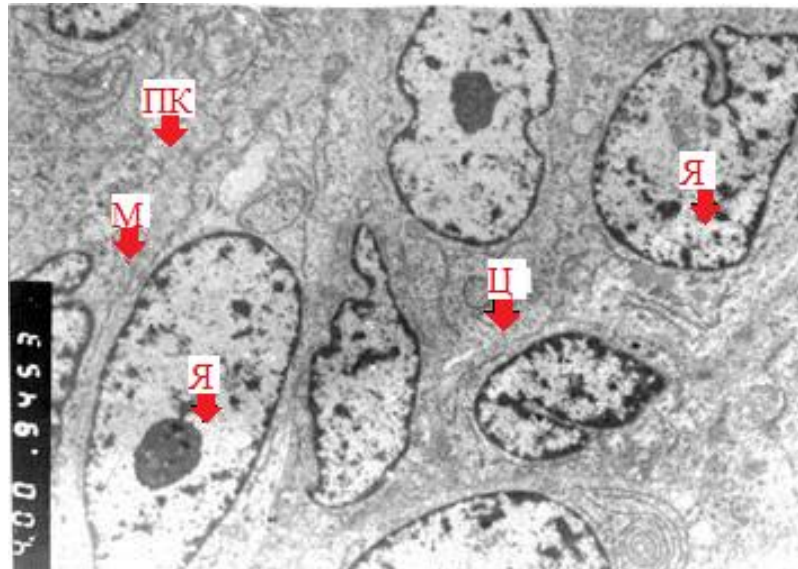


Рис. 3.11. Хворий Ш., 55 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Деструкція плазмолеми та органел пухлинних клітин (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Я – ядро, Ц – цитоплазма, М – мітохондрії. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

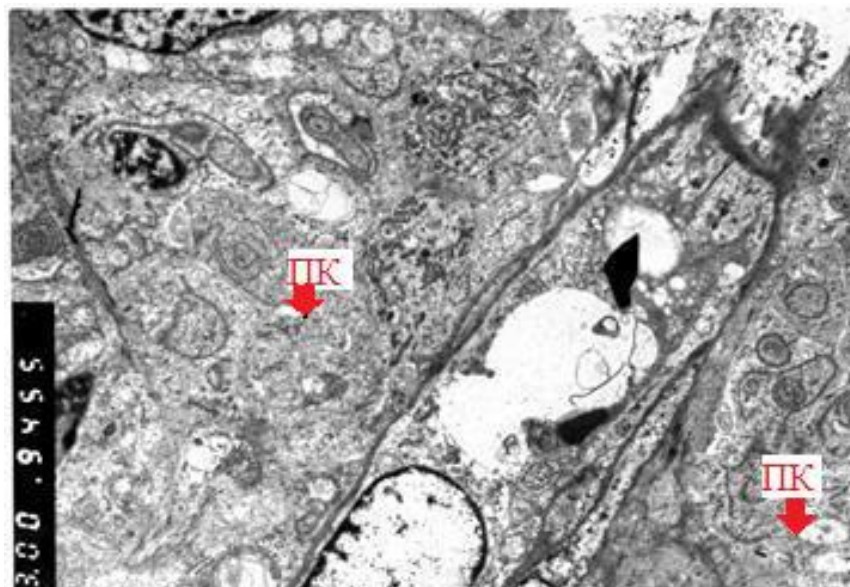


Рис. 3.12. Хворий Ш., 55 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Некроз цитоплазматичних структур пухлинних клітин (позначено стрілками). Умовні позначки: ПК – пухлинні клітини. Електронна мікрофотографія: 3 000 X.

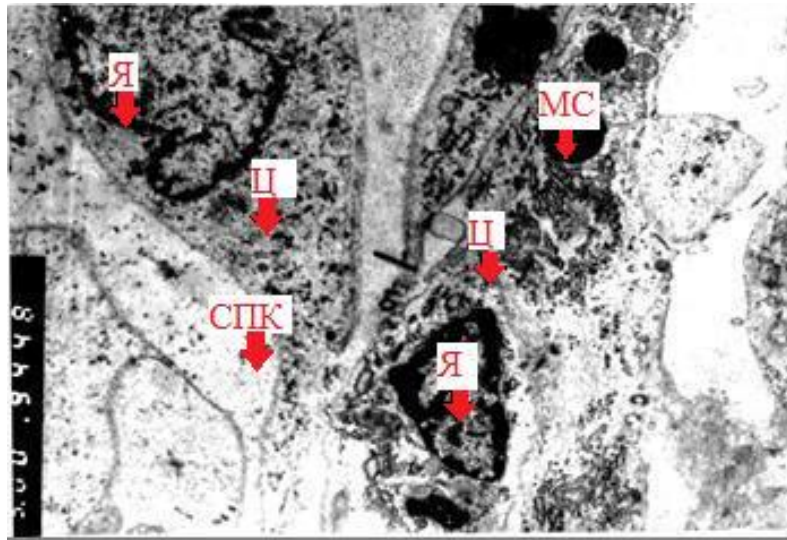


Рис. 3.13. Хворий Ш., 55 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини з ознаками некрозу (позначено стрілками). Умовні позначення: СПК – світлі пухлинні клітини, Я – ядро, Ц – цитоплазма, МС – меланосома. Електронна мікрофотографія: 5 000 X.

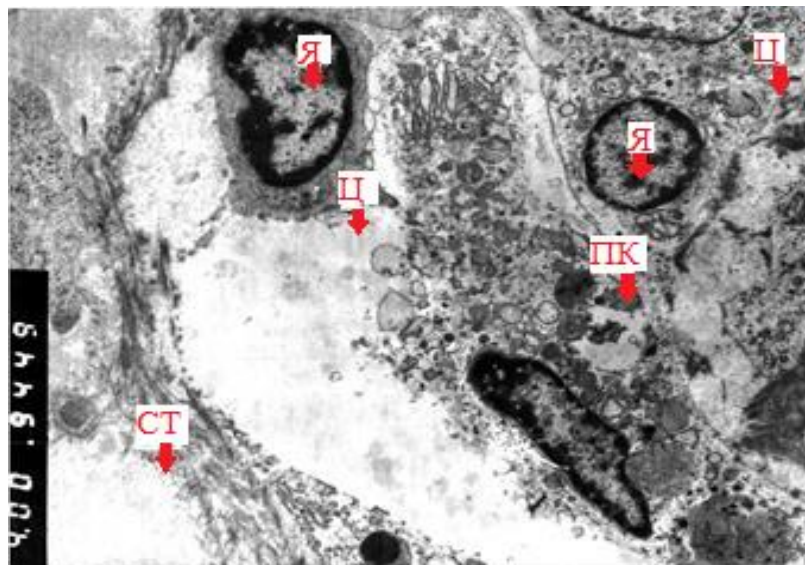


Рис. 3.14. Хворий Ш., 55 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Порожнини на місці зруйнованих пухлинних клітин. Тяжі колагенових фібрил сполучної тканини (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, СТ – сполучна тканина, Я – ядро, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

Таким чином, після однократної транспупілярної термотерапії в пухлинній тканині частина клітин знаходиться в стані глибокої деструкції органел та з повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також із зруйнованою плазмолемою, тобто – в стані повного некрозу. В окремих клітинах визначаються явища фокального некрозу з утворенням великих електронно-прозорих порожнин. Деякі органели в них присутні, але вони також в стані патологічних змін (рис. 3.13, 3.14).

Біля цих клітин розташовані вузькі тяжі з гомогенною структурою. В пухлині зустрічаються клітини з електронно-прозорою цитоплазмою та повним спустошенням органел. Інша частина клітин має більше збережене ядро та плазмолему, а також багато вільних рибосом, що може свідчити про посилення в клітинах синтезу білку. Однак мембранні органели в них знаходяться в стані деструкції, зокрема, мітохондрії, що свідчить про дефіцит енергії. Тому можна припустити, що ці клітини також приречені до загибелі.

Хворий Б., 46 р., І. хв. № 654326. Гістоморфологічний висновок №972-7 видаленого ока з на меланому хоріоїдеї після одного сеансу транспупілярної термотерапії: змішана інтенсивно пігментована меланома хоріоїдеї. Проростання по периневральним просторам зблизька диска зорового нерва до зовнішніх шарів склери. Виражений меланоз склери та епісклери.

Електронно-мікроскопічне дослідження. В пухлині скупчення клітин із світлими ядрами. Клітини щільно контактують між собою. Зустрічаються клітини з темною цитоплазмою та ядром. Темні клітини з крупним ядром та щільною цитоплазмою і з пігментними гранулами (рис. 3.15, 3.16).

Світлі клітини більше зруйновані, особливо, їх цитоплазматичні органели. Скупчення гранул, схожі на вторинні лізосоми, або можливо пігментні гранули в стані патології. Місцями світлі клітини в пласті мають чітко виражену плазмолему та скупчення пігментних гранул. Слід зазначити, що окремі світлі пухлинні клітини розташовані між ендотеліальними клітинами мікросудин. В просвіті судин сладж еритроцитів, який повністю перекриває їх простір (рис. 3.17).

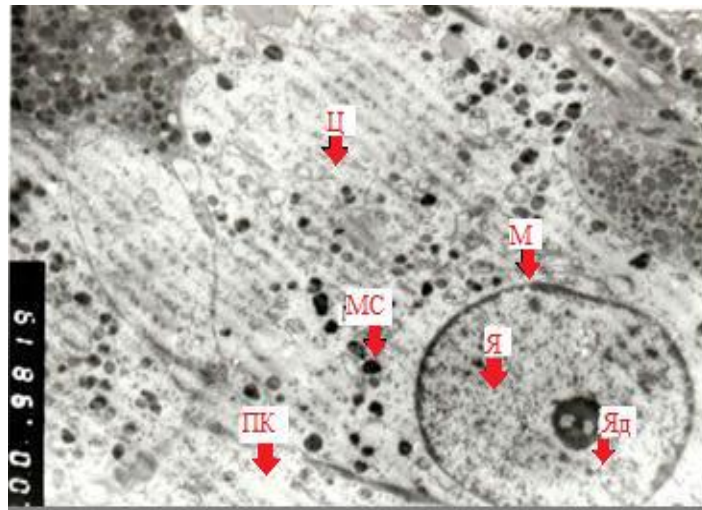


Рис. 3.15. Хворий Б., 46 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1 сеансу транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини з повним некрозом цитоплазми та скупченням пігментних гранул (позначено стрілками). Умовні позначення: МК – клітини меланоми, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

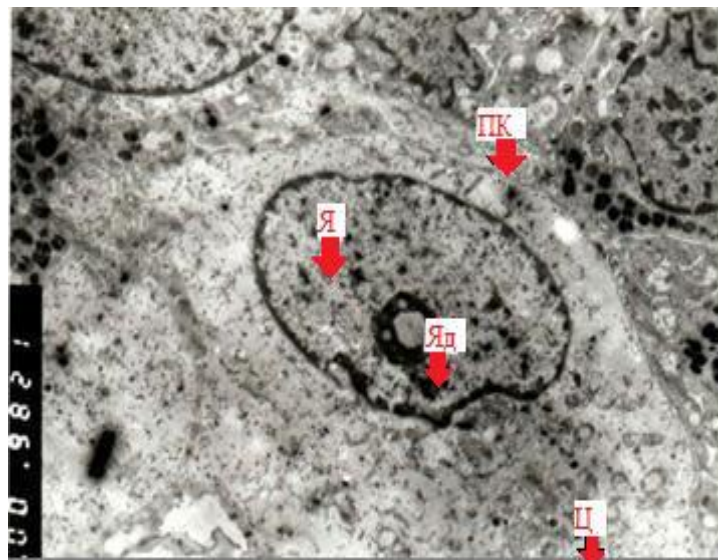


Рис. 3.16. Хворий Б., 46 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1-го сеансу транспупілярної термотерапії. Світлі та темні пухлинні клітини із збереженими ядрами та деструкцією органел (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Я – ядро, Яд – ядерце Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

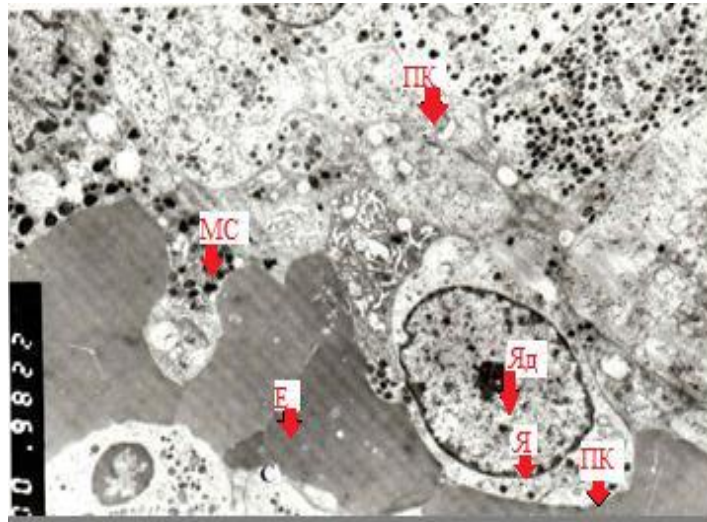


Рис. 3.17. Хворий Б., 46 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 1-го сеансу транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини в ендотеліальній вистілці. Сладж в просвіті судини, пухлинні клітини з елементами деструкції органел та скупчення пігментних гранул (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, МС – меланосоми, Ц – цитоплазма, С – судина, Е – еритроцит. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

Хворий Г., 48 р., І. хв. № 641468. Гістоморфологічний висновок №1366-71 видаленого ока з МХ після двох сеансів ТТТ: змішана, з ознаками лікувального патоморфозу (набряк, крововилив, вогнища склерозу) меланома хоріоїдеї з інвазією склери по випускникам до середньої третині склери.

Електронно-мікроскопічне дослідження. Тканина пухлини представлена переважно тісно контактуючими клітинами. Дані клітини великих розмірів з крупними ядрами, в яких каріолема утворює глибоку складку, що характерно для пухлинних клітин. Ядра цих клітин збережені, але кількість хроматину значно зменшена. Його залишки знаходяться в конденсованому стані і розташовані вздовж каріолеми та окремими глибокими по всій електронно-прозорій каріоплазмі. В частині ядер визначаються осміофільні ядерця. Плазмолема цих клітин практично не визначається, тобто зруйнована. В електронно-прозорому цитозолі розташовані органели в стані глибокої деструкції (некроз клітини) (рис. 3.18).

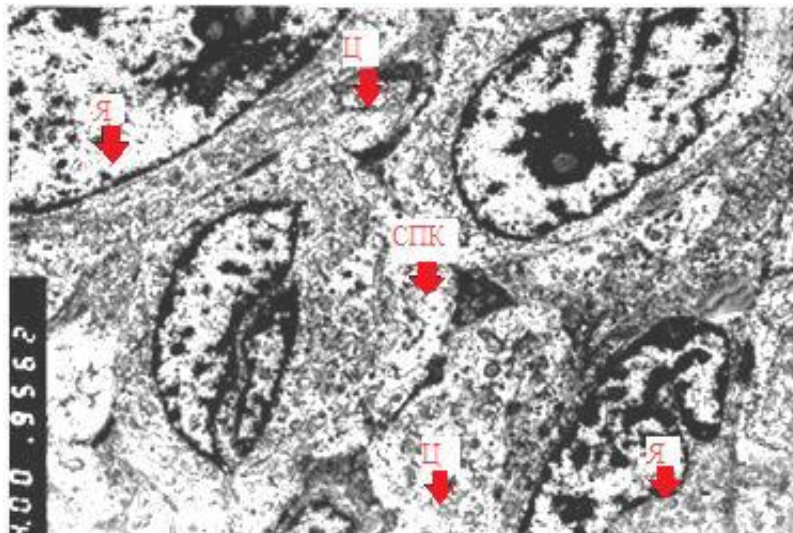


Рис. 3.18. Хворий Г., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 2 сеансів транспупілярної термотерапії. Скупчення пухлинних клітин з деструкцією цитоплазматичних органел (позначено стрілками). Умовні позначення: СПК – світлі пухлинні клітини, Я – ядро, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

Окремі клітини мають більше збережену ультраструктуру. Місцями, між вищеописаними світлими клітинами, виявляються поодинокі темні клітини веретеноподібної форми з паличкоподібним ядром та звивистою каріолемою або вона утворює глибокі складки. Хроматин ядер фрагментований, а ядерце підвищеної осміюфільності, щільне, його структура не візуалізується, що говорить про його патологію. Їх цитоплазма підвищеної електронної щільності, в якій знаходяться внутрішньоклітинні органели в стані розпаду (рис. 3.19, 3.20).

Таким чином, в даному випадку після двох сеансів ТТТ клітини пухлини перебувають в стані некрозу. Структура пухлинної тканини даного пацієнта подібна до такої у пацієнта Ш., однак в даній тканині виявлені поодинокі темні пухлинні клітини. Крім того, клітини пухлини більше пошкоджені, ніж після одного сеансу ТТТ.

Хворий Б., 47 р., І. хв. № 641468. Гістоморфологічний висновок № 1122-25 видаленого ока з МХ після двох сеансів ТТТ: змішана (з перевагою епітеліоїдна) помірно пігментована меланома хоріоїдеї.

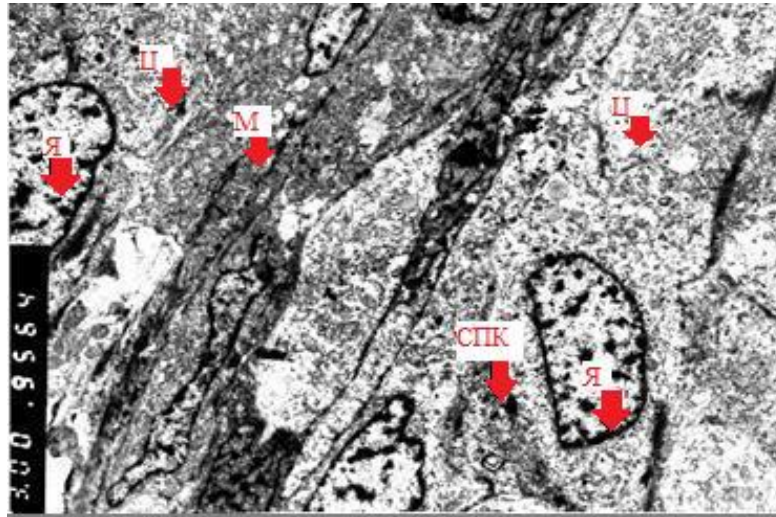


Рис. 3.19. Хворий Г., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 2-х сеансів транспупілярної термотерапії. Некроз цитоплазматичних структур пухлинних тканин (позначено стрілками). Умовні позначення: СПК – світлі пухлинні клітини, Я – ядро, Ц – цитоплазма, М – мітохондрії. Електронна мікрофотографія: 3 000 X.

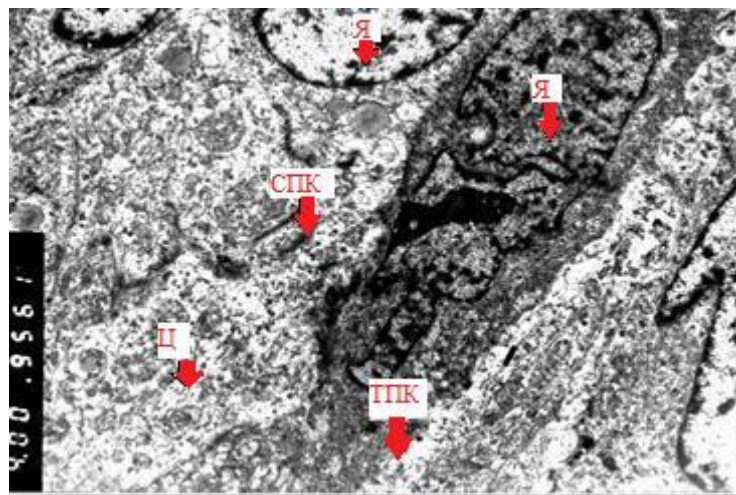


Рис. 3.20. Хворий Г., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 2 сеансів транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини двох типів з вираженими ознаками деструкції органел та плазмолеми (позначено стрілками). Умовні позначення: СПК – світлі пухлинні клітини, ТПК – темні пухлинні клітини, Я – ядро, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

Електронно-мікроскопічне дослідження. Пухлинна тканина представлена переважно рихло розташованими клітинами в стані деструкції структур ядра і органел, за винятком збереженої каріолеми. Окремі клітини містять пігментні гранули та лізосоми. Плазмолема таких клітин відсутня. Між клітинами спостерігаються великі електронно-прозорі участки (рис. 3.21, 3.22).

Місцями клітини розміщені групами у вигляді пласта, їх плазмолема відсутня, органели в стані деструкції. Окремі клітини мають більше збережену структуру і великі розміри. Їх ядра з підвищеною щільністю каріоплазми та звивистою каріолемою, а в цитоплазмі містяться органели в стані альтерації або повного розпаду та щільні включення; можливо – це пігментні гранули в стані патології.

Ці клітини контактують зі світлими пухлинними клітинами, цитоплазма яких практично спустошена, але збережені ядра та ядерця. Ядерця патологічно змінені (рис. 3.23, 3.24).

Слід зазначити, що в окремих світлих клітинах ядра практично з нормальною ультраструктурою. Таким чином, в пухлинній тканині відзначаються два типи клітин: світлі та темні, із зруйнованими органелами та із збереженою ультраструктурою, особливо їх ядра.

Хвора С., 49 р., І. хв. № 655106. Гістоморфологічний висновок видаленого ока з МХ після двох сеансів ТТТ: змішана пігментована МХ з інвазією середніх шарів склери по випускникам.

Електронно-мікроскопічне дослідження. Пухлинна тканина представлена світлими клітинами з великими круглими ядрами та темним, осміофільним, ядерцем. Плазмолема цих клітин зруйнована, цитоплазма навколо ядра займає невелику площу і між клітинами осередково визначаються крупні електронно-прозорі щілини. Мембранні органели в цитоплазмі поодинокі, частина з них в стані деструкції. В окремих клітинах ядра мають значно звивисту каріолему, але хроматин ядер практично відсутній та в цитоплазмі містяться пігментні гранули. Клітини щільно прилягають одна до одної, міжклітинних контактів немає, плазмолема зруйнована. Місцями клітини лежать розрізненно, в переважній кількості однотипні. Між ними розташовані клітини з пігментними гранулами.

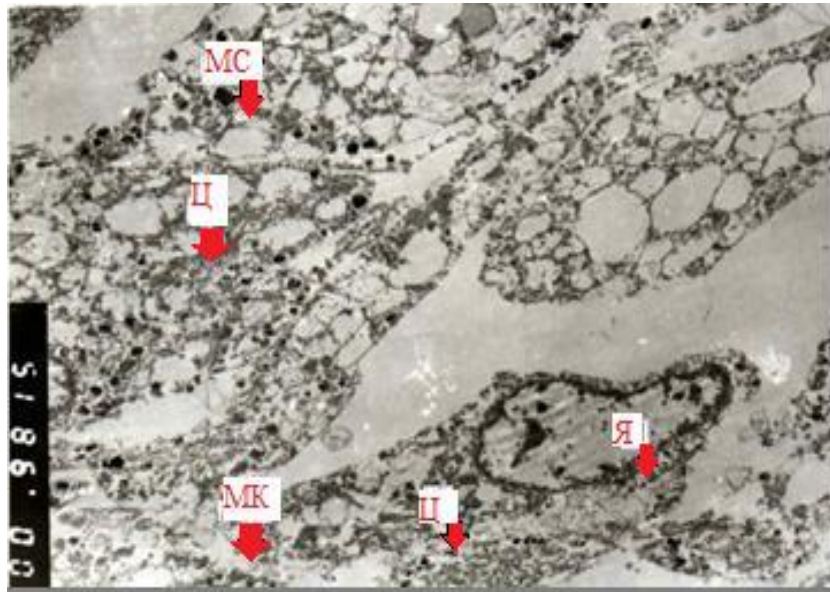


Рис. 3.21. Хворий Б., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 1-го сеансу транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини в стані повного некрозу цитоплазми (позначено стрілками). Умовні позначення: МК – клітини меланому, Я – ядро, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми. Електронна мікрофотографія: 3 000 X.

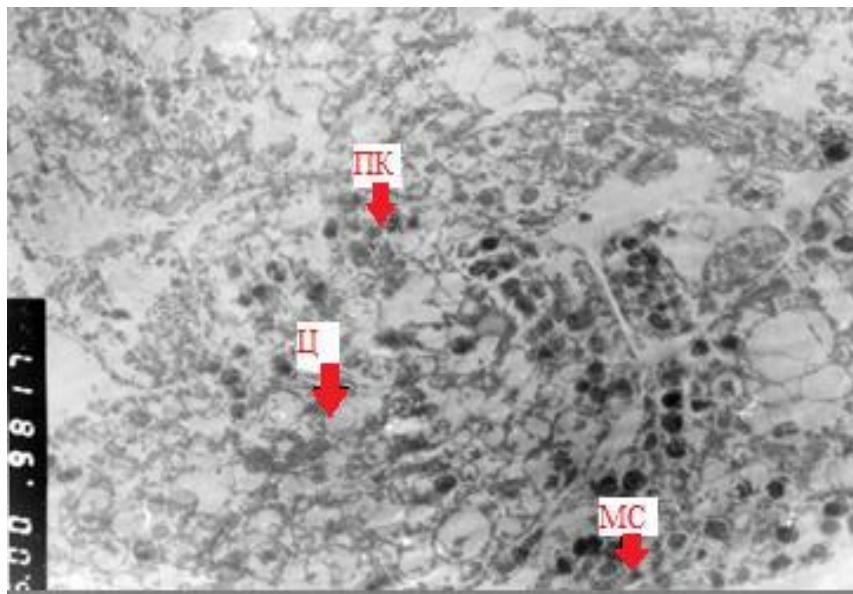


Рис. 3.22. Хворий Б., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 1-го сеансу транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини в стані повного некрозу цитоплазми (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми. Електронна мікрофотографія: 6 000 X.

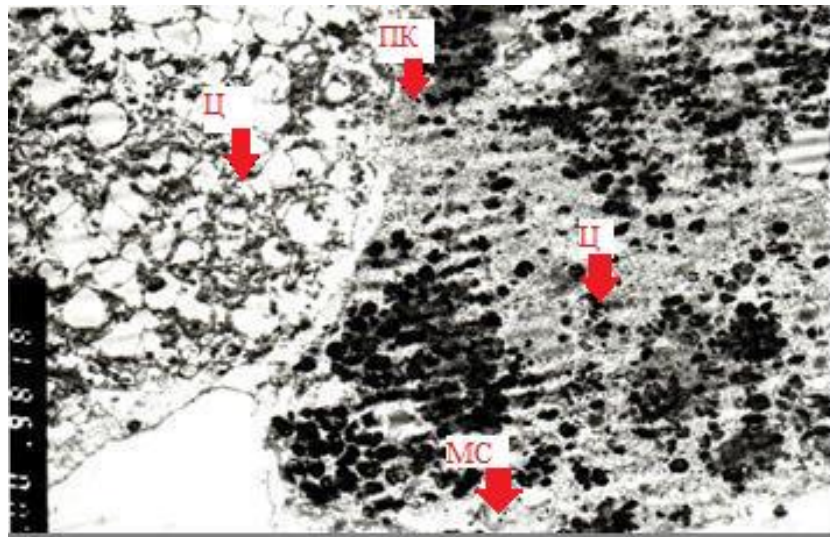


Рис. 3.23. Хворий Б., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 1-го сеансу транспупілярної термотерапії. Дві пухлинні клітини різного типу із збереженими ядрами та деструкцією органел (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми. Електронна мікрофотографія: 5 000 X.

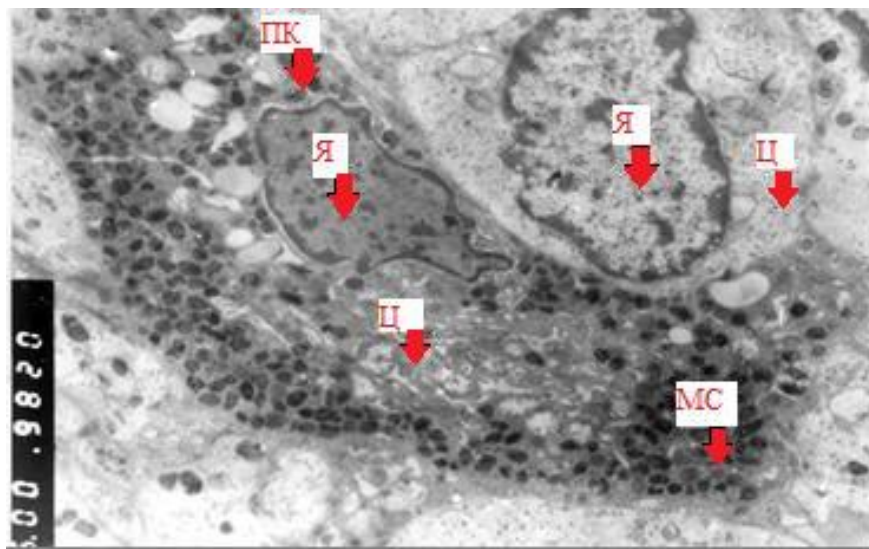


Рис. 3.24. Хворий Б., 48 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 1-го сеансу транспупілярної термотерапії. Дві пухлинні клітини різного типу із повною деструкцією органел (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми. Електронна мікрофотографія: X 5 000.

Таким чином, пухлинна тканина представлена світлими клітинами різної величини. Плазмолемні клітин зруйновані, однак ядра і цитоплазма окремих із них мають збережену структуру (рис. 3.25, 3.26).

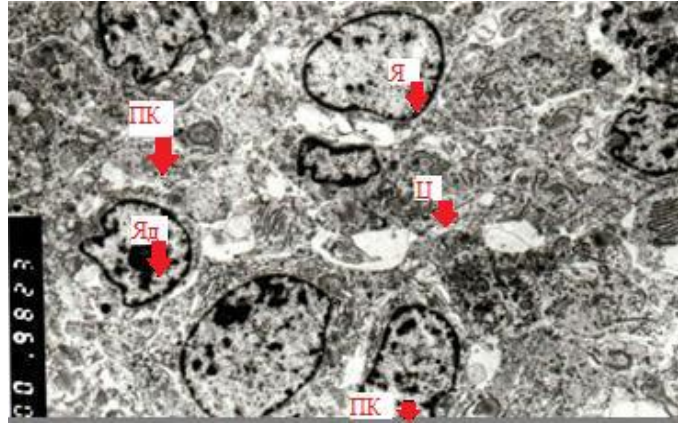


Рис. 3.25. Хвора С., 49 р. Ультраструктура МХ після 2-х сеансів ТТТ. Пласт пухлинних клітин з нормальним ядром та зруйнованою плазмолемою. Великі щілини між клітинами (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 3 000 X.

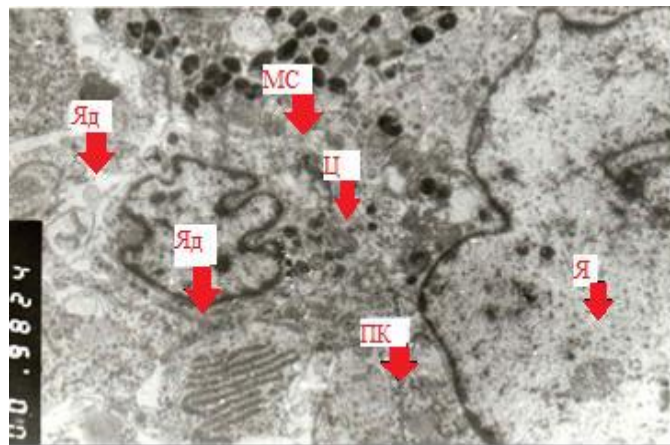


Рис. 3.26. Хвора С. Ультраструктура МХ після 2-х сеансів ТТТ. Пухлинні клітини із звивистою каріолемою, деструкцією хроматину ядер та цитоплазматичних органел. Скупчення пігментних гранул та відсутність плазмолемні (помічені стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 5 000 X.

Хвора Г., 65 р., І. хв. № 641537 Гістоморфологічний висновок №4495-8 видаленого ока з МХ після трьох сеансів транспупілярної термотерапії: епітеліоїдна слабо пігментована меланома хоріоїдеї і цилиарного тіла з інвазією корня райдужки з екстрабульбарним вузлом в області лімба.

Електронно-мікроскопічне дослідження. Дане дослідження дозволило встановити, що після трьох сеансів ТТТ пухлина меланоми представлена клітинами, які розташовані переважно розрізнено і знаходяться в стані повного розпаду. Більша частина клітин у вигляді клітинного детриту, між яким розташовані різної форми та розміру ліпідні каплі та мієліноподібні намотки, які утворилися в результаті руйнування мембранних структур клітин.

Виявлено, що в окремих клітинних «тінях» ще збережені ядра, але цитоплазматичні структури повністю зруйновані, тому клітина приречена до розпаду (рис. 3.27, 3.28, 3.29).

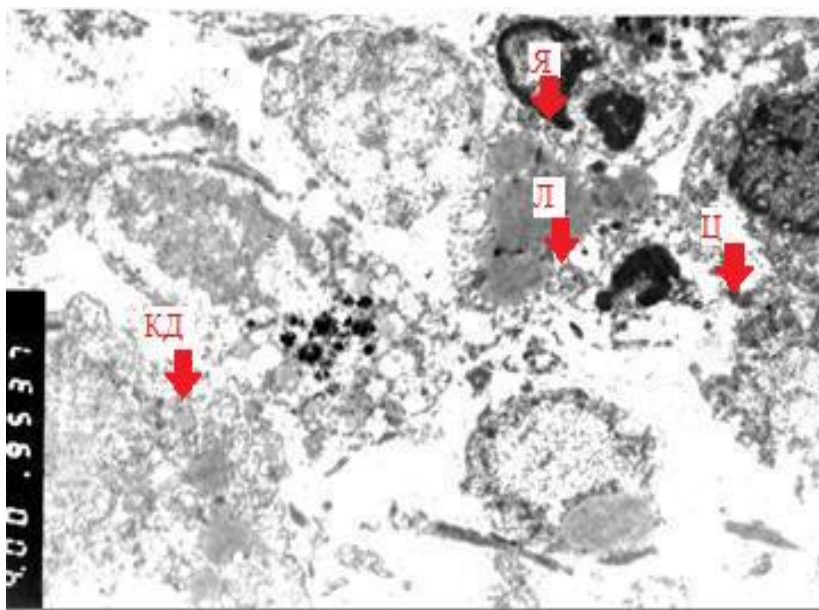


Рис. 3.27. Хвора Г., 65 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 3 сеансів транспупілярної термотерапії. В пухлинній тканині некроз окремих клітин та клітинний детрит (помічені стрілками). Умовні позначення: КД – клітинний детрит, Л – ліпідні включення, Я – ядро, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

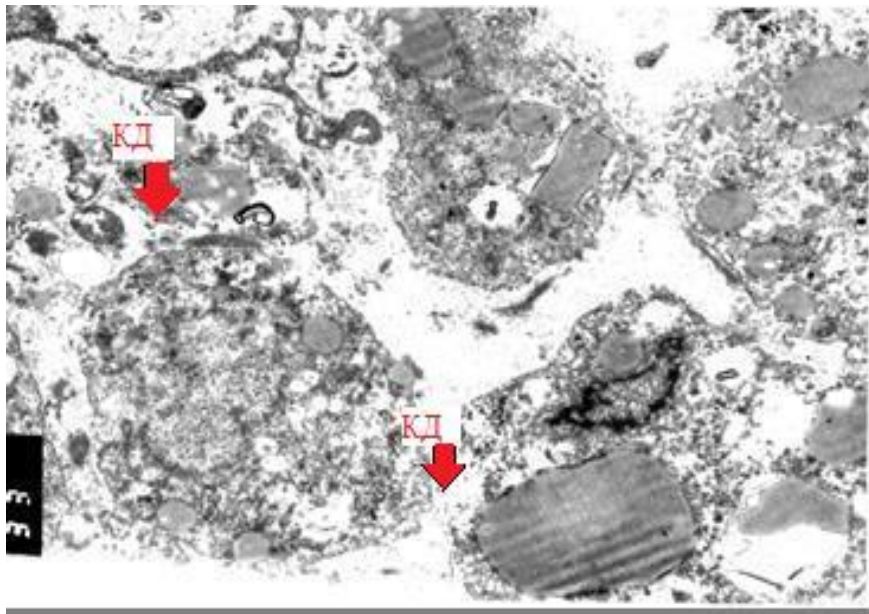


Рис. 3.28. Хвора Г., 65 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 3 сеансів транспупілярної термотерапії. Детрит зруйнованих пухлинних клітин із скупчення ліпідних крапель (позначений стрілками). Умовні позначення: КД – клітинний детрит. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

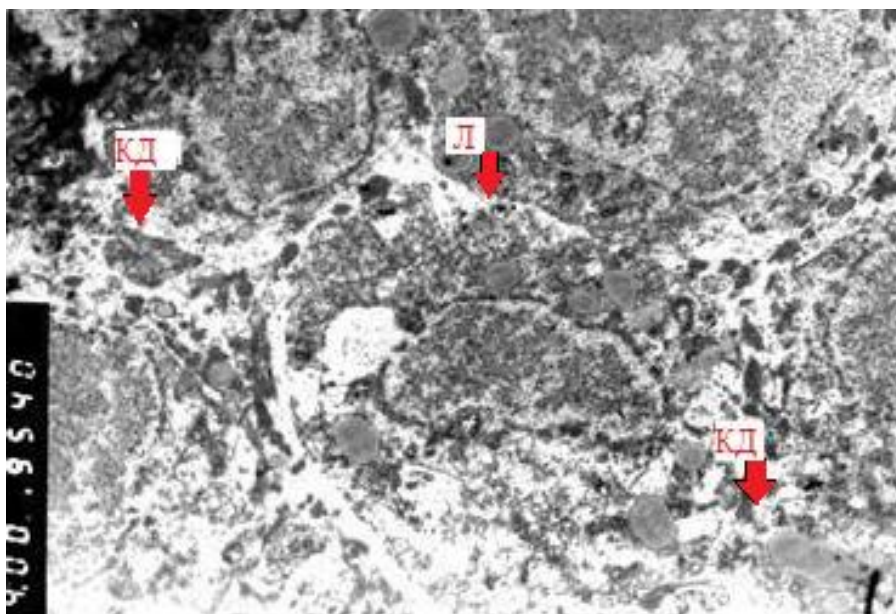


Рис. 3.29. Хвора Г., 65 р. Ультраструктура МХ після 3 сеансів . Повний некроз пухлинних клітин (позначений стрілками). Умовні позначення: КД – клітинний детрит, Л – ліпідні включення. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

Місцями зустрічаються острівці із клітинного детриту та скупчення пігментних гранул круглої форми та ліпідних включень різних розмірів (рис 3.30).

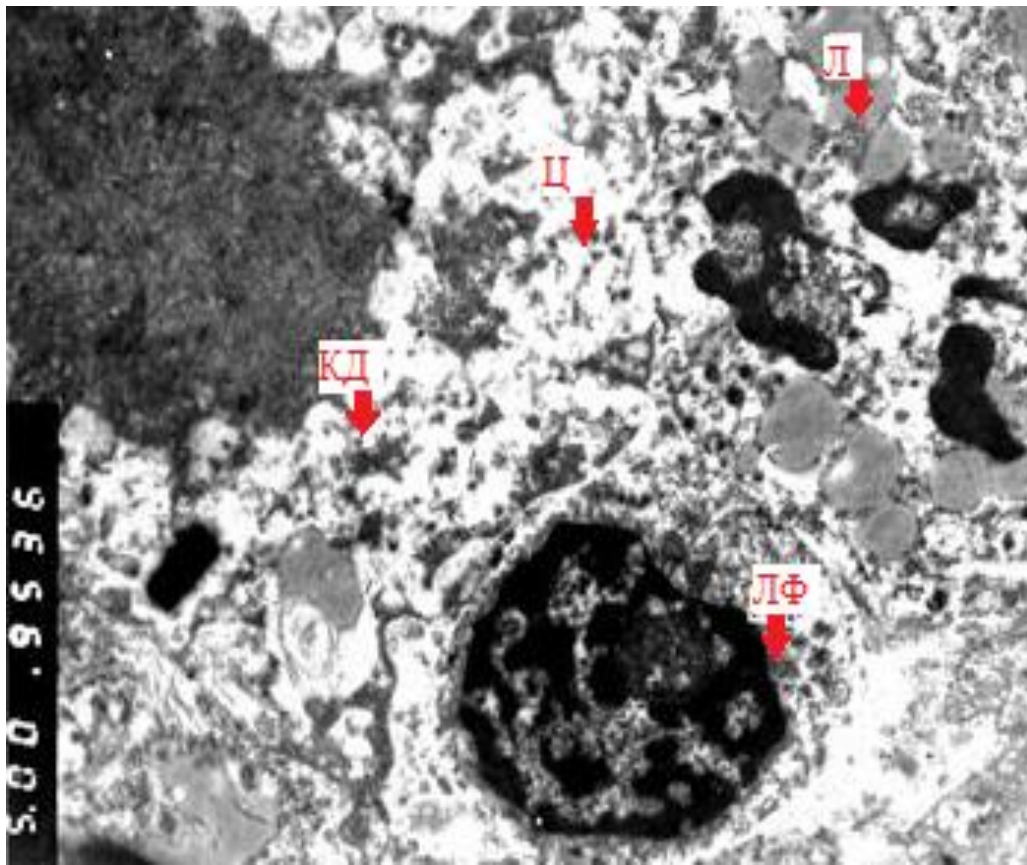


Рис 3.30. Хвора Г., 65 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 3 сеансів транспупілярної термотерапії. Скупчення меланосом і ліпідних включень в клітинному детриті (помічені стрілками). Умовні позначення: КД – клітинний детрит, Ц – цитоплазма, ЛФ – лімфоцит, Л – ліпідні включення. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

Серед зруйнованих клітин виявляються поодинокі лімфоцити, в яких цитоплазма та плазмалема зруйновані (рис. 3.31).

Таким чином, після трьох сеансів транспупілярної термотерапії пухлина представлена повним некрозом клітин, клітинним детритом, ліпідними краплями, залишками меланосом та поодинокими лімфоцитами з елементами деструкції цитоплазматичних структур та плазмолем.

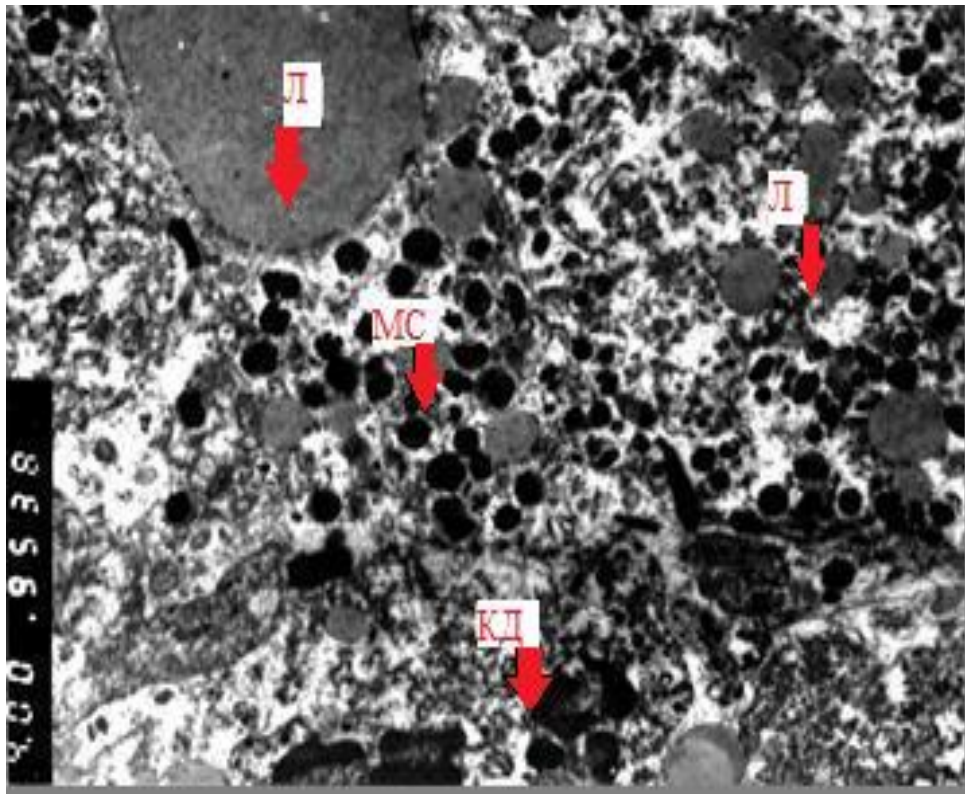


Рис. 3.31. Хвора Г., 65 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 3 сеансів транспупілярної термотерапії. Серед клітинного детриту розташований лімфоцит з деструкцією цитоплазматичних структур та плазмолема (позначений стрілками). Умовні позначення: КД – клітинний детрит, МС – меланосоми, Л – ліпідні включення. Електронна мікрофотографія: 5 000 X.

Хвора Х., 70 р., І. хв. № 644807. Гістоморфологічний висновок №2517-20 видаленого ока з МХ після чотирьох сеансів ТТТ: веретенноклітинна А-Б слабо пігментована меланома хоріоїдеї.

Електронно-мікроскопічне дослідження. Пухлина представлена переважно крупними світлими клітинами з великим ядром і ядерцем, але плазмолема у більшості із них відсутня. Клітини визначаються неоднорідністю ультраструктурних змін. Частина цих клітин із значними деструктивними змінами мембранних органел, із зменшеною кількістю хроматину в ядрах та електронно-щільним ядерцем. В цитоплазмі деяких із таких клітин визначаються крупні ліпідні включення, первинні і вторинні лізосоми, зруйновані депігментовані меланосоми (рис. 3.32).

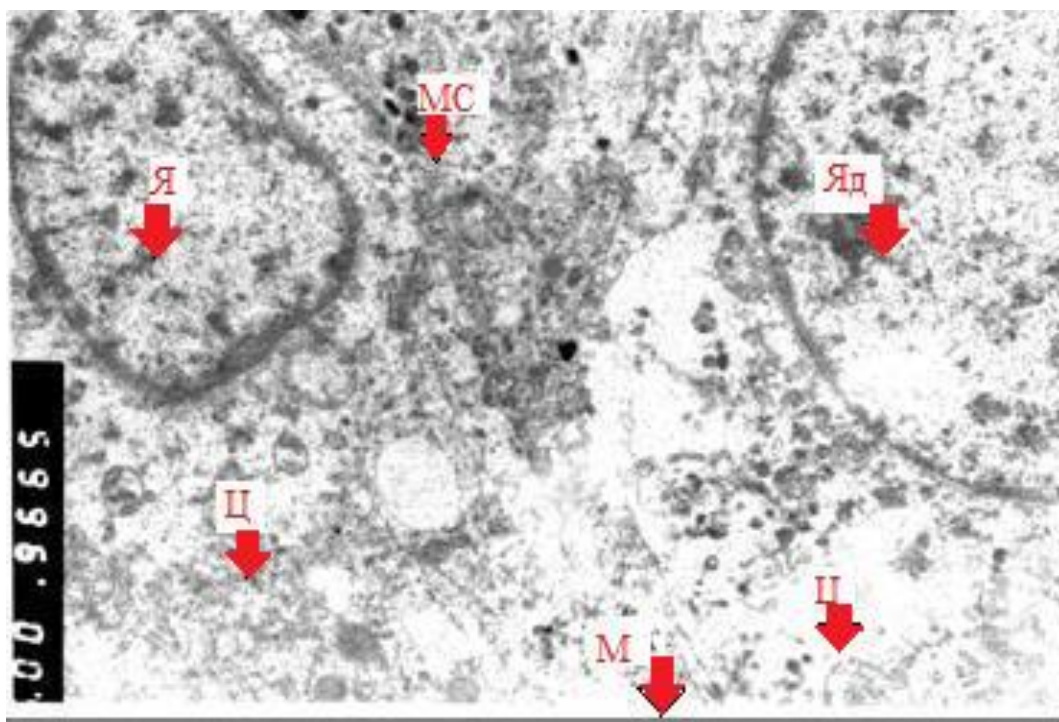


Рис. 3.32. Хвора Х., 70 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 4 сеансів транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини з повним некрозом цитоплазми (позначено стрілками). Умовні позначення: МК – клітини меланоми, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма, МС – меланосоми. Електронна мікрофотографія: 6 000 Х.

Інша частина клітин із більше збереженою ультраструктурою як в ядрі, так і в цитоплазмі, зокрема, в цитоплазмі чітко визначаються цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, але на їх мембранах мало рибосом. Проте число вільних рибосом та полісом тут збільшено, що свідчить про активацію білкового синтезу. В той же час, в цих клітинах невелика кількість мітохондрій, в яких практично повністю зруйновані кристи, що говорить про різке зниження енергетичних процесів. Слід думати, що в таких клітинах, все таки можливо повільно, але відбуваються процеси репарації, незважаючи на зруйновану плазмолему (рис. 3.33).

Окремі клітини пухлини практично зруйновані. В їх цитоплазмі виявляються електронно-прозорі безструктурні ділянки та крупні порожнини, невелика кількість залишку органел та зруйнована плазмолема (рис. 3.34, 3.35, 3.36).

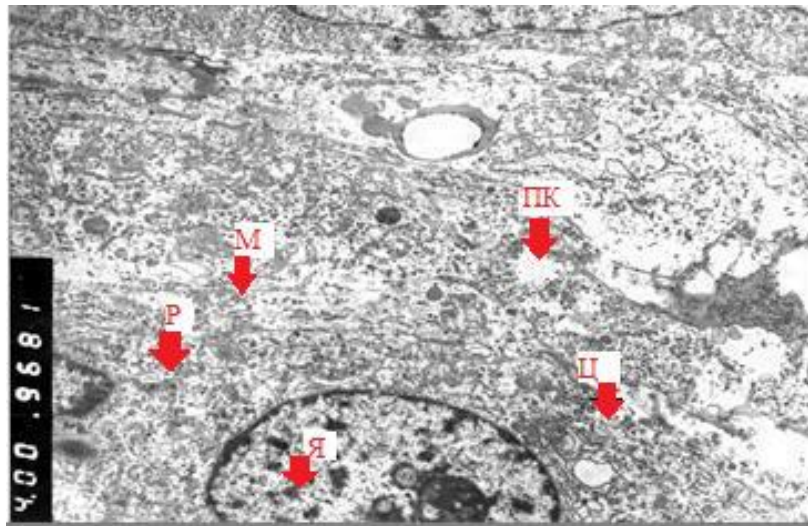


Рис. 3.33. Хвора Х., 70 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 4 сеансів транспупілярної термотерапії. Пласт пухлинних клітин: частина клітин із зруйнованою плазмолемою, нормальною структурою ядра, та збільшеною кількістю вільних рибосом; частина – в стані некрозу (помічені стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Я – ядро, М – мітохондрії, Ц – цитоплазма, Р – вільні рибосоми. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

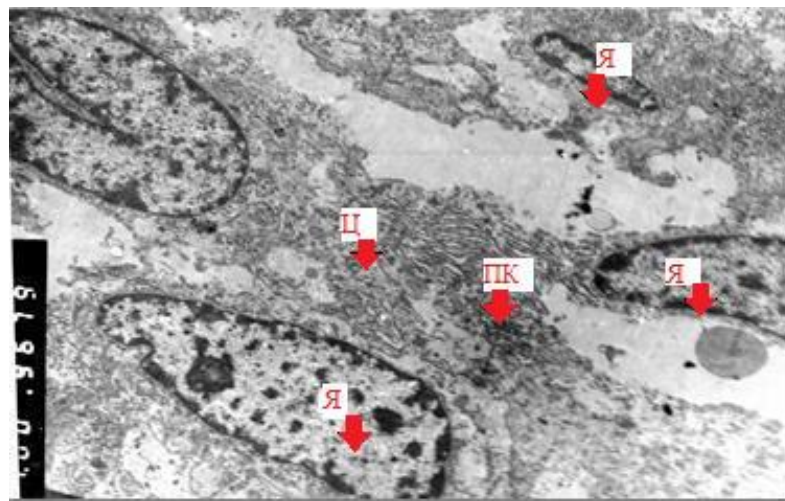


Рис. 3.34. Хвора Х., 70 р. Ультраструктура меланоми хоріоїдеї після 4 сеансів транспупілярної термотерапії. Пласт пухлинних клітин в стані некрозу (позначений стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

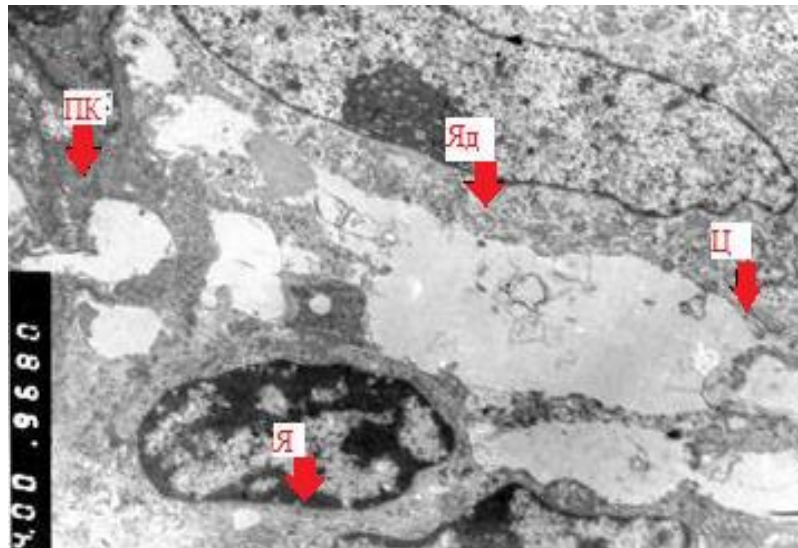


Рис. 3.35. Хвора Х., 70 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 4 сеансів транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини в стадії деструкції цитоплазматичних органел або повного некрозу (позначено стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинна клітина, Я – ядро, Яд – ядерце, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 4 000 X.

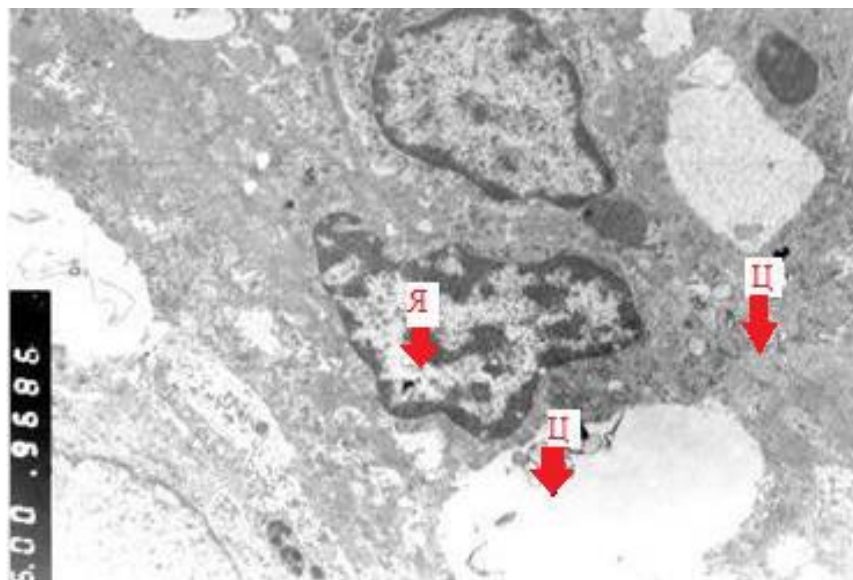


Рис. 3.36. Хвора Х., 70 р. Ультраструктура меланому хоріоїдеї після 4 сеансів транспупілярної термотерапії. Пухлинні клітини з осередковою деструкцією цитоплазматичних органел (помічені стрілками). Умовні позначення: ПК – пухлинні клітини, Я – ядро, Ц – цитоплазма. Електронна мікрофотографія: 5 000 X.

Між клітинами також визначаються крупні безструктурні порожнини. В деяких клітинах зосереджені скупчення пігментних гранул.

Таким чином, після чотирьох сеансів транспупілярної термотерапії виявляються пухлинні клітини із зруйнованою плазмолемою та з елементами деструкції цитоплазматичних структур різного ступеня прояву, а також з елементами повного некрозу. Однак частина пухлинних клітин ще має більше збережену ультраструктуру з елементами активації білоксинтезуючих процесів, незважаючи на те, що плазмолема таких клітин зруйнована і мітохондрії практично пошкоджені, що різко знижує енергетичні процеси в них.

Можна також думати, що матеріал, забраний безпосередньо після термовтручання, і патологічні процеси, які виникають після цього, ще не встигли прогресувати і достатньо проявитися.

Резюме

Проведені гістоморфологічні дослідження увеальної меланоми після діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії показали, що в паренхімі пухлини виникає балонклітинна дегенерація, сухий та вологий некрози, які супроводжуються деструктивними змінами стінок кровоносних судин і їх тромбозом, особливо в інтенсивно пігментованих новоутвореннях. Виявлені гістоморфологічні зміни в пухлині з'являються вже після першого сеансу транспупілярної термотерапії і набувають максимуму після четвертого сеансу. Слід також відмітити, що тромбоемболічні зміни в судинах, які приводять до девіталізації пухлини, також набувають свого максимуму після четвертого сеансу лікування. При збільшенні кількості сеансів транспупілярної термотерапії до чотирьох збільшується глибина дії та накопичення інтенсивно пігментованих меланофагів, особливо поблизу деструктивно змінених кровоносних судин. Також визначаються ділянки тотального некрозу пухлинної паренхіми зі скупченнями інтенсивно пігментованих меланофагів. Явища фіброзу поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

Виявлена лімфотично-плазмотична інфільтрація в тканині меланоми після транспупілярної термотерапії свідчать про те, що пухлина реагує на це локальною імунною відповіддю, яка залежно від її виразності може свідчити про перебіг пухлинного процесу та визначати життєвий прогноз для пацієнта.

Ультраструктурні дослідження дозволили вже після одного сеансу ТТТ виявити глибоку деструкцію органел та повну або часткову відсутність хроматину в ядрах, а також зруйновану плазмолему, тобто, клітини в стані повного некрозу. Також в клітинах пухлини відбуваються деструктивні зміни в мітохондріях. По мірі зростання дії ТТТ зростає і інтенсивність деструктивних змін в клітинах пухлини, які набувають максимуму на 4 день після ТТТ. Однак частина пухлинних клітин ще має більше збережену ультраструктуру з елементами активації білоксинтезуючих процесів, незважаючи на те, що плазмолема таких клітин зруйнована і мітохондрії практично пошкоджені, що свідчить про дефіцит енергії, тому можна припустити, що ці клітини також приречені до загибелі [43, 44].

Таким чином, отримані нами результати гістоморфологічних і ультраструктурних досліджень меланоми хоріоїдеї після дії на неї різної кількості сеансів ТТТ стали підставою для модифікації методики проведення транспупілярної термотерапії не менш чотирьох днів поспіль за один курс лікування (патент України на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁» від 25.11.2015 р.).

Представлені в цьому розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Віт В. В. Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-лазерної (810) нм транспупілярної термотерапії / В. В. Віт, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Архів офтальмології України. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 17-21 .

2. Віт В. В. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після діод-лазерної (810) нм транспупілярної термотерапії за розробленою методикою / В. В. Віт, Н. І. Молчанюк, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 6. – С. 56-62.

РОЗДІЛ 4

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЇ T₁N₀M₀ (ВИСТОЯННЯ –ДО 3,0 ММ, ПРОТЯЖНІСТЬ ОСНОВИ – ДО 12,0 ММ)

Для проведення найбільш ефективного лікування важливим є розуміння характеру взаємодії пухлинних та імуннокомпетентних клітин. Тому дослідження стану природної протипухлинної резистентності організму хворих на МХ, рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів на початковій стадії захворювання є важливим і необхідним для прогнозування відповіді пухлини на проведене лікування і вибору оптимального його варіанту, а також для вирішення питання про доцільність імунокоригуючої терапії, що і стало метою даного розділу дослідження.

4.1. Стан природної протипухлинної резистентності організму хворих на меланому хориоїдеї стадії T₁N₀M₀

Дані про стан показників імунітету у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ і в контрольній групі практично здорових осіб представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Порівняльна оцінка показників імунітету хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ і здорових осіб M (SD)

Показники імунітету	Основна група, n=35	Контрольна група n=44	F	p
1	2	3	4	5
Лейкоцити (тис.кл/мкл) - А	6,46 (1,76) ↑	5,50 (1,20)	8,26	0,005

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
Лімфоцити(тис.кл/мкл) - А	1248,68 (467,63)	1116,09 (558,34)	1,24	0,27
Лімфоцити (%) - В	64,63 (10,74)↓	69,68 (10,51)	4,42	0,04
Т-лімфоцити - CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) - А	1,85 (0,59)↑	1,56 (0,61)	4,53	0,04
Т-лімфоцити - CD3 ⁺ (%) - В	30,06 (7,32)	27,89 (6,85)	1,84	0,18
Т-хелпери - CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) - А	887,57 (405,40)	806,11 (454,62)	0,69	0,41
Т-хелпери - CD4 ⁺ (%) - В	46,03 (12,27)	48,96 (12,83)	1,05	0,31
Цитотоксичні Т- лімфоцити - CD8 ⁺ (тис.кл/мкл) - А	306,63 (120,70)↑	194,18 (132,54)	15,17	0,0002
Цитотоксичні Т- лімфоцити - CD8 ⁺ (%) - В	16,43 (5,33)	16,50 (4,57)	0,004	0,95
Відношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,11 (1,37)↑	1,70 (1,32)	21,45	0,00002
В-лімфоцити - CD 19 ⁺ (тис.кл/мкл) - А	283,14 (134,93)	233,93 (110,70)	3,17	0,08
В-лімфоцити - CD19 ⁺ (%) - В	15,23 (6,25)	14,52 (4,67)	0,33	0,57
ФАН (тис.кл/мкл) – А	3015,11 (1178,34)↑	2060,85 (1028,04)	13,84	0,0004
ФАН (%) – В	66,29 (14,64)↑	54,55 (21,32)	7,71	0,007
НК-клітини - CD16 ⁺ (тис.кл/мкл) - А	187,83 (87,04)	171,46 (87,15)	0,69	0,41
НК-клітини - CD16 ⁺ (%) - В	9,97 (2,54)	11,40 (4,15)	3,16	0,08
IgA (0)	2,67 (1,16)↑	2,05 (0,60)	9,40	0,003
IgM (0)	1,02 (0,26)↑	0,84 (0,18)	12,55	0,0007
IgG (0)	13,42 (2,87)	13,42 (2,91)	0,00004	1,00

Примітка: n – кількість пацієнтів, F – коефіцієнт Фішера, p – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; ↑ – показник вище, ніж у контрольній групі; ↓ – показник нижче, ніж у контрольній групі; А – абсолютна кількість; В – відносна кількість; ФАН - фагоцитарна активність нейтрофілів.

З даних таблиці 4.1 видно, що у хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ більшість показників як клітинного, так і гуморального імунітету вище, ніж у здорових осіб. Так, у хворих на МХ на початковій стадії процесу, порівняно зі здоровими особами, відзначається статистично значуще підвищення таких показників, як абсолютна кількість: лейкоцитів (на 17,5 %, $p = 0,005$), Т-лімфоцитів – $CD3^+$ (на 18,6 %, $p = 0,04$), цитотоксичних клітин – $CD8^+$ (на 57,9 %, $p = 0,002$), співвідношення імунорегуляторного індексу $CD4^+/CD8^+$ (на 82,9 %, $p=0,00002$), імуноглобулінів А (на 30,2 %, $p = 0,003$) і М (на 21,4 %, $p = 0,0007$). При цьому відзначається статистично значуще незначне (на 2,8 %, $p = 0,04$) зниження відносної кількості лімфоцитів. Це свідчить про те, що на початковій стадії розвитку МХ імунна система пацієнта знаходиться в активному стані. Підвищення абсолютної (на 46,3 %, $p = 0,0004$) та відносної (на 21,5 %, $p = 0,007$) фагоцитарної активності нейтрофілів свідчить про підвищення активності природної протипухлинної резистентності організму хворих на меланому хоріоїдеї на початковій стадії захворювання.

Таким чином, імунна система хворого на МХ у початковій стадії захворювання мобілізує всі свої сили на боротьбу з пухлиною, що проявляється активацією клітинної та гуморальної ланок специфічного імунітету і підвищенням протипухлинної резистентності організму.

4.2. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ до початку лікування

Нами вивчений рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ до початку лікування та проведено порівняльний аналіз його з таким у практично здорових осіб (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Рівень експресії молекулярних маркерів активації
лімфоцитів периферичної крові (M(SD)) у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀
до початку лікування і у здорових осіб**

МКАТ	Групи дослідження				Δ %	F	p
	Контрольна		Основна				
	M (SD)	n	M (SD)	n			
1	2	3	4	5	6	7	8
CD95 ⁺ (кЛ/мкл)	124,34 (60,53)	44	501,13 (198,99)	16	303,03	128,56	0,000000
CD95 ⁺ (%)	9,23 (2,35)	44	27,88 (8,01)	16	202,06	196,96	0,000000
CD25 ⁺ (кЛ/мкл)	141,52 (61,72)	44	350,00 (176,42)	16	147,41	46,89	0,000000
CD25 ⁺ (%)	10,75 (2,26)	44	18,75 (4,64)	16	74,42	80,17	0,000000
CD38 ⁺ (кЛ/мкл)	141,56 (54,51)	16	487,33 (337,18)	15	244,26	16,41	0,0004
CD38 ⁺ (%)	10,38 (1,63)	16	25,27 (9,96)	15	143,45	34,85	0,000002
CD54 ⁺ (кЛ/мкл)	115,94 (54,51)	16	458,13 (220,15)	15	295,14	37,17	0,000001
CD54 ⁺ (%)	8,50 (1,79)	16	24,87 (8,32)	15	192,59	59,09	0,000000
CD150 ⁺ (кЛ/мкл)	145,75 (68,58)	16	365,27 (167,65)	15	150,61	23,32	0,00004
CD150 ⁺ (%)	10,44 (2,61)	16	20,13 (5,76)	15	92,82	37,31	0,000001
CD45 ⁺ (кЛ/мкл)	105,09 (34,86)	11	434,87 (275,47)	15	313,81	15,41	0,0006
CD45 ⁺ (%)	9,00 (1,95)	11	22,13 (9,11)	15	145,89	21,89	0,00009
CD7 ⁺ (кЛ/мкл)	95,73 (22,41)	11	347,80 (192,23)	15	263,31	18,53	0,0002
CD7 ⁺ (%)	11,73 (3,72)	11	5,67 (3,02)	15	51,66	21,07	0,0001

Примітка: МКАТ – моноклональні антитіла; p – рівень значущості відмінностей за критерієм множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; F – коефіцієнт Фішера, n – кількість пацієнтів, Δ – різниця відсоткових співвідношень.

Як видно з даних таблиці 4.2, рівень експресії активаційних маркерів CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ і різниця відсоткових співвідношень як абсолютних, так і відносних його значень у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ значно вищі, ніж у здорових осіб (p < 0,0002).

Це свідчить про те, що в початковій стадії захворювання у хворих МХ розвивається активна імунна відповідь на пухлинні антигени, які викликають дозрівання клону специфічно активованих ЛФ.

Рівень експресії маркера CD7⁺ – костимуляторної молекули, яка індукує секрецію цитокінів у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ малих розмірів за абсолютними показниками також перевищує такі у здорових осіб, хоча відносні її значення знижені (p < 0,0001).

Підвищення рівня експресії маркерів CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ на ЛФ периферичної крові у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ свідчить про активацію імунокомпетентних клітин організму хворого на меланому хоріоїдеї у відповідь на розвиток пухлини. Відбувається активація рецепторів до ІЛ-2 (CD25⁺), індукується секреція цитокінів (CD7⁺), посилюється активація і проліферація ЛФ (CD38⁺, CD45⁺, CD150⁺) і вироблення імуноглобулінів (CD150⁺), посилюється також активація процесів міжклітинної адгезії (CD54⁺) та апоптозу (CD95⁺).

Таким чином, у хворих на МХ на початковій стадії захворювання лімфоїдні клітини мають високу функціональну активність. Це дозволяє припустити, що відповідь МХ на лікувальний вплив в початковій стадії захворювання повинна бути добре вираженою. Однак реалізація лікувального ефекту у хворих на МХ різна і деякими дослідниками доведено, що імунна система не тільки не відторгає пухлину, що розвивається, але і в ряді випадків активно сприяє пухлинній прогресії.

У зв'язку з цим важливо знати, як у хворих на МХ на початковій стадії захворювання протікають протипухлинні імунні реакції у відповідь на ту чи іншу терапевтичну дію, зокрема, транспупілярну термотерапію.

4.3. Динаміка імунологічних показників у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ після проведення одного курсу ТТТ за модифікованою методикою

4.3.1. Динаміка показників клітинного і гуморального імунітету. Проведено порівняльний аналіз показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на МХ стадії до і після проведення одного курсу ТТТ за модифікованою методикою (1 сеанс в день 4 дні поспіль). Результати аналізу наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка показників (М (SD)) клітинного і гуморального імунітету у хворих (n=35) МХ стадії T₁N₀M₀ до і після проведення одного курсу ТТТ

Імунологічні показники	Динаміка показників		F	p	Δ %
	До лікування	Після лікування			
Лейкоцити (тис.кл/мкл) – А	6,46±1,76	5,99±1,67 ↓	1,10	0,25	7,28
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	1,85±0,59	1,88±0,58	1,03	0,84	1,62
Т-лімфоцити – CD3 ⁺ (%) – В	30,06±7,32	31,71± 9,45↑	1,67	0,41	5,49
Лімфоцити (тис.кл/мкл) – А	1248,68±467,63	1282,09±557,14↑	1,45	0,74	2,68
Лімфоцити (%) – В	64,63±10,74	66,34±13,56↑	1,59	0,56	2,65
Т-хелпери – CD4 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	887,57±405,40	987,69±491,88↑	1,47	0,36	11,28
Т-хелпери - CD4 ⁺ (%) – В	46,03±12,27	51,51±16,57↑	1,82	0,12	11,91
Цитотоксичні Т-лімфоцити - CD8 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	306,63±120,70	273,46±133,96↓	1,23	0,28	10,82
Цитотоксичні Т-лімфоцити – CD8 ⁺ (%) – В	16,43±5,33	14,77±4,85↓	1,21	0,18	10,1
Відношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,11±1,76	4,45±3,85↑	7,90	0,05	43,09
ФАН (тис.кл/мкл) – А	3015,11± 1178,34	2687,11±1144,11↓	1,06	0,24	10,88
ФАН (%) – В	66,29±14,64	64,00±13,50↓	1,18	0,50	3,45
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	283,14±134,93	255,06±156,97↓	1,35	0,43	9,92
В-лімфоцити – CD19 ⁺ (%) – В	15,23±6,25	13,46±6,33↓	1,02	0,24	11,62
НК-клітини – CD16 ⁺ (тис.кл/мкл) – А	187,83±87,04	206,09±95,83↑	1,21	0,41	9,72
НК- клітини – CD16 ⁺ (%) - В	9,97±2,54	11,06±3,98↑	2,46	0,18	10,93
IgA (0)	2,67±1,16	2,64±0,10↓	1,35	0,90	1,12
IgM (0)	1,02±0,26	0,92±0,25↓	0,12	0,12	9,8
IgG (0)	13,42±2,87	12,82±3,11↓	1,17	0,4	4,47

Примітка: p – рівень значущості відмінностей по критерію множинного

порівняння Ньюмана-Кейлса; F – коефіцієнт Фішера, n – кількість пацієнтів, Δ – різниця відсоткових співвідношень. ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів; A – абсолютна кількість; B – відносна кількість.

Як видно з даних, наведених в таблиці 4.3, організм хворого на МХ відповідає зрушеннями в стані клітинного та гуморального імунітету у відповідь на вплив ТТТ. Одні показники знижуються (абсолютний вміст лейкоцитів, абсолютний та відносний вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів – $CD8^+$, абсолютна і відносна фагоцитарна активність нейтрофілів, абсолютний і відносний вміст В-лімфоцитів – $CD19^+$, IgA, IgM, IgG), інші – навпаки, підвищуються (відносний вміст лейкоцитів, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, абсолютний і відносний вміст Т-лімфоцитів – $CD3^+$, абсолютний і відносний вміст Т-хелперів – $CD4^+$, співвідношення показників $CD4^+/CD8^+$, абсолютна і відносна кількість НК-клітин – $CD16^+$).

Виявлені зміни носять характер тенденції, так як статистично значущі відмінності визначені тільки при збільшенні співвідношення показників $CD4^+/CD8^+$ ($F = 7,9$; $p = 0,05$).

Таким чином, проведення лікувального впливу на меланому хоріоїдеї у вигляді одного курсу транспупілярної термотерапії призводить до відповідної реакції імунної системи, однак чітко визначити спрямованість цих змін (зниження або підвищення активності імунних реакцій) на ранньому етапі захворювання не представляється можливим.

4.3.2. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові. Вивчений рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ до і після проведення одного курсу транспупілярної термотерапії (1 сеанс в день 4 дні поспіль) і проведено їх порівняльний аналіз, дані якого наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації ЛФ периферичної крові (M (SD)) у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ до і після проведення одного курсу ТТТ

МКаТ	Динаміка показників				Δ %	F	p
	До лікування		Після лікування				
	M (SD)	n	M (SD)	n			
CD95 ⁺ (кЛ/мкл)	501,13±198,99	16	705,88±281,32↑	8	40,86	1,99	0,05
CD95 ⁺ (%)	27,88±8,01	16	33,63±7,09↑	8	20,62	1,28	0,10
CD25 ⁺ (кЛ/мкл)	350,00±176,42	16	472,88±206,04↑	8	35,11	1,36	0,14
CD25 ⁺ (%)	18,75±4,64	16	22,38±5,66↑	8	19,36	1,49	0,11
CD38 ⁺ (кЛ/мкл)	487,33±337,18	15	685,00±261,22↑	6	40,56	1,67	0,22
CD38 ⁺ (%)	25,27±9,96	15	31,83±7,49↑	6	25,96	1,77	0,16
CD54 ⁺ (кЛ/мкл)	458,13±220,15	15	643,33±232,43↑	6	40,43	1,11	0,10
CD54 ⁺ (%)	24,87±8,32	15	30,67±4,18↑	6	23,32	3,97	0,12
CD150 ⁺ (кЛ/мкл)	365,27±167,65	15	482,50±173,33↑	6	32,09	1,07	0,17
CD150 ⁺ (%)	20,13±5,76	15	22,50±4,09↑	6	11,77	1,98	0,37
CD45 ⁺ (кЛ/мкл)	434,87±275,47	15	547,83±161,76↑	6	25,98	2,9	0,36
CD45 ⁺ (%)	22,13±9,11	15	26,00±3,35↑	6	17,49	7,41	0,33
CD7 ⁺ (кЛ/мкл)	347,80±192,23	15	553,50±189,00↑	6	59,14	1,03	0,04
CD7 ⁺ (%)	5,67±3,02	15	26,00±5,51 ↑	6	358,55	334	0,000000

Примітка: p – рівень значущості відмінностей по критерію множинного порівняння Ньюмана-Кейлса; F – коефіцієнт Фішера, n – кількість пацієнтів, Δ – різниця відсоткових співвідношень.

Наведені в таблиці 4.4 дані, свідчать про те, що у відповідь на лікувальний вплив на МХ діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм в периферичній крові хворого відбувається активація різних субпопуляцій лімфоцитів, але статистично значуще зростає рівень експресії коstimуляторної молекули, що індукує секрецію цитокінів – CD7⁺, а також проапоптичної активності лімфоцитів за рахунок збільшення клітин з фенотипом CD95⁺.

Незважаючи на те, що маркер CD7⁺ є одним з активаційних (пускових маркерів), його експресія може знижуватися при високому рівні активації регуляторних клітин (Treg) CD4⁺ і CD25⁺, які важливі для регуляції імунної відповіді і можуть відігравати провідну роль в індукції Т-клітинної толерантності до пухлини, пригнічуючи Т-клітинну відповідь. При прогресивному зростанні пухлини дана регуляторна субпопуляція лімфоцитів може збільшуватись на 40,0 %, що призводить до блокування імунної відповіді.

Резюме

У хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) на початковій стадії захворювання імунна система знаходиться в стані функціональної активності, мобілізуючи всі свої сили на боротьбу з пухлиною. Це проявляється активацією клітинної та гуморальної ланок специфічного імунітету і підвищеною протипухлинною резистентністю організму, а також підвищенням активності різних субпопуляцій ЛФ у вигляді активації рецепторів лімфоцитів до ІЛ-2 (CD25⁺), посилення активації і проліферації лімфоцитів (CD38⁺, CD45⁺, CD150⁺) і вироблення імуноглобулінів (CD150⁺), активації процесів міжклітинної адгезії (CD54⁺) та апоптозу (CD95⁺), індукування секреції цитокінів (CD7⁺), що статистично значуще перевищує рівень аналогічних показників у здорових осіб.

У відповідь на лікувальний вплив на МХ діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм в периферичній крові хворого відбувається активація різних субпопуляцій лімфоцитів, але статистично значуще зростає рівень експресії CD7⁺ – коstimуляторної молекули, що індукує секрецію цитокінів, а також проапоптичної

активності лімфоцитів за рахунок збільшення клітин з фенотипом CD95⁺.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що імунна система хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ знаходиться в активному стані. Відповідь імунної системи на вплив лікувального фактору, зокрема – діодної лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії на МХ, призводить до зрушень імунних реакцій, що характеризуються складними взаємовідносинами між клітинними субпопуляціями. Активація субпопуляцій лімфоцитів, які індукують секрецію цитокінів і апоптоз під дією ГТТ за модифікованою методикою сприяє реалізації його лікувального ефекту на МХ стадії T₁N₀M₀ [95, 96, 123, 124].

Представлені в цьому розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Полякова С. И. Состояние естественной противоопухолевой резистентности организма больных увеальной меланомой малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 1. – С. 27-30.

2. Полякова С. И. Сравнительная оценка уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров и у здоровых лиц / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25-28.

3. Цуканова И. В. Динамика иммунологических показателей у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров после проведения диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии по разработанной методике / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 28-32.

4. Цуканова І. В. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів після транспупілярної термотерапії / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, Л. М. Величко, О. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 5. – С. 27-29.

5. Полякова С. И. Состояние иммунной системы организма у больных меланомой хориоидеи малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Філатовські читання – 2016 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологів товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 р. : матеріали. – Одеса, 2016. – С. 160.

6. Полякова С. И. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Філатовські читання – 2017 : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнародн. участю, 25-26 травня 2017 р. : матеріали. – Одеса, 2017. – С. 168-169.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРАНСПУШЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ ЗА МОДИФІКОВАНОЮ МЕТОДИКОЮ В ЛІКУВАННІ МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЇ T₁N₀M₀ (ВИСТОЯННЯ – ДО 3,0 ММ, ПРОТЯЖНІСТЬ ОСНОВИ – ДО 12,0 ММ) ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПУХЛИНИ

Також в цьому розділі наведені результати вивчення ефективності лікування хворих МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою ТТТ як монотерапії таких пухлин. На основі цих даних ми спробували оптимізувати тактику лікування МХ стадії T₁N₀M₀ і розробити алгоритм їх обстеження і лікування.

5.1. Клінічна характеристика меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ до початку лікування

Серед 88 хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ середній вік пацієнтів – 55,9 (SD 12,8) років, мінімальний вік – 23, максимальний – 82 роки. Жінок було 63 (71,6 %), чоловіків – 25 (28,4 %). Праве око було уражено в 46,6 % (41 хворий), ліве – в 53,4 % випадків (47 хворих).

До звернення в інститут 12 пацієнтів (13,6 %) лікувалися за місцем проживання, з них п'ять хворих з приводу хоріоретиніту, один – з проліферативною хоріоретинопатією, один – з субретинальним крововиливом, два – з дегенерацією сітківки, двоє пацієнтів спостерігалися з приводу невуса і у одного хворого пухлина була виявлена при екстракції катаракти. Вперше для обстеження та лікування в інституті звернулися 76 пацієнтів (86,4 %).

Основною скаргою хворих в 88,64 % випадків (78 пацієнтів) було зниження зору, в 3,41 % (3 хворих) – спалахи світла або «блискавки» в оці, в 2,27 % (2 хворих) – темна пляма перед оком, в 1,14 % (1 хворий) – завіса перед оком, у 4,55 %

випадків (4 хворих) пацієнти скарж не висували, і пухлина була виявлена випадково.

Для оцінки динаміки гостроти зору хворих вона була розділена на такі категорії: 0 – відсутність зору; 1 – світловідчуття-0,1; 2 – 0,12-0,25; 3 – 0,3-0,6; 4 – 0,7-1,0. Розподіл хворих залежно від категорії гостроти зору представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих МХ стадії T₁N₀M₀ залежно від категорії гостроти зору

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	2	26	24	23	13	88
%	2,27 %	29,55 %	27,27 %	26,14 %	14,77 %	100,0

Примітка: n – кількість хворих.

Як видно з даних таблиці 5.1, повна відсутність зору на момент початку лікування була у двох хворих (2,27 %), висока гострота зору від 0,7 до 1,0 була визначена у 13 хворих (14,77 %), з яких у 6 хворих вона дорівнювала 1,0. Практично однаково розподілилися хворі в категоріях 1, 2 і 3. Залежно від рефракції ока хворі розподілилися наступним чином: еметропія – 22 хворих (25,0 %), міопія – 12 (13,64 %), гіперметропія – 54 (61,36 %), тобто більшість хворих мали гіперметропію.

На момент звернення у всіх хворих відзначалася прозорість рогівки, помутніння кришталика різного ступеня прояву виявлено у 50 (56,82 %) хворих, артефакія була у 6 хворих (6,82 %), різного ступеня помутніння скловидного тіла були виявлені у 60 (68,2 %) пацієнтів, у одного з яких відзначався частковий гемофтальм. Слід зазначити, що внутрішньоочний тиск у всіх хворих був в межах норми і коливався від 17 до 19 мм рт. ст.

Локалізація пухлини на очному дні представлена на рисунку 5.1. При цьому ми розділили пухлини по локалізації наступним чином: *макулярна*, коли пухлина поширювалася на fovea; *парамакулярна*, коли край пухлини доходив до fovea, але не поширювався на неї; *юкстамакулярна*, коли край пухлини інтимно прилягав до ДЗН

незалежно від кількості градусів дотику або відстояв від нього на 1 мм; *парацентральна*, коли один край пухлини не доходив до fovea 3 мм, а периферичний не доходив до екватора; *периферична*, коли пухлина розташовувалася преекваторіально.

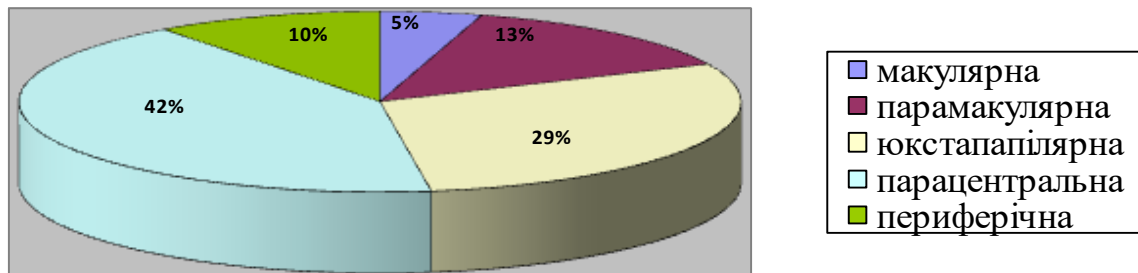


Рис. 5.1. Розподіл хворих МХ стадії $T_1N_0M_0$ залежно від локалізації пухлини

Парацентральна локалізація пухлини відзначалася частіше всього – 37 пацієнтів (42,05 %), потім юкстапапілярна – 26 (29,55 %), парамакулярна – 12 (13,64 %); рідше МХ стадії $T_1N_0M_0$ виявлялися периферично – 9 (10,23 %) і в ділянці макули – 4 (4,55 %). При парацентральній локалізації частіше пухлина розташовувалася в зовнішньому відділі – 24 (64,86 %) пацієнта, при цьому у 14 (58,33 %) пацієнтів у верхньо-зовнішньому квадранті. Слід зазначити, що розташування пухлини в ділянці макули і на крайній периферії спостерігалось однаково часто як на правому, так і на лівому оці, парамакулярне – частіше на правому (9 очей (75,0 %) з 12), юкстапапілярне (16 очей (61,54 %) із 26) і парацентральне (22 ока (59,46 %) з 37) – на лівому.

За ступенем клінічної пігментації МХ оцінювалася наступним чином: безпігментна, слабопігментована, пігментована і нерівномірно пігментована. Розподіл хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ залежно від клінічної пігментації пухлини представлено на рисунку 5.2, з якого видно, що частіше зустрічалися слабопігментовані пухлини – 50 хворих (56,82 %), потім пігментовані – 18 (20,45 %) і безпігментні – 15 (17,05 %) і дуже рідко – нерівномірно пігментовані – 5 (5,68 %) хворих.

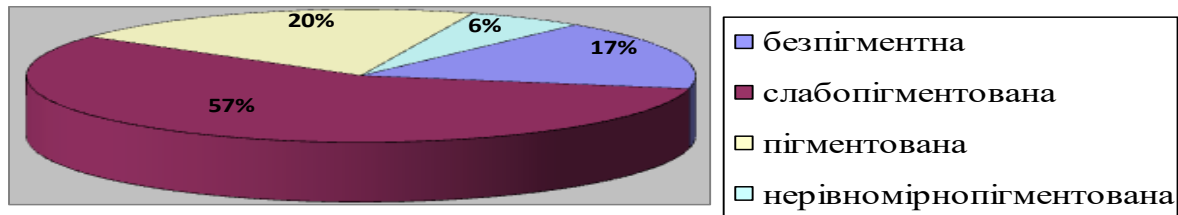


Рис. 5.2. Розподіл хворих МХ стадії $T_1N_0M_0$ залежно від ступеню клінічної пігментації пухлини

МХ стадії $T_1N_0M_0$ мала площинну форму росту у 33 (37,5 %) хворих, горбисту у 55 (62,5 %) хворих. У більшості випадків – 78 пацієнтів (88,64 %) пухлина не мала чітких меж.

Вторинне відшарування сітківки статистично значуще частіше виявлено при горбистій формі росту пухлини у 26 хворих (29,55 %), яка в 84,62 % випадків локалізувалась над пухлиною і в 15,38 % – донизу від неї ($p = 0,0005$).

Висота пухлини, яка визначається сонографічно, в середньому склала 1,87 (0,68) мм, при мінімальному значенні 0,3 мм і максимальному - 3,0 мм. Для оцінки початкових параметрів пухлини за її вистоянням хворі були розділені на п'ять категорій. Розподіл хворих залежно від категорії вистояння пухлини в скловидне тіло та її форми представлений в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Розподіл хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$
залежно від категорії вистояння пухлини в скловидне тіло та її форми**

Форма пухлини	Категорія вистояння пухлини			Всього n (%)
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	
Пласка	12(100,0)	19(50,0)	2(5,3)	33(37,5)
Горбиста	0 (0,0)	19(50,0)	36(94,7)	55(62,5)
ВСЬОГО	12(100,0)	38(100,0)	38(100,0)	88(100,0)

Примітка: n – кількість хворих; 1 – вистояння до 1,0 мм; 2 – до 2,0 мм; 3 – до 3,0 мм.

Наведені в таблиці 5.2 дані свідчать про те, що в нашій когорті хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ частіше спостерігалось вистояння пухлини до 2,0 мм – 50 хворих (56,82 %), від 2,0 до 3,0 мм – 38 (43,18 %). Можна відзначити, що статистично значуще вистояння від 1,0 до 2,0 мм визначалося однаково часто як при площинній, так і при горбистій формі росту пухлини, а понад 2,0 мм тільки при горбистій ($\chi^2 = 39,4$; $p = 0,00000$).

При аналізі вистояння пухлини залежно від ураженого ока встановлено, що вистояння до 1,0 мм частіше спостерігалось на правому оці в 91,67 % випадків (11 хворих з 12). Вистояння пухлини як до 2,0 мм, так і до 3,0 мм відзначено на обох очах (рис. 3.3), але на лівому оці майже в 2 рази частіше відзначено вистояння пухлини до 2,0 мм – 63,16 % і до 3,0 мм – 57,89 % випадків) ($\chi^2 = 11,56$; $p = 0,003$) (рис. 5.3).

Протяжність основи МХ стадії T₁N₀M₀ сонографічно вимірювалася в двох напрямках по її мінімальному і максимальному діаметрах.

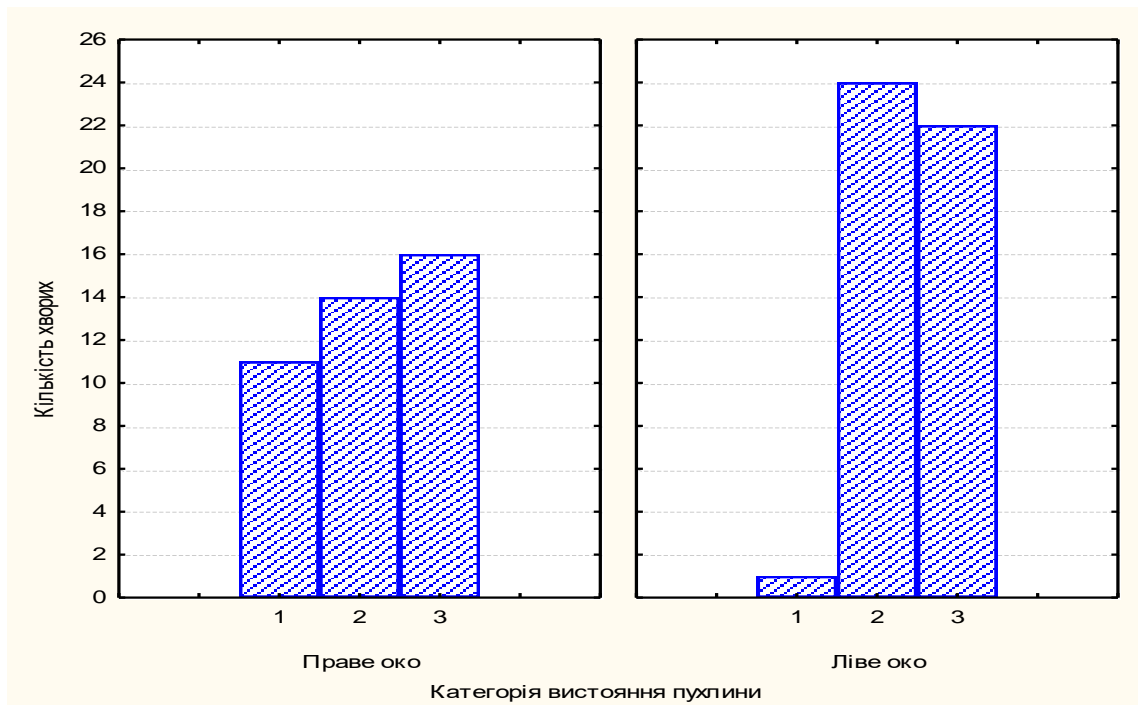


Рис. 5.3. Вистояння пухлини залежно від ураженого ока (1 – вистояння до 1,0 мм; 2 – вистояння до 2,0 мм; 3 – вистояння до 3,0 мм).

Протяжність щодо мінімального діаметру в середньому склала 6,72 (1,89) мм, при мінімальному значенні – 2,5 мм і максимальному – 11,0 мм; протяжність пухлини по максимальному діаметру в середньому склала 7,41 (2,09) мм, при мінімальному значенні – 2,5 мм і максимальному – 12,0 мм. Для оцінки початкових параметрів протяжності пухлини були проаналізовані показники найбільшого діаметру основи пухлини по класифікації TNM. Для цього хворі були розділені на такі категорії: 1 – діаметр $\leq 3,0$ мм; 2 – діаметр від 3,1 до 6,0 мм; 3 – діаметр від 6,1 до 9,0 мм; 4 – діаметр від 9,1 до 12,0 мм, що відповідає класифікації TNM.

Розподіл хворих на MX стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) залежно від категорії розмірів найбільшого діаметру основи пухлини представлено в таблиці 5.3, з якої видно, що переважна більшість хворих мали діаметр основи пухлини більше 3,0 мм – 86 хворих (97,73 %), при цьому 48 пацієнтів (55,81 %) мали діаметр основи пухлини від 6,1 до 9,0 мм.

Таблиця 5.3

**Розподіл хворих на MX стадії T₁N₀M₀
залежно від розмірів найбільшого діаметру основи пухлини**

Кількість хворих	Категорії розмірів найбільшого діаметру основи пухлини				Всього
	1	2	3	4	
n	2	24	48	14	88
%	2,27	27,27	54,55	15,91	100,0

Примітка: 1 – діаметр основи пухлини $\leq 3,0$ мм; 2 – діаметр від 3,1 до 6,0 мм; 3 – діаметр від 6,1 до 9,0 мм; 4 – діаметр від 9,1 до 12,0 мм, n – кількість хворих.

5.2. Оптична когерентна томографія в диференційній діагностиці меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀

Спектральна оптична когерентна томографія (СОКТ) була проведена з

диференційно-діагностичною метою на 55 очах з підозрою на меланому хоріоїдеї. Диференційна діагностика МХ за допомогою СОКТ дозволяє оцінювати стан сітківки над пухлиною, яка розвивається в судинній оболонці. Раніше можливість підозри наявності пухлини вирішувалась на основі зміни рельєфу сітківки, що якби піднімалась за рахунок росту пухлини в підлягаючій судинній оболонці (рис.5.4.).

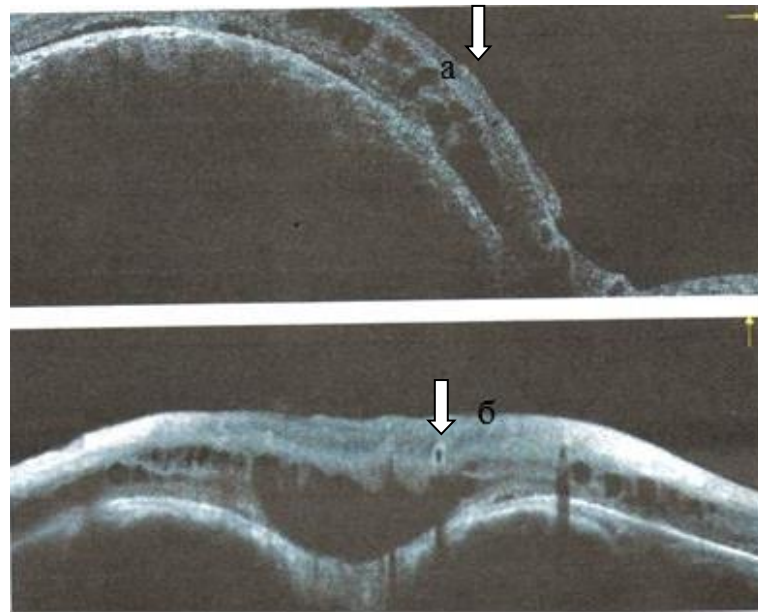


Рис. 5.4. Меланома хоріоїдеї розташована парамакулярно: а) приподнятість рельєфу сітківки і субретінальна речовина (верхнє фото), б) друзи в області макули (нижнє фото) позначено стрілками.

Як видно з даних, представлених на рисунку 5.4, меланома хоріоїдеї виявляється у вигляді деформації профіля сітківки. При цьому зовнішні шари сітківки зберігають свою структуру, не зважаючи на наявність деформації профіля сітківки. В області виявленого афектного вогнища в хоріоїдеї відмічається гомогенне підвищення щільності внутрішніх шарів хоріоїдеї без визначення її структури і зовнішньої межі.

Разом з тим, дякуючи розвитку технічних можливостей апаратів для оптичної когерентної томографії (ОКТ), з'явилась можливість за допомогою збільшення глибини зображення (EDI), досліджувати не тільки сітківку, а й глибше розташовані

тканини ока – судинну оболонку і склеру, а також вимірювати товщину площинних пухлин. Крім того, при диференціації невусів від пухлини за допомогою ОКТ можливо виявити субретинальну рідину, яка є однією з ознак розвитку меланоми хоріоїдеї і високого ризику переродження невуса в меланому (рис. 5.5.). Під сітківкою виявляється протяжна гіперрефлекторна порожнина з наявністю серозної субретинальної речовини. Така речовина була виявлена в усіх 55 очах з МХ.

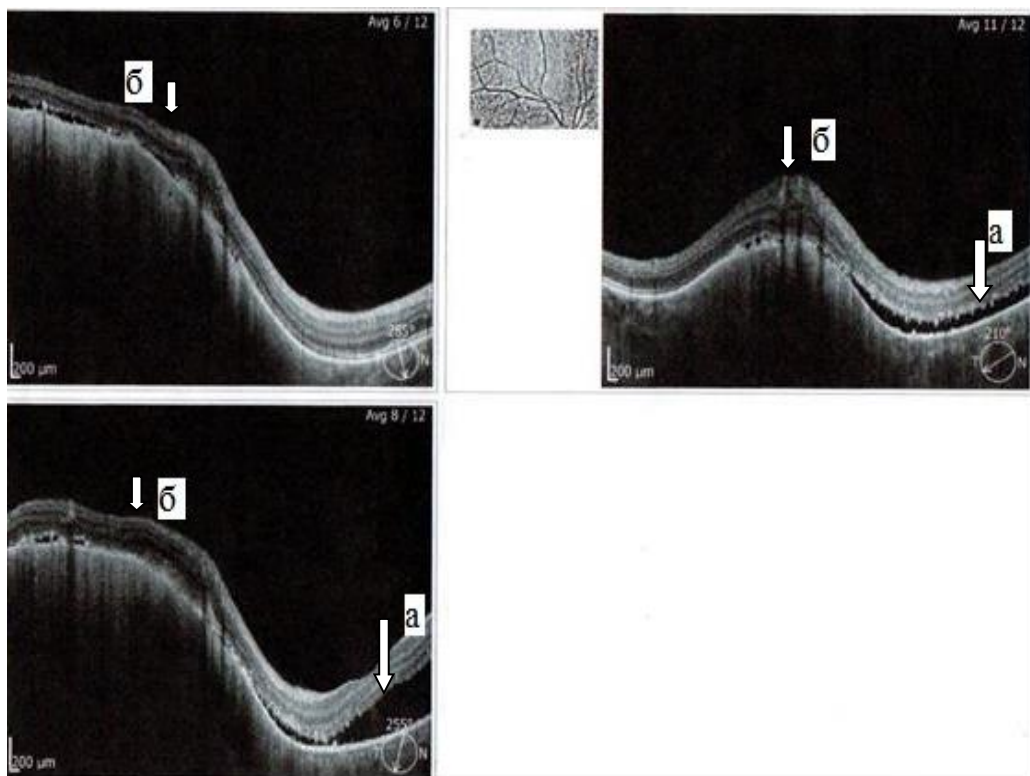


Рис. 5.5. Малігнізований невус хоріоїдеї: а) субретинальна рідина, б) переродження невуса (позначено стрілками).

Дані ОКТ дозволили підтвердити діагноз МХ у 50 з 55 обстежених хворих (90,9 % випадків) і у 5 хворих підтвердити наявність переродженого у меланому невуса хоріоїдеї (9,1 % випадків).

На рисунку 5.6 видно виявлений за даними СОКТ у режимі поглибленого проникнення (EDI), безпігментний невус хоріоїдеї у верхньо-темпоральному сегменті очного дна по ходу гілок верхньо-темпоральної судинної аркади (судини II

порядку). В афектному вогнищі в області невуса виявляється ділянка в хоріоїдеї діаметром 1920 мікрон (дещо більше діаметра диску зорового нерва), який на вертикальному скані має округлу форму з підвищеною оптичною щільністю внутрішніх шарів хоріоїдеї, та екранує прилеглі зовнішні шари. Стан прилеглих шарів сітківки не змінений.

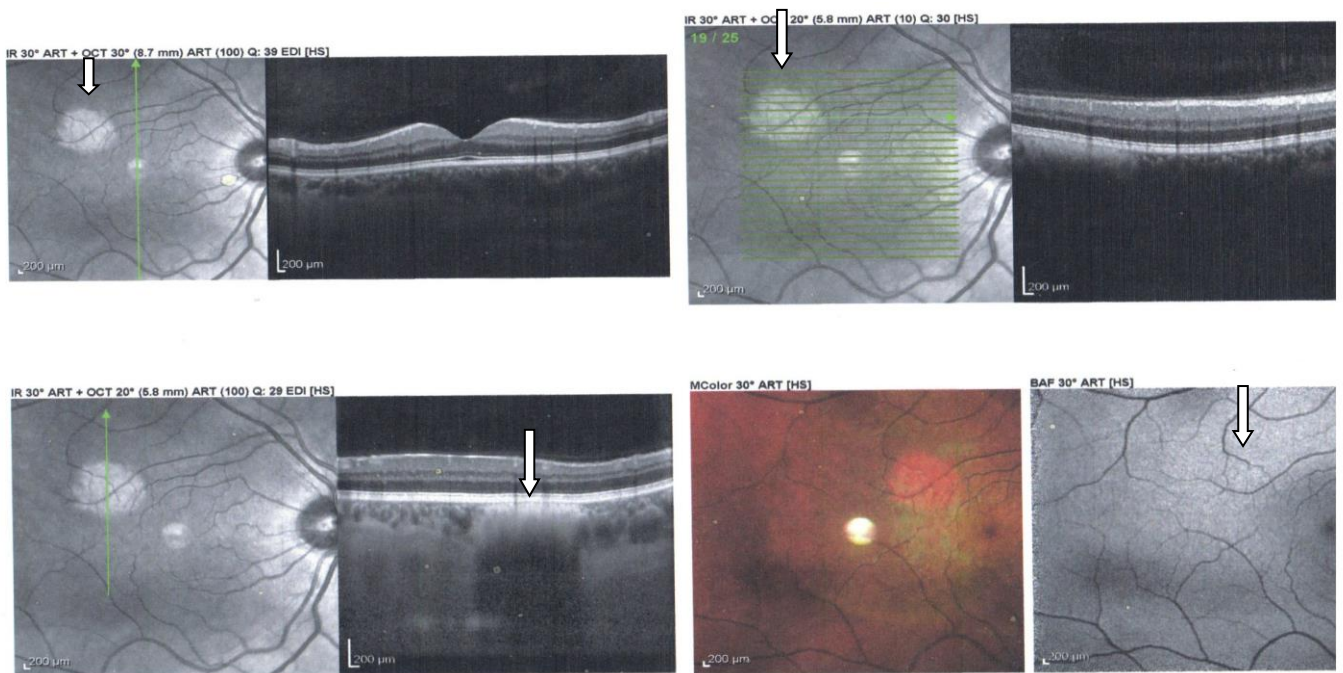


Рис. 5.6. Безпігментний невус хоріоїдеї (позначений стрілками).

Як видно на рисунку 5.6, шар пігментного епітелію сітківки недеформований, однорідний, який прослідковується на всій протяжності сканування. Також чітко прослідковується зчленування зовнішніх сегментів фоторецепторів і пігментного епітелію сітківки та лінія еліпсоїдів внутрішніх сегментів фоторецепторів. Зовнішній ядерний шар і зовнішня погранична мембрана візуалізуються на всій протяжності сканування рівномірно, недеформовані. Зовнішній епітелій сітківки над афектним вогнищем в хоріоїдеї не змінений.

Таким чином, проведення СОКТ є одним з досліджень, яке дозволяє підтвердити наявність МХ і віддиференціювати її від інших захворювань, а також виявити малігнізацію невуса хоріоїдеї, що важливо для визначення тактики лікування таких хворих.

5.3. Флуоресцентна ангіографія в диференційній діагностиці меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀

Флуоресцентна ангіографія (ФАГ) проведена 62 хворим на МХ (62 ока). За даними ФАГ меланома хоріоїдеї (57 хворих) накопичує флуоресцеїн у вигляді вогнищ гіперфлуоресценції і виглядає як «сіль з перцем», а також флуоресцирують власні судини пухлини, що можливо відслідкувати у всі фази проведення дослідження (рис. 5.7.) та відзначено у всіх наших хворих на МХ.

При наявності невуса хоріоїдеї при проведенні ФАГ виявляється вогнище гіпофлуоресценції темного, іноді з сіруватим відтінком, кольору (чорна пляма) з достатньо чіткими межами (рис. 5.8.).

У випадках наявності переродження невуса у меланому на ФАГ у 5 наших хворих було виявлено темні вогнища з відсутністю накопичення флуоресцеїну, що характерно для наявності невуса, та зони накопичення флуоресцеїну з наявністю власних судин, що характерно для меланому (рис. 5.9.).

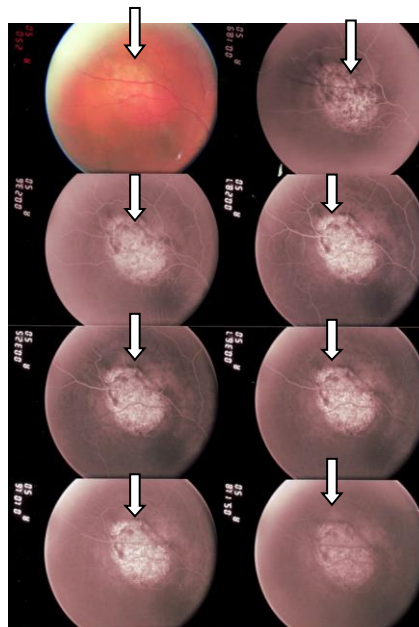


Рис. 5.7. Флуоресцентна ангіографія безпігментної МХ до початку лікування, яка у всі фази дослідження має зони гіперфлуоресценції і виглядає як «сіль з перцем» (позначено стрілками).

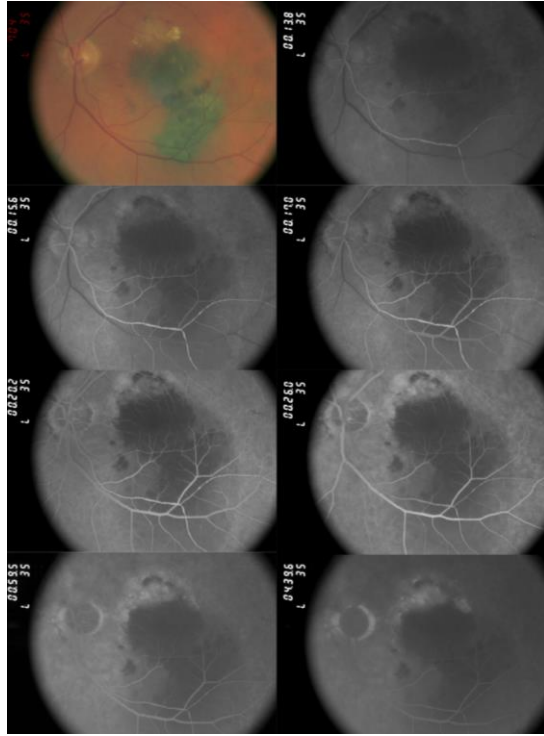


Рис. 5.8. Флуоресцентна ангіографія невуса хоріоїдеї, яка у всі фази дослідження має зони гіпофлуоресценції.

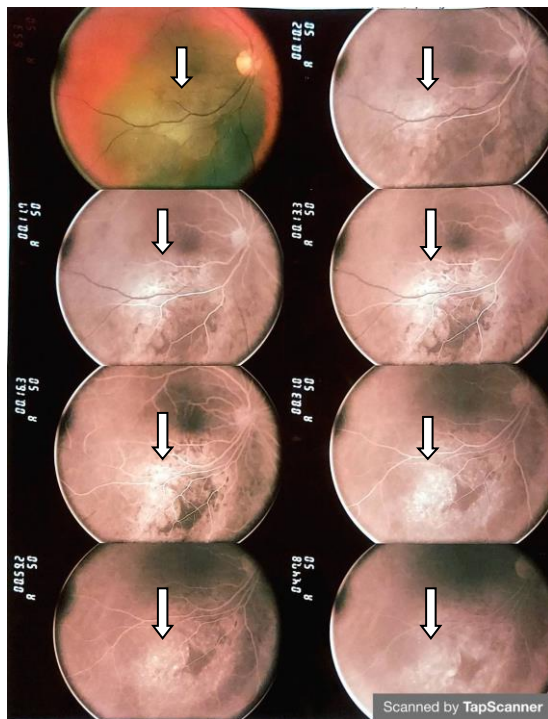


Рис. 5.9. Флуоресцентна ангіографія малігнізованого невусу хоріоїдеї. Видно зони гіпо- (темні плями) і гіперфлуоресценції («сіль з перцем»).

Таким чином, ФАГ дозволяє в 100 % випадків діагностувати меланому хоріоїдеї і невуси хоріоїдеї та диференціювати переродження невусів в меланому. Дослідження повинно бути обов'язковим при обстеженні хворих з підозрою на пухлину, а також при виявленні невуса хоріоїдеї для спостереження в динаміці.

5.4. Оцінка ефективності транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀

5.4.1. Оцінка ефективності ТТТ за модифікованою методикою в лікуванні МХ стадії T₁N₀M₀ залежно від початкових параметрів пухлини. Встановлено, що локальний позитивний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою ТТТ отримано у 81 (92,1 %) пацієнта, негативний – у 7 (7,9 %) пацієнтів. Із 81 пацієнта з позитивним результатом лікування повна резорбція пухлини досягнута в 81,5 % (66 хворих), часткова – в 18,5 % (15 хворих) випадків. Результати лікування залежно від початкових розмірів пухлини (вистояння в скловидне тіло, протяжність (діаметр) основи, площа пухлини) представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Результат лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії залежно від початкових розмірів пухлини (M (SD))

Параметри пухлини	Результат лікування		p
	Позитивний (n = 81)	Негативний (n = 7)	
Вистояння (мм)	1,84 (0,68)	2,20 (0,62)	0,17
Мінімальний діаметр основи (мм)	6,70 (1,92)	6,92 (1,66)	0,78
Максимальний діаметр основи (мм)	7,39 (2,13)	7,57 (1,81)	0,84
Площа (мм ²)	53,23 (27,54)	54,71 (25,93)	0,89

Примітка: n – кількість хворих, p – рівень значущості різниці.

Із даних, наведених в таблиці 5.4, видно, що середні значення початкових параметрів пухлини в обох досліджених групах статистично значуще практично не відрізняються. Недивлячись на це, в групі хворих з негативним результатом лікування середні значення початкових параметрів пухлини були все ж таки вищі, ніж в групі з позитивним результатом (вистояння пухлини в скловидне тіло було на 0,36 мм більше, мінімальний діаметр пухлини на 0,22 мм, максимальний діаметр – на 0,18 мм, а площа на 1,48 мм²).

Таким чином, навіть серед пухлин малих розмірів підвищення параметрів пухлини може бути несприятливим прогностичним фактором, який перешкоджає досягненню високої клінічної ефективності.

Щоб зменшити розкид даних і виділити більше однорідні групи пацієнтів за початковими параметрами пухлини, ми використовували метод автоматичного групування одночасно за 4 параметрами: вистояння, мінімальна і максимальна протяжність пухлини та її площа. Виділили два кластера пацієнтів: перший кластер (група 1) склали пацієнти з більшими пухлинами, другий (група 2) – з меншими пухлинами (табл. 5.5.).

Таблиця 5.5

**Параметри пухлини (M (SD)) хворих на меланому хоріоїдеї
стадії T₁N₀M₀ залежно від кластеру**

Параметри пухлини	Групи (кластер) хворих		p
	1 група, n = 60	2 група, n = 28	
Вистояння (мм)	2,18 (0,54)	1,21 (0,40)	0,00000
Мінімальний діаметр основи (мм)	7,70 (1,33)	4,63 (1,03)	0,00000
Максимальний діаметр основи (мм)	8,45 (1,53)	5,17 (1,18)	0,00000
Площа (мм ²)	66,59 (22,18)	24,99 (9,92)	0,00000

Примітка: n – кількість хворих, p – рівень значущості різниці.

Як слідує з даних таблиці 5.5, у групі 1 МХ була за всіма параметрами статистично значуще більшою, ніж у групі 2. Проміненція пухлини перевищувала

таку в групі 2 на 0,97 мм, мінімальна протяжність (діаметр) основи пухлини була на 3,07 мм, а максимальна – на 3,28 мм більшою, площа пухлини – на 41,60 мм² більшою, ніж у групі 2 ($p = 0,000$).

Порівняння отриманої ефективності лікування залежно від розмірів пухлини в кластерних групах хворих МХ стадії T₁N₀M₀ представлено в табл. 5.6 і на рис. 5.10.

Таблиця 5.6

**Результати лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
за модифікованою методикою ТТТ залежно від параметрів пухлини**

Групи хворих за параметрами пухлини	Результат лікування		χ^2	p
	Позитивний (n = 81)	Негативний (n = 7)		
Група 1 (більші пухлини), n = 60	54 (90,00 %)	6 (10,00 %)	1,07	0,29
Група 2 (менші пухлини), n = 28	27 (96,43 %)	1 (3,57 %)		

Примітка: n – кількість хворих, p – рівень значущості різниці, χ^2 – коефіцієнт Пірсона.

З приведених в таблиці 5.6 і на рисунку 5.10 даних видно, що позитивний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ в обох групах хворих як з більшими, так і з меншими параметрами пухлини вище, ніж негативний.

Разом з тим, як показало проведене дослідження, навіть при МХ стадії T₁N₀M₀ результат лікування залежить від початкових параметрів пухлини. При вистоянні пухлини більше за 2,18 мм, протяжності основи пухлини більше 8,45 мм і площі пухлини більше 66,6 мм² можливо в 2,8 рази частіше очікувати негативний результат лікування. Таким чином, навіть серед пухлин малих розмірів збільшення параметрів пухлини може бути несприятливим прогностичним фактором, який перешкоджає досягненню високої клінічної ефективності. Висока ефективність лікування (92,1 %) МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою нами методикою ТТТ дозволяє рекомендувати її як монотерапії таких пухлин [121, 125, 126].

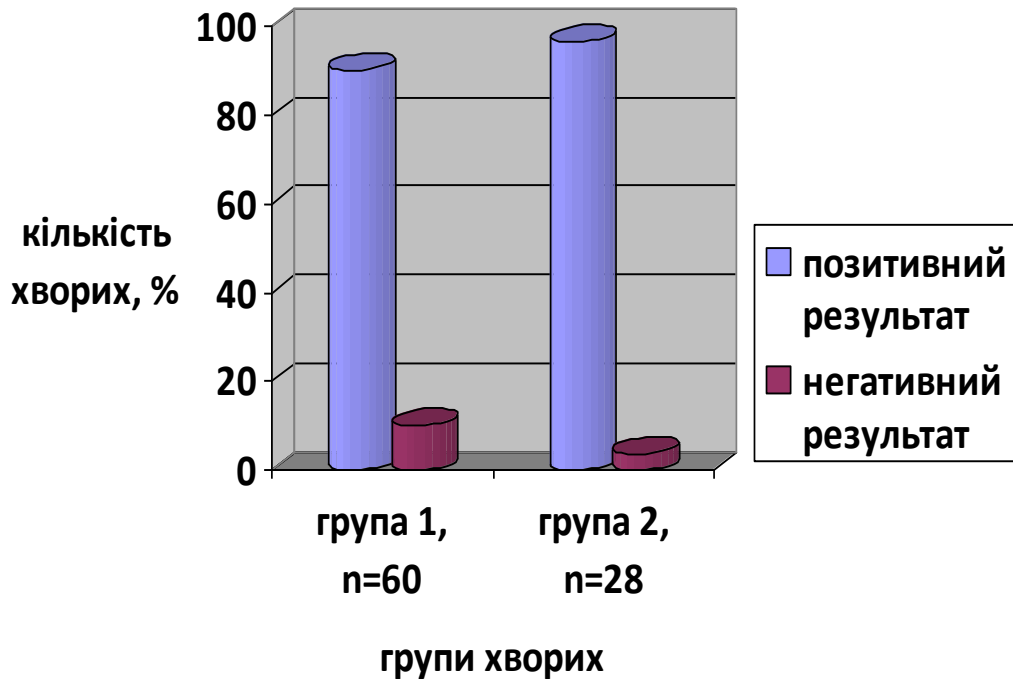


Рис. 5.10. Результат лікування МХ стадії $T_1N_0M_0$ залежно від параметрів пухлини.

5.4.2. Прогноз локального результату лікування за модифікованою методикою ТТТ (810 нм) МХ стадії $T_1N_0M_0$ залежно від початкових параметрів пухлини. Вважаючи той факт, що в результаті оцінки ефективності лікування залежно від початкових параметрів пухлини встановлено, що при промінності пухлини більше за 2,18 мм, протяжності основи пухлини більше 8,45 мм і площі пухлини більше 66,6 мм² можливо в 2,8 рази частіше очікувати негативний результат лікування, ми вирішили провести ROC-аналіз, щоб оцінити можливість використовувати показники початкових розмірів пухлини для прогнозування очікуваного локального результату лікування.

На рисунку 5.11 представлені середні значення та розкид даних початкових параметрів промінності МХ в скловидне тіло в трьох групах пацієнтів залежно від отриманого локального результату, з якого видно, що в групі 3, де було отримано негативний результат лікування, вистояння пухлини було вище 2,0 мм.

Високий рівень різниці в значеннях початкового вистояння МХ в скловидне тіло при різному локальному результаті лікування дозволив нам використати цей показник для проведення ROC-аналізу (рис. 5.12.).

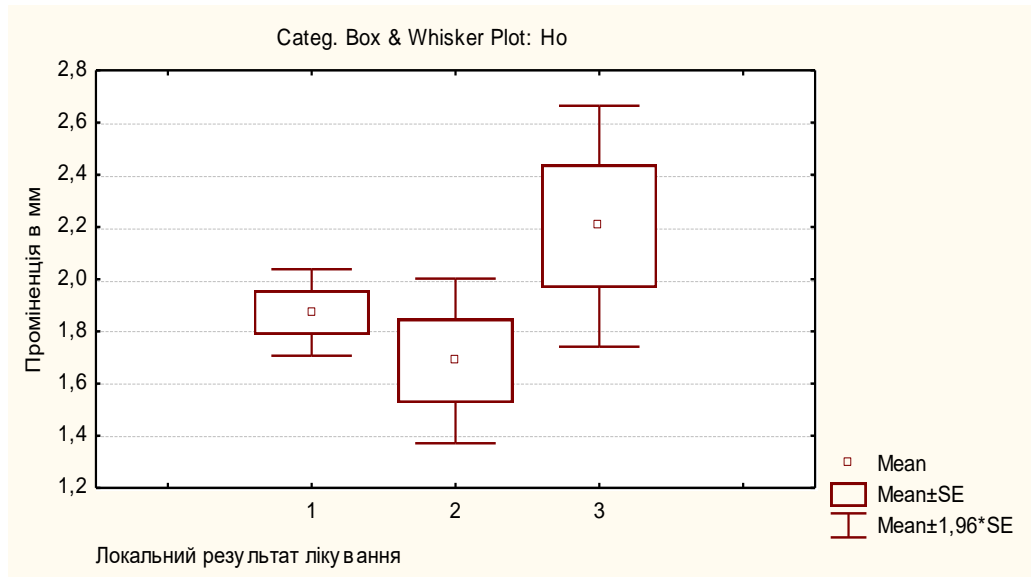


Рис. 5.11. Середні значення і розкид даних проміненції МХ в скловидне тіло залежно від локального результату лікування після ТТТ за модифікованою методикою (1 – повне рубцювання, 2 – часткове рубцювання, 3 – продовжений ріст).

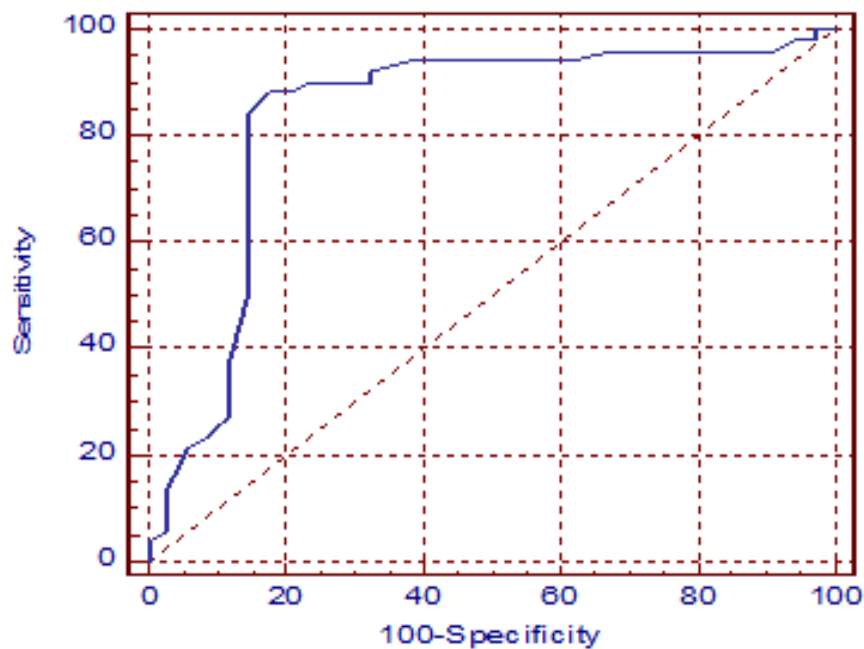


Рис. 5.12. ROC – характеристична крива співвідношення чутливості (sensitivity) за віссю «у» і специфічності (specificity) за віссю «х» діагностичного тесту прогнозування локального результату ТТТ за модифікованою методикою залежно від початкового вистояння МХ в скловидне тіло.

Проведений ROC-аналіз дозволив розробити тест прогнозування локального результату ТТТ за модифікованою методикою залежно від початкового вистояння МХ в скловидне тіло, визначивши оптимальну крапку розподілу = 2,0 мм, при якій досягаються найбільш високі значення чутливості і специфічності результату – позитивний результат визначається при значенні вистояння, за даними УЗ сканування, $\leq 2,0$ мм, негативний – при $> 2,0$ мм. Співвідношення чутливості (88,2 %) і специфічності (82,4 %) даного діагностичного тесту характеризується площею під ROC-кривою, яка складає 0,84, що є високо вірогідним ($p = 0,0001$) і представлено на рисунку 5.13.

Аналогічний аналіз було проведено і відносно початкових параметрів мінімального і максимального значення протяжності основи пухлини та її площі. Середні значення і розкид даних цих параметрів пухлини наведені на рисунках 5.14 і 5.15:

Однак великий розкид даних не дозволив при проведенні ROC-аналізу розробити діагностичні тести за цими параметрами МХ для прогнозування локального результату лікування за модифікованою методикою ТТТ.

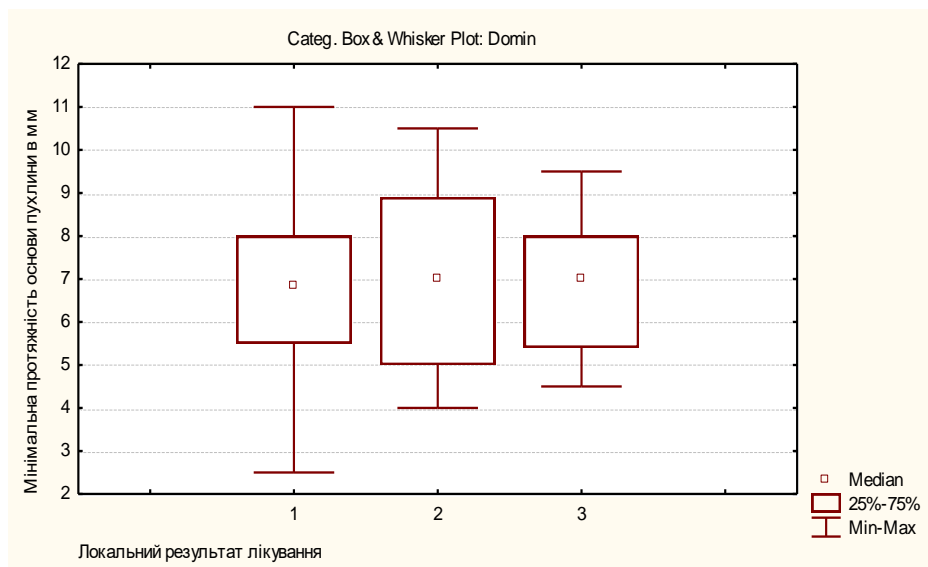


Рис. 5.13. Середні значення і розкид даних мінімальної протяжності основи пухлини залежно від локального результату лікування після ТТТ за модифікованою методикою (1 – повне рубцювання, 2 – часткове рубцювання, 3 – продовжений ріст).

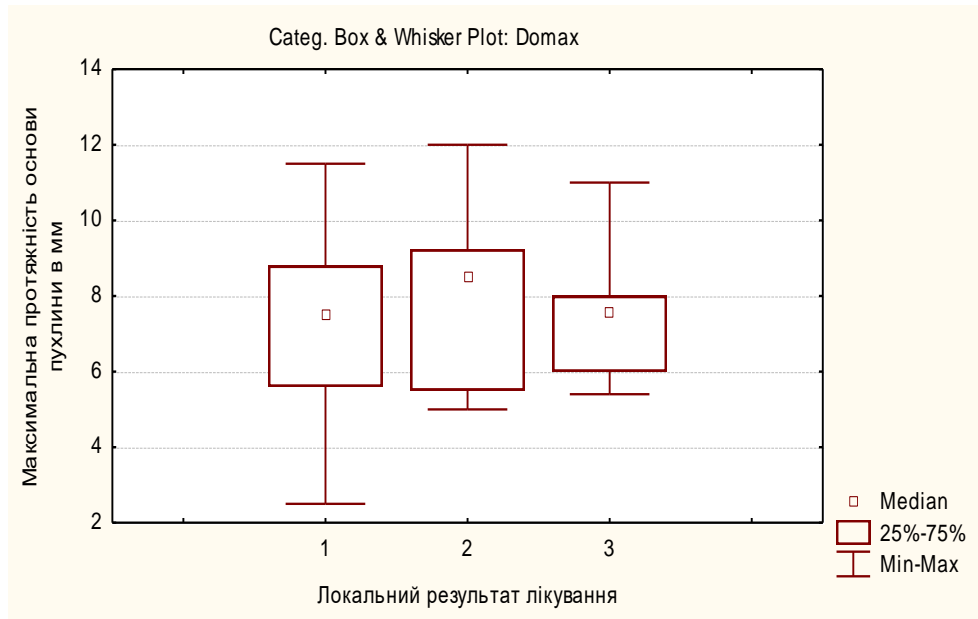


Рис. 5.14. Середні значення і розкид даних максимальної протяжності основи пухлини залежно від локального результату лікування після ТТТ за модифікованою методикою (1 – повне рубцювання, 2 – часткове рубцювання, 3 – продовжений ріст).

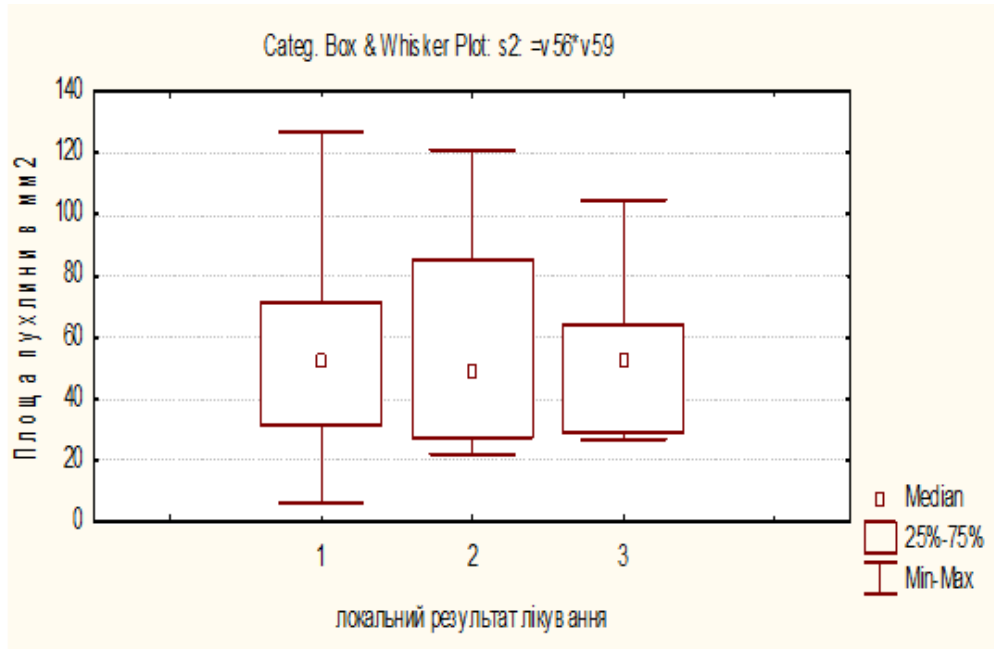


Рис. 5.15. Середні значення і розкид даних площі МХ залежно від локального результату лікування після ТТТ за модифікованою методикою (1 – повне рубцювання, 2 – часткове рубцювання, 3 – продовжений ріст).

5.4.3. Оцінка ефективності транспупілярної термотерапії в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ залежно від клінічних характеристик пухлини. Результати лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії залежно від локалізації пухлини представлено на рисунку 5.15, з якого видно, що позитивний результат лікування при проведенні транспупілярної термотерапії за модифікованою нами методикою досягнутий при різній локалізації пухлини, а негативний результат було отримано тільки при парацентральної (4 пацієнта) і юкстапапілярній (3 пацієнта) локалізації пухлини, що склало 11,3 % хворих з 62 із даною локалізацією, при цьому позитивний результат лікування було отримано в 88,7 % випадків ($\chi^2 = 3,19$; $p = 0,02$).

Вважаючи те, що основними клінічними характеристиками пухлини, окрім її параметрів (вистояння і протяжність основи), являється ще пігментація, форма, стан її меж, наявність вторинного відшарування сітківки (ВВС) та її локалізація на очному дні, ми вивчали також ефективність лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁M₀N₀ за модифікованою нами методикою транспупілярної термотерапії залежно від цих характеристик [125, 126].

Проведений аналіз показав, що статистично значущої різниці між результатом лікування і цими характеристиками пухлини не виявлено ($p > 0,05$), але ми вирішили викласти цей матеріал в роботі більше детально.

Результат лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ залежно від пігментації пухлини представлений в таблиці 5.7, з якої видно, що статистично значущої різниці у хворих з різною пігментацією увеальної меланоми залежно від отриманого результату лікування за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії не виявлено.

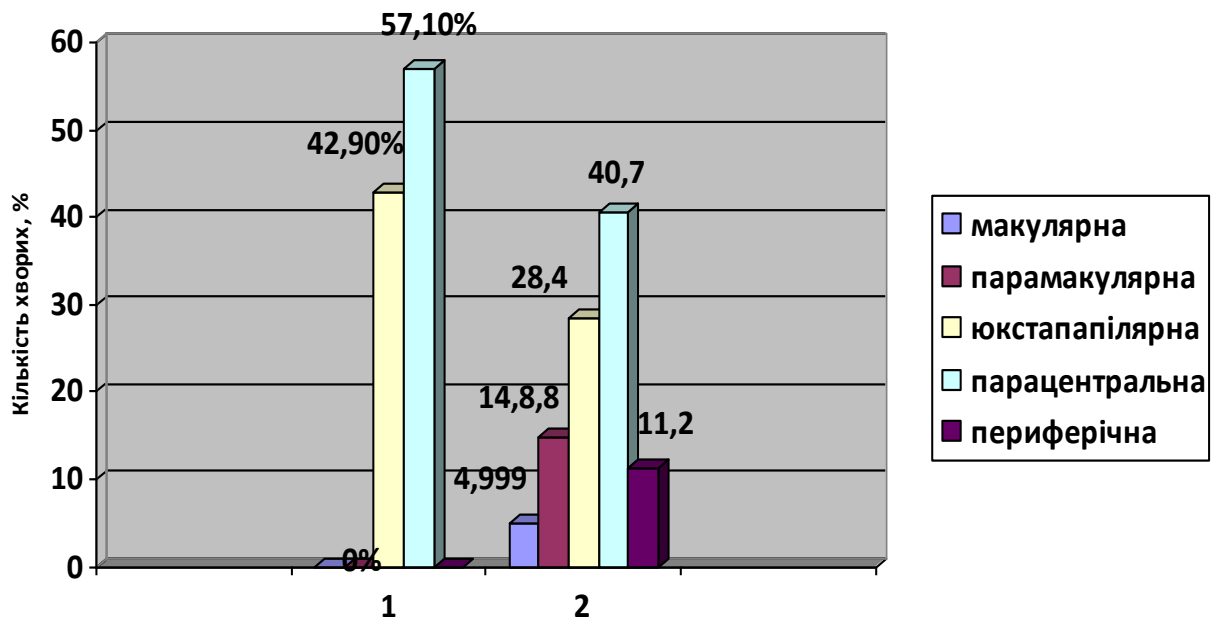


Рис. 5.16. Результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ залежно від локалізації пухлини на очному дні: 1 – негативний, n = 7; 2 – позитивний, n = 81.

Таблиця 5.7

**Залежність результату лікування МХ стадії T₁N₀M₀
від ступеня пігментації пухлини**

Пігментація пухлини	Групи хворих		Всього	χ^2	p
	1	2			
	(n = 81)	(n = 7)	n		
	n (%)	n (%)			
1	2	3	4	5	6
Безпігментна	13 (16,0 %)	2 (28,6 %)	15	2,89	0,4
Слабопігментована	48 (59,3 %)	2 (28,6 %)	50		
Пігментована	16 (19,8 %)	2 (28,6 %)	18		
Нерівномірно пігментована	4 (4,9 %)	1 (14,2 %)	5		
Всього хворих	81(100%)	7(100%)	88		

Примітка: n – кількість хворих, 1 – група хворих з позитивним результатом лікування; 2 – група хворих з негативним результатом лікування; p – рівень значущості різниці, χ^2 – коефіцієнт Пірсона.

Таблиця 5.8

Залежність результату лікування МХ стадії T₁N₀M₀ від форми пухлини

Форма пухлини	Групи хворих		Всього	χ^2	р
	1 (n = 81)	2 (n = 7)			
	n (%)	n (%)	n		
Пласка	32 (39,5 %)	1 (14,3 %)	33	1,75	0,19
Горбиста	49 (60,5 %)	6 (85,7 %)	55		
Всього хворих	81(100%)	7(100%)	88		

Примітка: n – кількість хворих, 1 – група хворих з позитивним результатом лікування; 2 – група хворих з негативним результатом лікування; р – рівень значущості різниці, χ^2 – коефіцієнт Пірсона.

З таблиці 5.8. видно, що при вивченні залежності ефективності лікування МХ стадії T₁N₀M₀ від форми пухлини статистично значущої різниці в групах хворих з позитивним і негативним результатом лікування за модифікованою методикою ТТТ не виявлено. Результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ залежно від характеру меж пухлини представлений в таблиці 5.9, з якої видно, що стан меж пухлини статистично значуще на ефективність лікування за модифікованою методикою ТТТ не впливає.

Таблиця 5.9

Залежність результату лікування МХ стадії T₁N₀M₀ від меж пухлини

Межа пухлини	Групи хворих		Всього	χ^2	р
	1 (n = 81)	2 (n = 7)			
	n (%)	n (%)	n		
Чітка	9 (11,1 %)	1 (14,3 %)	10	0,06	0,8
Нечітка	72 (88,9 %)	6 (85,7 %)	78		
Всього хворих	81 (100 %)	7 (100 %)	88		

Примітка: n – кількість хворих, 1 – група хворих з позитивним результатом лікування; 2 – група хворих з негативним результатом лікування; р – рівень значущості різниці, χ^2 – коефіцієнт Пірсона.

Порівняльний аналіз залежності ефективності лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ від наявності ВВС також не показав статистично значущої різниці в групах хворих з позитивним і негативним результатом лікування за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії (табл. 5.10.).

Таблиця 5.10

Залежність результату лікування МХ стадії T₁N₀M₀ від наявності ВВС

Відшарування сітківки	Групи хворих		Всього	χ^2	р
	1 (n = 81)	2 (n = 7)			
	n (%)	n (%)			
Є	23 (28,4 %)	3 (42,9 %)	26	0,65	0,42
Немає	58 (71,6 %)	4 (57,1 %)	62		
Всього хворих	81 (100 %)	7 (100 %)	88		

Примітка: n – кількість хворих, 1 – група хворих з позитивним результатом лікування; 2 – група хворих з негативним результатом лікування; р – рівень значущості різниці, χ^2 – коефіцієнт Пірсона.

Також встановлено, що локалізація ВВС на очному дні відносно пухлини не впливає на ефективність лікування МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою ТТТ (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Залежність результату лікування МХ стадії T₁N₀M₀ від локалізації ВВС

Відшарування сітківки	Групи хворих		Всього	χ^2	р
	1 (n = 81)	2 (n = 7)			
	n (%)	n (%)			
Над пухлиною	19 (23,5 %)	3 (42,9 %)	22	1,5	0,47
Донизу від пухлини	4 (4,9 %)	0 (0,0 %)	4		
Відшарування немає	58 (71,6 %)	4 (57,1 %)	62		
Всього хворих	81 (100 %)	7 (100 %)	88		

Примітка: n – кількість хворих, 1 – група хворих з позитивним результатом

лікування; 2 – група хворих з негативним результатом лікування; p – рівень значущості різниці, χ^2 – коефіцієнт Пірсона.

Таким чином, аналіз залежності ефективності лікування МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії показав, що такі клінічні ознаки пухлини як її пігментація, форма, стан її меж, наявність і локалізація вторинного відшарування сітківки суттєво на результат лікування не впливають. Разом з тим, можна відмітити, що негативний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ спостерігався практично в рівній мірі при різній її пігментації (по 2 пацієнта в кожній групі хворих з різною пігментацією пухлини) і частіше при бугристій формі пухлини з нечіткими межами (6 хворих із 7).

Важливою клінічною ознакою, від якої залежить якість життя хворого при органозберігаючому лікуванні, є гострота зору. Слід відмітити, що в нашій когорті, пролікованих транспупілярною термотерапією за модифікованою нами методикою, хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ у всіх пацієнтів зір був збережений без погіршення [120].

5.4.4. Віддалені результати лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії. Терміни спостереження за хворими були від 12 до 180 місяців. Середній термін спостереження склав 72 місяці. На час проведення аналізу (180 місяців спостереження) всі хворі живі.

Кількість хворих, рік початку лікування і терміни спостереження представлено в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

Кількість хворих на МХ стадії T₁N₀M₀, рік початку лікування і терміни спостереження

Рік початку лікування	Кількість пролікованих хворих	Кумулятивна кількість хворих	Термін спостереження (місяці)
1	2	3	4
2004	2	2	180
2005	1	3	168
2006	4	7	156
2008	2	9	132
2009	4	13	120
2010	4	17	108
2011	7	24	96
2012	14	38	84
2013	12	50	72
2014	11	61	60
2015	10	71	48
2016	7	78	36
2017	5	83	24
2018	5	88	12
Всього	88	88	

З даних таблиці 5.12 видно, що з мінімальним терміном – 12 місяців спостерігається 5 пацієнтів, максимальним – 180 місяців – 2 пацієнта. З 2004 по 2012 рік кількість хворих на меланому хоріоїдеї була невеликою – 24 пацієнта. З 2012 по 2016 роки вона зросла до 47 (практично в 2 рази) і з 2016 року знизилась до 17 пацієнтів. З середнім терміном спостереження – 72 місяці було 50 хворих. Нажаль, неможливо об'єктивно оцінити причини таких перепадів. Це може бути пов'язано як із несвоєчасним зверненням хворих до офтальмолога, так із недостатньо ретельною діагностикою захворювання офтальмологом.

Слід відмітити, що серед наших хворих у 5 (5,7 %) із 88 виявлені метастази в різні органи при досягнутому позитивному результаті на очному дні. При терміні спостереження 11 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом у печінку, при терміні спостереження 6 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом в пряму кишку, при

терміні спостереження 5 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом в легені, при терміні спостереження 3 роки – 1 хворий живе рік з метастазом у бронхи і один – з метастазом в дерму. Всі ці хворі отримують відповідне лікування у загальних онкологів. Таким чином, з метастазами в різні органи з п'яти хворих троє живуть 3 роки, двоє хворих – 1 рік після виявлення метастазів.

5.5. Локальний контроль стану очного дна методом флуоресцентної ангіографії меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ до і в процесі лікування

Флуоресцентна ангіографія (ФАГ) меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ використовувалася нами для диференціальної діагностики меланоми хоріоїдеї на ранніх етапах розвитку пухлинного процесу, а також в процесі лікування для визначення локального контролю стану пухлини на очному дні.

Контрольний огляд хворих після одного курсу транспупілярної термотерапії за модифікованою нами методикою проводився спочатку кожен місяць. В процесі контрольних оглядів хворих було встановлено, що набряк пухлини після транспупілярної термотерапії спадає через 2-3 місяці, тому повторні курси лікування при необхідності можливо проводити через 2-3 місяці. Такий термін спостереження був обраний нами для контрольних оглядів пацієнтів на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ протягом року з моменту початку лікування. У випадку досягнення повної резорбції пухлини контрольні обстеження пацієнтів через рік з моменту початку лікування досягали тривалості в 6 місяців, а подалі один раз на рік.

Приводимо фото очного дна у декількох пролікованих хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ за модифікованою нами методикою транспупілярної термотерапії.

На рисунку 5.17 (б, в, г, д), транспупілярна термотерапія в процесі проведення за нашою модифікацією після першого сеансу транспупілярної термотерапії набряк пухлини практично непомітний і посилюється з кожним сеансом.

Клінічний приклад №1 представлено на рисунку 5.17 (а, б, в, г, д).

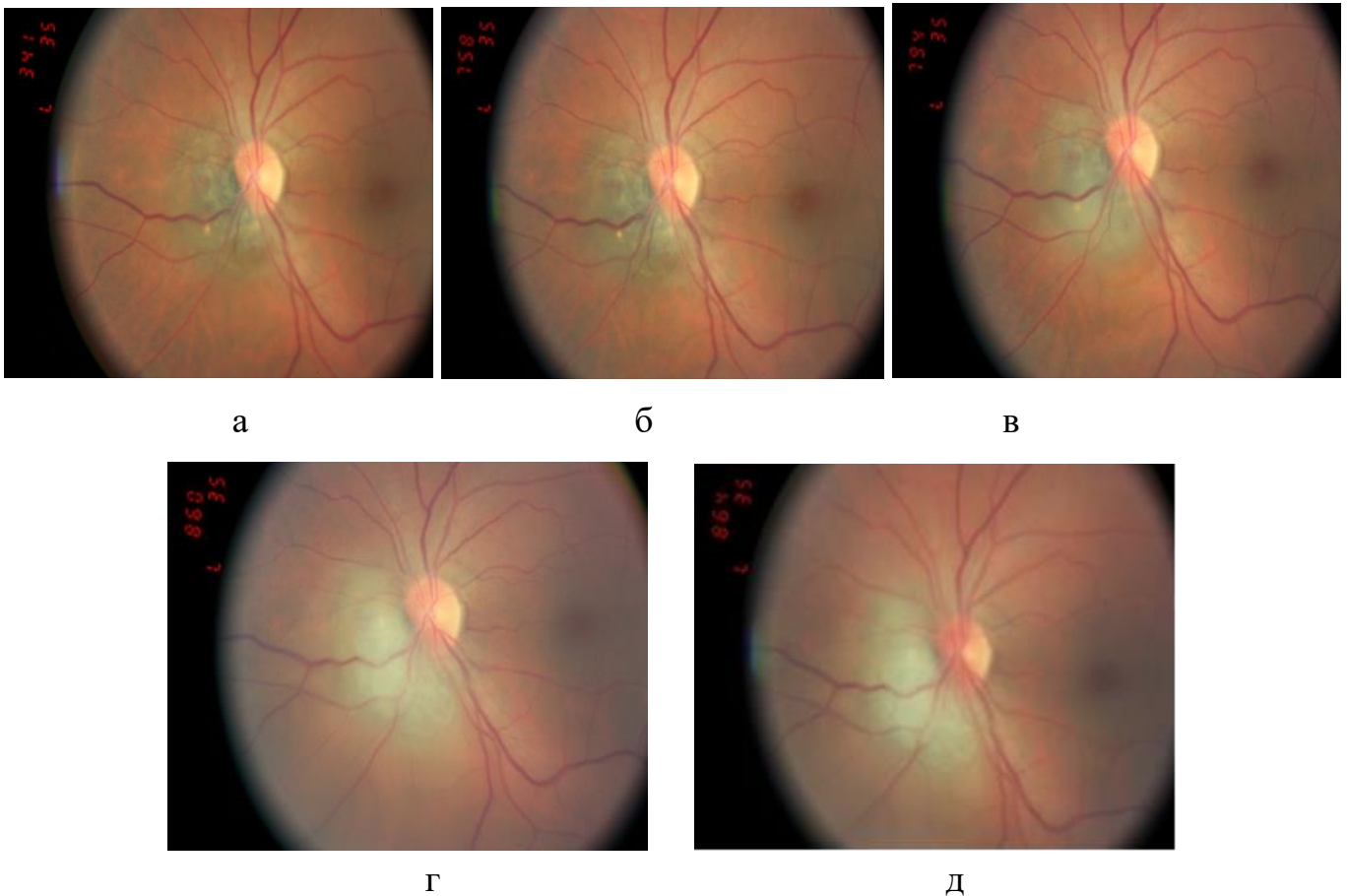


Рис. 5.17. Фото очного дна хворої Ш., 55 р., іст.хв. № 356476, OS – неравномірно пігментована меланома хоріоїдеї у диска зорового нерва. Вистояння – 0,6 мм, протяжність основи – 2,7x4,1 мм: а – до лікування, б – після 1 сеансу транспупілярної термотерапії, в – після 2 сеансів ТТТ, г – після 3 сеансів ТТТ, д – після 4 сеансів ТТТ.

На рисунку 5.18 спостерігається поступова резорбція меланоми хоріоїдеї після проведення одного курсу транспупілярної термотерапії за модифікованою нами методикою в різні терміни спостереження. Остаточний рубець (рис. 5.18, д) має світлий колір, плоский, з ділянкою пігментації темного практично чорного кольору, який не є пухлинного генезу.

Клінічний приклад № 2 представлено на рисунку 5.18 (а, б, в, г, д).

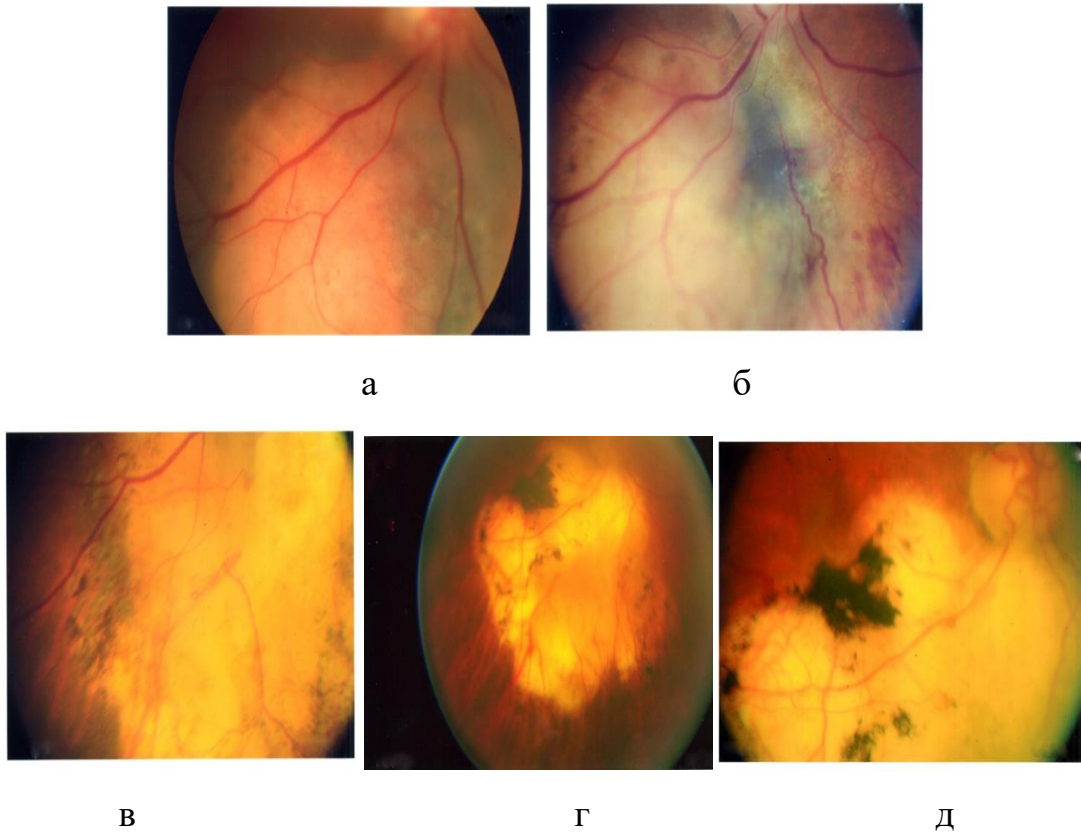
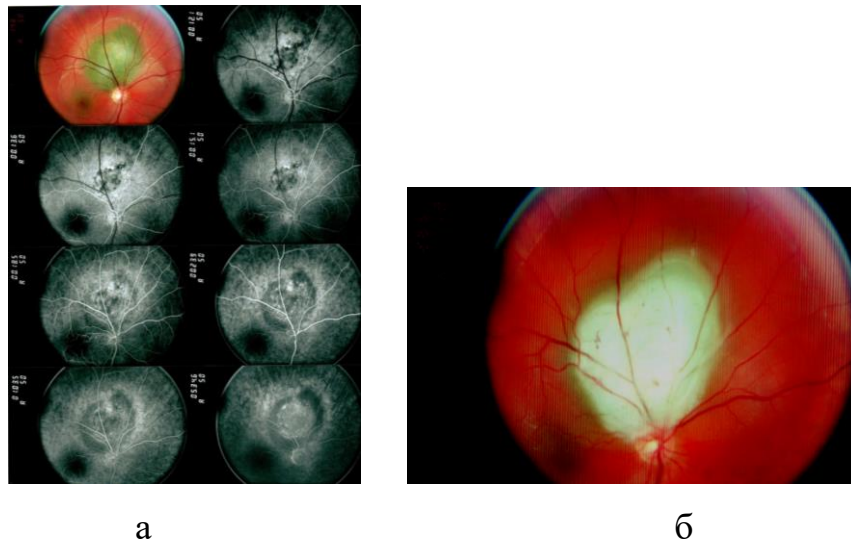


Рис. 5.18. Фото очного дна хворої С., 72 р. І. хв. №337687. ОД – безпігментна МХ у диска зорового нерва: вистояння – 2,3 мм, протяжність основи – 7,2x12,0 мм: а – до початку лікування, б – через 3 місяці, в – через 1 рік, г – через 4 роки, д – через 10 років після одного курсу ТТТ.

Клінічний приклад № 3 представлено на рисунку 5.19 (а, б, в, г):



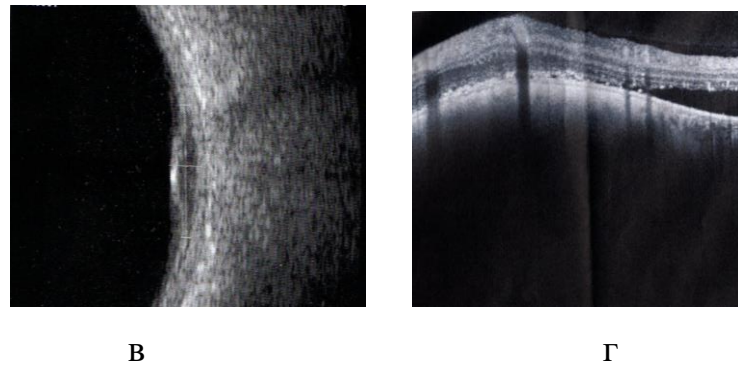


Рис. 5.19. Фото очного дна і флуоресцентна ангіографія (видна гіперфлуоресценція пухлини во всі фази дослідження) до лікування (а) хворого Т., 26 р. І. хв. № 670751. OD – нерівномірно пігментована МХ у диска зорового нерва. Вистояння – 1,9 мм, протяжність пухлини – 7,4х7,6 мм, за даними УЗ-сканування (в). Фото очного дна після курсу транспупілярної термотерапії (б). ОКТ очного дна до лікування (г) – приподнятість рельєфу сітківки, субретинальна рідина (позначено стрілками).

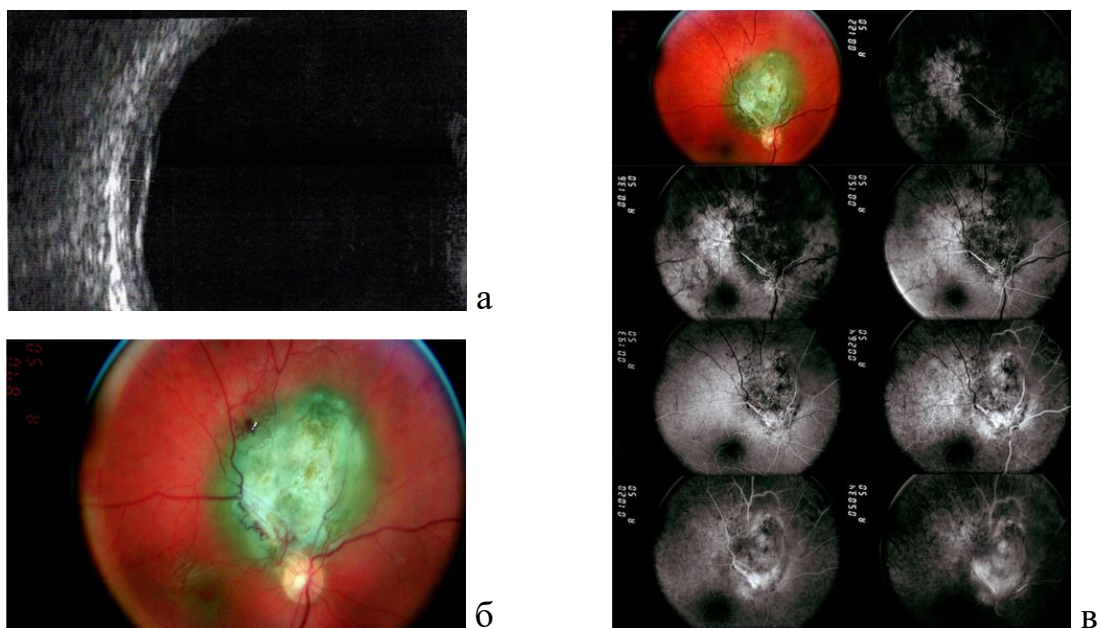


Рис. 5.20. УЗ-сканування ока і ФАГ (видно ділянки гіпер- і гіпофлуоресценції пухлини во всі фази дослідження) хворого Т., 26 р. І. хв. № 670751 (а, в) через 3 місяці після початку лікування. OD – нерівномірно пігментована МХ у диска зорового нерва. Вистояння – 1,2 мм, протяжність пухлини – 6,0х6,5 мм. Фото очного дна після повторного курсу ТТТ (б).

Дані контрольного обстеження цього ж хворого в динаміці спостереження через 3 місяці після початку лікування за модифікованою нами методикою ТТТ наведені на рисунку 5.20.

На ФАГ (рис. 5.20, а) видно зони як гіпо-, так і гіперфлуоресценції, які свідчать про часткову резорбцію пухлини. Дані УЗ-сканування (б) також свідчать про часткову резорбцію пухлини як по вистоянню, так і по протяжності основи пухлини, тому пухлина потребує повторного курсу ТТТ, який і був проведений хворому.

Клінічний приклад № 4, представлений на рисунку 5.21 (а, б, в).

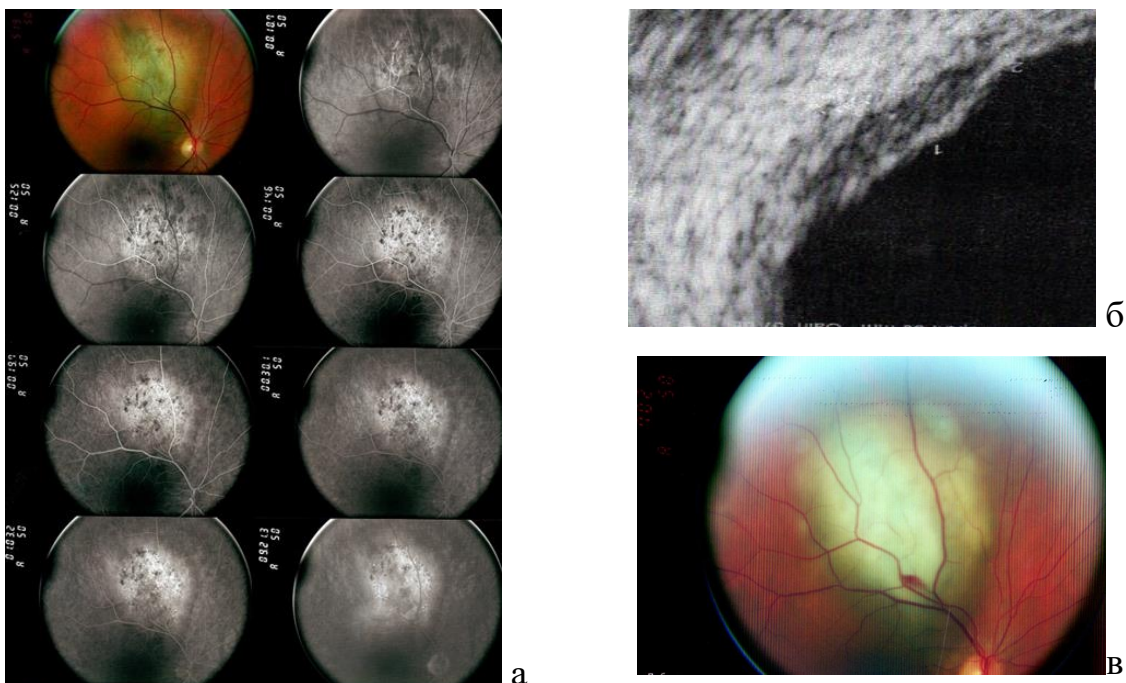


Рис. 5.21. Фото очного дна і флуоресцентна ангіографія (видна гіперфлуоресценція пухлини во всі фази дослідження) до лікування (а) хворої Д., 50 р. І. хв. № 669889. OD – слабопігментована МХ у диска зорового нерва. Вистояння – 1,36 мм, протяжність пухлини – 6,8x7,2 мм, за даними ультразвукового сканування (б). Фото очного дна після курсу ТТТ (в).

Контрольний огляд хворої був проведений через 3 місяці після першого курсу ТТТ за модифікованою методикою. Фото очного дна, дані ФАГ, УЗ-сканування

очного яблука через три місяці після лікування ТТТ хворої Д., 50 р. І. хв. №669889 наведені на рисунку 5.22 (а, б). Отримані дані контрольного обстеження очного дна за даними ФАГ і УЗ-сканування свідчать про часткову резорбцію пухлини і необхідність проведення повторного курсу ТТТ, хоча при офтальмоскопії очного дна складається уява про повне рубцювання пухлини, що видно на фото очного дна – білий плаский рубець без ознак росту.

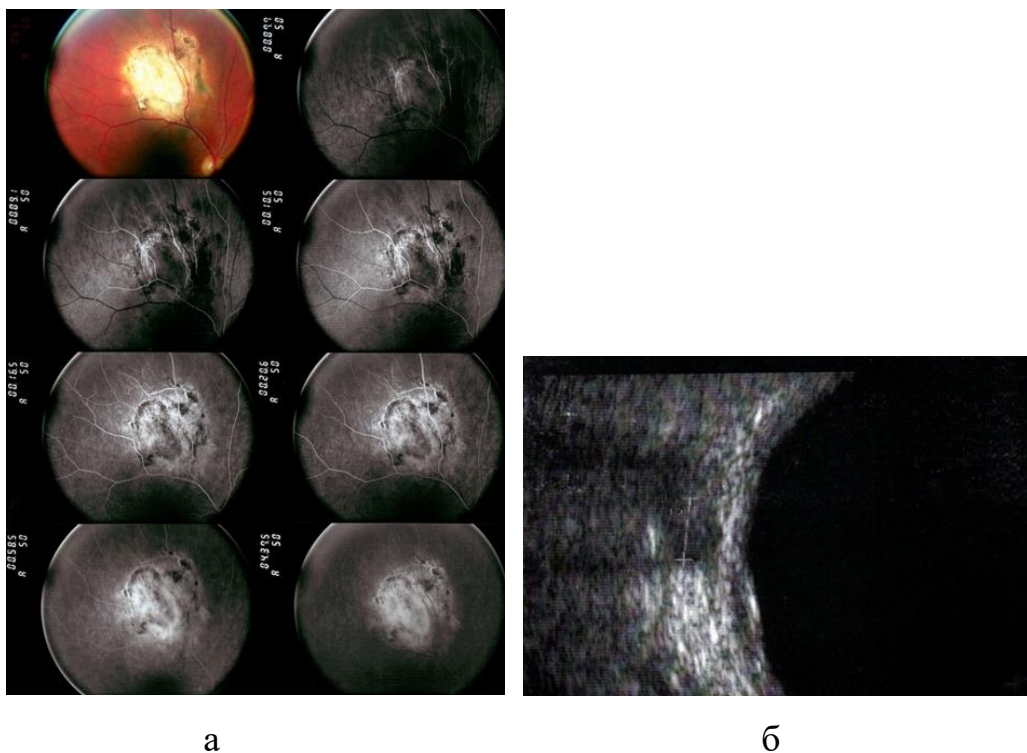
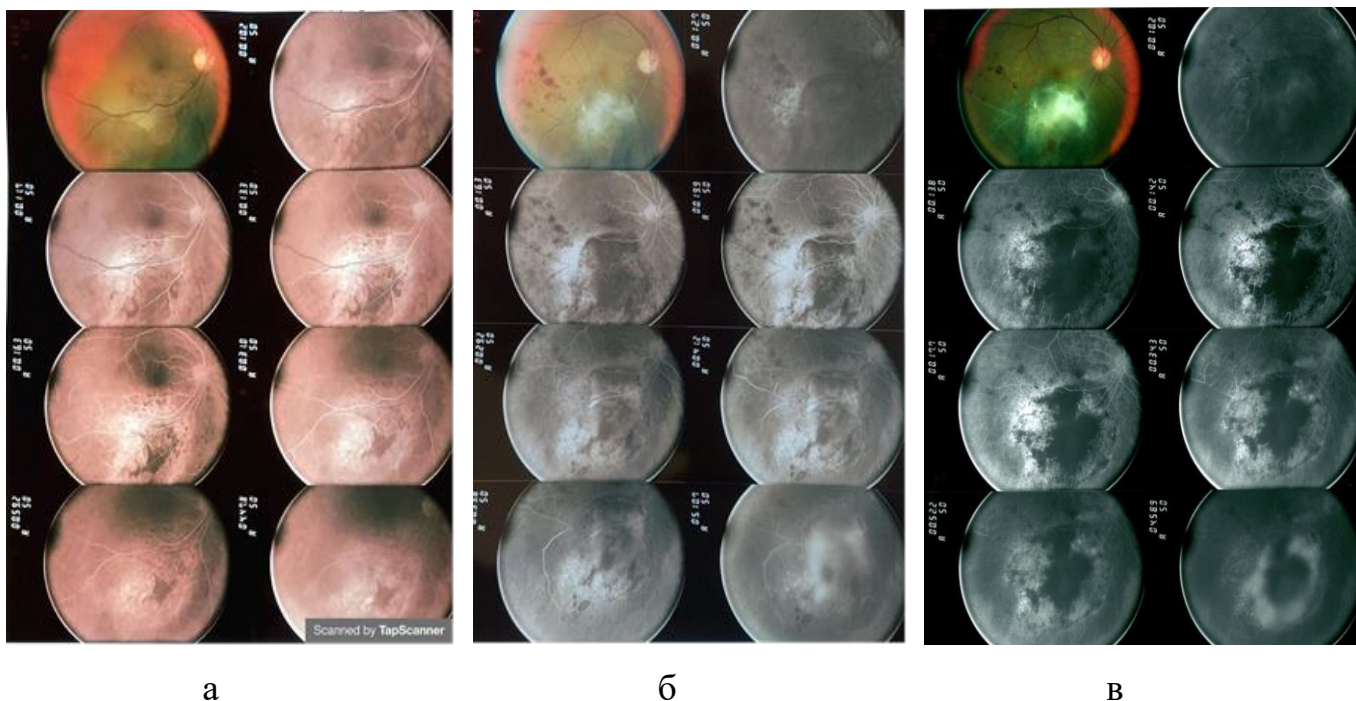


Рис. 5.22. Фото очного дна і ФАГ (а) і дані УЗ-сканування (б): вистояння пухлини - 1,1 мм, протяжність основи пухлини - 7,0х7,5 мм, хворої Д., 50 р. І. хв. № 669889 через 3 місяці після курсу ТТТ.

За допомогою флуоресцентної ангиографії можливо діагностувати переродження невусу хоріоїдеї в меланому і також контролювати ефективність проводимого лікування. В якості прикладу наводим ФАГ малігнізованого невусу хоріоїдеї хворої Ч., 59 р., І. хв. №660026 до початку лікування і в процесі проведення транспупілярної термотерапії за модифікованою нами методикою (рис. 5.23, а, б).



а

б

в

Рис. 5.23 Фото очного дна і флуоресцентна ангіографія малігнізованого невосу хоріоїдеї хворої Ч., 9 р., І. хв. №660589 (а) до лікування, (б) після проведення 1 курсу транспупілярної термотерапії, (в) після проведення 2 курсу транспупілярної термотерапії з'явилися зони гіпофлуоресценції в зоні переродження.

На рисунку 5.23 (а) видно невос хоріоїдеї на очному дні – темна зона з відсутністю флуоресценції і зона малігнізації з гіпо- і гіперфлуоресценцією. На рисунку 5.23 (б) видно той же невос в стані рубцювання після проведення курсу транспупілярної термотерапії – з'явилися більше обширні зони відсутності флуоресценції.

Метод флуоресцентної ангіографії дозволив нам контролювати стан меланоми хоріоїдеї в процесі проведення транспупілярної термотерапії і визначати необхідність повторних курсів ТТТ, а також коригувати тактику лікування. Даний метод дослідження одночасно з ультразвуковим скануванням ока являються найбільш об'єктивними і обов'язковими методами дослідження, які необхідно проводити хворим на меланому хоріоїдеї як до початку лікування, так і в його процесі.

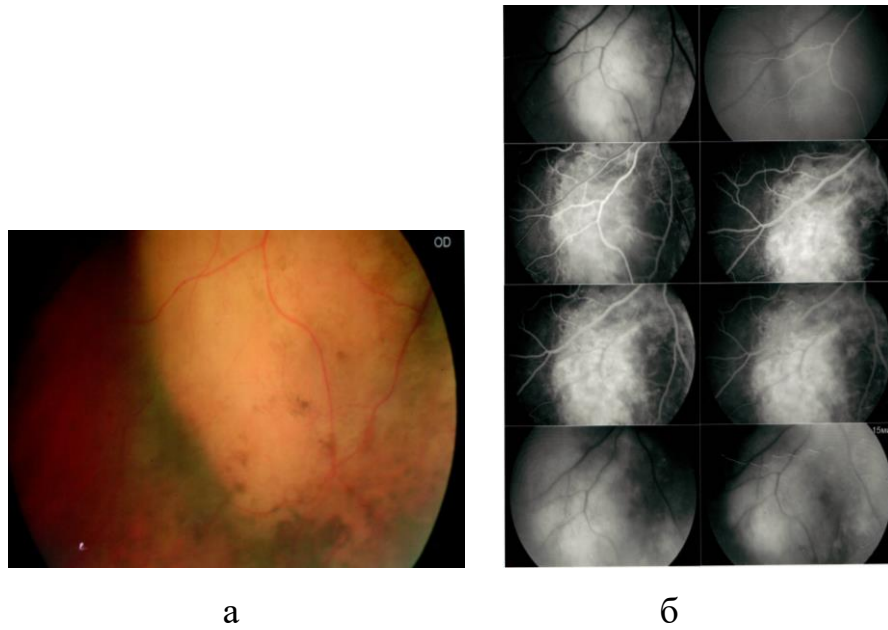


Рис. 5.24 Фото очного дна (а) та флуоресцентна ангіографія (б) меланоми хоріоїдеї хворої С., 69 р. І. хв. №371678 до проведення ТТТ.

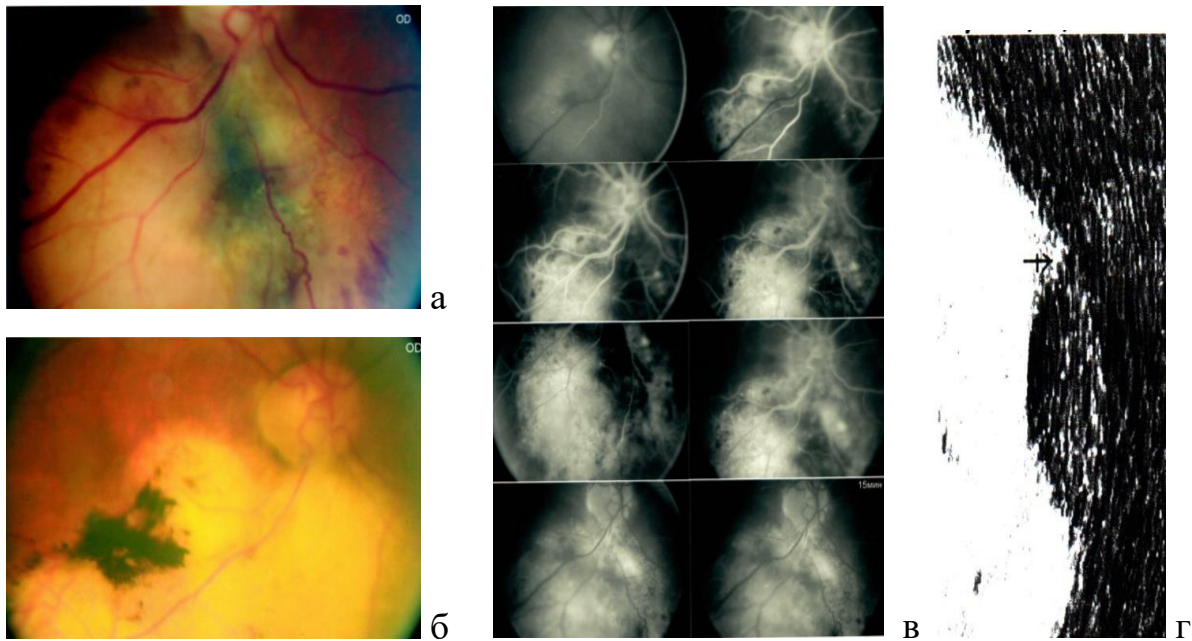


Рис. 5.25 Фото очного дна (а), флуоресцентна ангіографія (в) та ультразвукове дослідження (г) меланоми хоріоїдеї хворої С., 69 р. І. хв. №372086 в процесі проведення транспупілярної термотерапії, (б) Фото очного дна через 3 роки. Видно зони гіпофлуоресценції (рубцювання).

5.6. Порівняльний аналіз ефективності модифікованої методики транспупілярної термотерапії меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ із стандартною методикою, за даними літератури

Лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ модифікованою методикою транспупілярної термотерапії дозволило нам отримати високі результати як в досягненні позитивного локального результату на очному дні – 92,1 % (повна резорбція пухлини – 81,5 %, часткова – 18,5 %), так і в збереженні зорових функцій ока в 100,0 % випадків, а також у виживаності хворих (на момент закінчення дослідження при максимальному терміні спостереження 180 місяців всі 88 хворих були живі, при цьому 5,7 % (5 хворих) з них мали метастатичний процес у різні органи і живуть з метастазами від 1 року до 3 років.

Вважаючи те, що лікування за стандартною методикою ТТТ у вигляді одного сеансу дії нами не проводилось, отримані нами дані по ефективності лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) ми порівняли з даними літератури по використанню стандартної методики транспупілярної термотерапії при лікуванні меланоми хоріоїдеї малих розмірів (табл. 5.13) [125, 126].

Як видно з таблиці 5.13, отримані нами дані по ефективності лікування (локальному результату на очному дні) статистично значуще від даних літератури не відрізняються ($p > 0,05$). Порівняти виживаність хворих, нажаль, за даними цих авторів не можливо. Слід відмітити, що ми отримали більше високі показники по збереженню гостроти зору, а також не мали ускладнень з боку органа зору, які описані ціми авторами.

Таким чином, модифікована нами методика транспупілярної термотерапії може використовуватися у хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) як монотерапія.

**Порівняльний аналіз ефективності лікування хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою
ТТТ і МХ малих розмірів за стандартною методикою (за даними літератури)**

№ пп	Автори	n	Вистояння пухлини			Діаметр пухлини			n	Терм ін спос тер. (міся ці)	Ефективність n (%)			Виживаніст ь (роки)		
			min	max	M	min	max	M			ПР	ЧР	НР	5	10	15
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	Власні дані	88	0,3	3,0	1,87	2,5	11,0	7,41	–	180	66 (81,5)	15 (18,5)	7 (7,95)	n= 13	n= 67	n= 88
2	Яровой А. А., (и др.), (2004)	32	0,8	3,4	2,0	4,0	13,2	7,8	1	54	27 (81,8)	–	5 (8,2)	–	–	–
3	Линник Л. Ф., (и др.), (2002)	8	1,5	2,9	1,6	–	–	8,5	3	3	6	1	1	–	–	–
4	Саакян С. В. (и др.), (2012)	51	1,0	3,0	2,1	3,0	10,0	7,95	1	3	37 (72,5)	8 (15,7)	6 (11,8)	–	–	–
5	Булгакова Е. С. (2005)	36	0,8	3,4	2,0	4,0	13,2	8,1	1-6	6-60	30 (83,3)	–	6 (16,7)	–	–	–
6	Shields C. L., (et al.), (1996)	17	–	–	3,0	–	–	6,6	1	6	17 (100,0)	–	–	–	–	–

Продовження таблиці 5.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
7	Shields C. L., Shields J. A., Cater J., (1998)	100	–	–	2,8	–	7,1	–	3	4	94 (94,0)	–	(6,0)	–	–	–
8	Robertson D. M. (et al.), (1999)	14	1,0	3,2	–	–	–	–	1	36	14 (100)	–	–	–	–	–
9	Shields C. L., Shields J. A., Peres N., (2002)	256	–	–	2,7	–	–	7,1	3	36	232 (91,0)	–	24 (9,0)	–	–	–
10	Pan Y., Diddie K., Lim J. I., (2007)	20	0,78	3,4	1,81	–	–	<12	4	45	11 (55,0)	–	9 (45,0)	–	–	–
p _{1-2,3,4,5,6,7,8,9,10} > 0,05																

Примітка: n – кількість хворих; min – мінімальний розмір; max – мінімальний розмір; M – середнє значення; N – кількість курсів; ПР – повна резорбція пухлини; ЧР – часткова резорбція пухлини; НР – негативний результат.

5.7. Оптимізація тактики лікування хворих на МХ стадії T₁N₀M₀

Проведені нами дослідження дозволили оптимізувати тактику лікування МХ стадії T₁N₀M₀ на основі модифікації методики проведення ТТТ (810 нм), яка полягає в тому, що щоденно, один раз на день проводяться сеанси ТТТ чотири дні поспіль, з інтервалом між курсами лікування 2-3 місяці протягом року і доведена можливість її використання як монотерапії ТТТ з високою ефективністю отриманого локального результату (92,1 %), в тому числі у вигляді рубцювання пухлини в 81,5 % випадків (патент України № 102890).

Отримані результати дозволили запропонувати алгоритм обстеження і лікування хворих на МХ стадії T₁N₀M₀, який полягає, по-перше, в тому, що при підозрі на МХ для підтвердження діагнозу і диференційної діагностики від інших захворювань очного дна, а також невусів хоріоїдеї обов'язково слід проводити такі дослідження, як УЗ-сканування, ОКТ і ФАГ. По-друге, при встановленні діагнозу – МХ і при розмірах, які за даними УЗ-сканування не перевищують вистояння пухлини в скловидне тіло більше 3,0 мм і протяжність пухлини – більше 12,0 мм, можливо проводити ТТТ за модифікованою нами методикою, як монотерапії до отримання повної резорбції пухлини з локальним контролем кожні 2-3 місяці впродовж року. По-третє, у хворих з вистоянням пухлини в скловидне тіло більше, ніж 2,0 мм (за даними УЗ-сканування) при відсутності позитивного локального результату впродовж року необхідно вирішувати питання про підключення до лікування брахітерапії. По-четверте, при отриманні позитивного результату лікування (повна резорбція пухлини) пацієнт повинен бути на диспансерному спостереженні з локальним контролем стану очного дна (УЗ-сканування, ФАГ) кожні три місяці протягом року, послідуєчий рік – 1 раз на 6 місяців і далі – 1 раз на рік, а також загального стану (УЗ-дослідження органів черевної порожнини – 1 раз в 3 місяці, флуорографія легенів – 1 раз на рік), при необхідності комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія цих органів, позитронна-емісійна комп'ютерна томографія всього організму. По-п'яте, при отриманні негативного результату лікування (рецидив, продовжений ріст пухлини) слід вирішувати

питання про підключення брахітерапії, можливо з послідуною ендорезекцією, а при появі ускладнень (вторинна глаукома, тотальне відшарування сітківки, екстрабульбарний ріст та інше) вирішувати питання про енуклеацію ока.

Розроблений нами алгоритм обстеження і лікування хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) представлено схематично на рисунку 5.26.



Рис. 5.26. Алгоритм обстеження і лікування хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$.

Резюме

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що МХ стадії T₁N₀M₀ (вистояння в скловидне тіло – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) спостерігалися у жінок (71,7 %) майже в три рази частіше, ніж у чоловіків, вражаючи осіб працездатного віку (середній вік 55,9 (SD 12,8) років).

На момент початку лікування в ДУ «Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» МХ стадії T₁N₀M₀ переважно локалізувалися парацентрально – 37 пацієнтів (42,05 %), або юкстапапілярно – 26 (29,55 %), мали розміри пухлини з середнім вистоянням 1,87 (0,68) мм, при мінімальному значенні – 0,3 мм і максимальному – 3,0 мм. Протяжність пухлини по мінімальному діаметру в середньому склала – 6,72 (1,89), при мінімальному значенні – 2,5 мм і максимальному – 11,0 мм; протяжність пухлини по максимальному діаметру в середньому склала 7,41 (2,09), при мінімальному значенні – 2,5 мм і максимальному – 12,0 мм. В 96,74 % випадків (86 хворих) протяжність основи пухлини перевищувала 3 мм. За класифікацією по системі TNM, переважна більшість хворих мали діаметр основи пухлини більше 3,0 мм – 86 хворих (97,73 %), при цьому 48 пацієнтів (55,81 %) мали діаметр основи пухлини від 6,1 до 9,0 мм. Слід відмітити, що в нашій групі хворих МХ на правому оці мала менші розміри, ніж на лівому. Частіше зустрічалися слабопігментовані пухлини – 50 хворих (56,82 %), потім пігментовані – 18 (20,45 %) і безпігментні – 15 (17,05 %) і дуже рідко нерівномірно пігментовані – 5 (5,68 %) хворих.

МХ стадії T₁N₀M₀ частіше мала горбисту форму росту (62,5 % хворих), ніж площинну (37,5 % хворих). У більшості випадків – 78 пацієнтів (88,64 %) пухлина не мала чітких меж.

Такі діагностичні методи, як ФАГ і СОКТ є обов'язковими для диференціації МХ малих розмірів від іншої патології та для визначення переродження невусу в меланому. За допомогою СОКТ діагностувати МХ вдалося у 55 хворих, з них у 5 (9,1 %) – переродження невусу в меланому. За даними ФАГ діагноз МХ підтверджений у 57 хворих з 62 обстежених з підозрою на МХ, а переродження

невусу в МХ – у 5 (8,8 %) з 57 хворих.

Вивчення модифікованої нами методики транспупілярної термотерапії (810 нм) меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ показало її високу ефективність, яка склала 92,1 %. При цьому локальний позитивний результат лікування у вигляді повної резорбції пухлини отримано в 81,5 % випадків і часткової резорбції – у 18,5 %.

Встановлено, що такі клінічні характеристики пухлини, як її пігментація, форма, чіткість меж, наявність вторинного відшарування сітківки та її локалізація статистично значуще на ефективність розробленої методики ТТТ МХ стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) не впливають, а при локалізації меланоми хоріоїдеї парацентрально і юкстапапілярно вірогідність негативного результату є високою ($\chi^2 = 3,19$; $p = 0,02$).

На основі проведення ROC-аналізу розроблений діагностичний тест (чутливість – 88,2 %, специфічність – 82,4 %) прогнозування позитивного (вистояння $\leq 2,0$ мм) або негативного (вистояння $\geq 2,0$ мм) локального результату лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) за вистоянням пухлини (прикордонне значення = 2,0 мм) в скловидне тіло, за даними ультразвукового сканування очного яблука (авторське свідоцтво № 102668).

Встановлено, що локальний позитивний результат лікування на очному дні у вигляді повної або часткової резорбції пухлини не гарантує можливості запобігти розвитку метастазування, яке виявлено нами в 5,7 % випадків.

Аналіз віддалених спостережень показав високу виживаність хворих. Всі проліковані нами хворі на МХ на момент закінчення дослідження живі. При терміні спостереження 11 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом у печінку, при терміні спостереження 6 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом в пряму кишку, при терміні спостереження 5 років – 1 хворий живий 3 роки з метастазом в легені, при терміні спостереження 3 роки – 1 хворий живий рік з метастазом у бронхи і один – з метастазом в дерму. Всі ці хворі отримують відповідне лікування у загальних онкологів. Середній термін спостереження склав 72 місяці, що дорівнює 6 рокам.

Таким чином, модифікована нами методика ТТТ може використовуватися у

хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) як монотерапія.

Між тим, незважаючи на початкову стадію захворювання і малі розміри пухлини, МХ є грізним захворюванням відносно вітального прогнозу. Нажаль, досягнення позитивного локального результату на очному дні не гарантує можливості запобігти розвитку метастатичного процесу, що погіршує життєвий прогноз для пацієнта. У зв'язку з цим, основні наукові дослідження захворювання на МХ повинні бути спрямовані на запобігання розвитку метастатичної хвороби.

Представлені в цьому розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Цуканова И. В. Клиническая характеристика больных меланомой хориоидеи стадии T_1 малых размеров / И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 5. – С. 35-40.

2. Цуканова И. В. Зависимость эффективности транспупиллярной диод-лазерной (810 нм) термотерапии по разработанной методике от клинических характеристик меланом хориоидеи стадии T_1 малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, В. А. Науменко, Н. В. Пасечникова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 290-301.

3. Цуканова И. В. Эффективность транспупиллярной диод-лазерной (810 нм) термотерапии за разработанной методикой в лечении меланом хориоидеи стадии T_1 малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, В. О. Науменко, Н. В. Пасечникова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 3. – С. 36-40.

4. Цуканова И. В. Прогноз локального результата лечения меланом хориоидеи стадии T_1 малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-36.

5. Цуканова И. В. Эффективность разработанной методики транспупиллярной термотерапии в лечении меланом хориоидеи стадии T_1 малых размеров /

И. В. Цуканова, С. И. Полякова // XIV съезд офтальмол. Украины, 23-25 мая 2018 : материалы. - Одесса, 2018. – С. 203-204.

6. Цуканова И. В. Отдаленные результаты лечения меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров по разработанной методике транспупиллярной термотерапии / И. В. Цуканова // Всеукраїнська наук.-практ. конф. офтальмол., присвячена 80-річчю заснування Товариства офтальмол. України, 12-13 вересня 2018 : матеріали. – Вінниця, 2018. – С. 155-157.

7. Цуканова И. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Філатовські читання – 2019 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, 23-24 травня 2019 : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 172-173.

8. Цуканова И. В. 15-летний опыт применения транспупиллярной термотерапии по разработанной методике в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Актуальні питання офтальмол. : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 9-10 жовтня 2019 : матеріали. – Івано-Франківськ, 2019. – С. 100-101.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Увеальна меланома (УМ) є високо злоякісною пухлиною меланоцитарного генезу, яка характеризується агресивним, прогресуючим перебігом і загрожує не тільки втратою органа зору, но і життю пацієнта.

Серед усіх первинних внутрішньоочних злоякісних новоутворень УМ складає до 90 %, серед онкоофтальмологічної патології – 25 %, іншої локалізації – 15 % [13, 16, 53, 60, 74, 91, 110, 265]. Найбільш частою локалізацією УМ є хоріоїдея (85-88 %) [60, 62, 91, 192, 250, 302]. Особливе місце серед усіх меланом хоріоїдеї (МХ) займають пухлини малих розмірів, які складають 5-21 % [68, 72, 111, 178, 250], до яких, за даними різних авторів, відносяться МХ висотою до 3,0-4,0 мм [235, 261, 266]. Згідно з сьомим (2018) виданням міжнародної класифікації пухлин людини, у тому числі пухлин органа зору та його придатків, за системою TNM, яка розроблена при участі Американського об'єднаного комітету по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) і Міжнародного протиракового союзу (L'Union Internationale Contre le Cancer – UICC), до МХ стадії T₁N₀M₀ відносяться меланоми, які вистоять в скловидне тіло до 3,0 мм і мають протяжність основи не більше 12,0 мм, а також меланоми з вистоянням від 3,1 до 6,0 мм і протяжністю основи не більше 9,0 мм [287]. Таким чином, стадія T₁N₀M₀, яка є початковою стадією захворювання, має дві категорії початкових розмірів МХ, серед яких до МХ малих розмірів можливо віднести меланоми, які мають вистояння в скловидне тіло до 3,0 мм і протяжність основи не більше 12,0 мм, чим ми і керувалися в нашому дослідженні.

Ряд іноземних дослідників відмічають, що існує пряма залежність розвитку метастазування від розмірів УМ [136, 268, 285, 287, 288]. У зв'язку з цим можливо припустити, що якщо лікування буде почато на початковій стадії захворювання, коли розміри пухлини не перевищують вистояння в скловидне тіло 3,0 мм і протяжність основи 12,0 мм, не виключений позитивний життєвий прогноз.

Наше дослідження було спрямовано на підвищення ефективності лікування

меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ шляхом транспупілярної термотерапії як монотерапія на основі модифікації її методики з урахуванням особливостей клінічних характеристик пухлини.

Вивчаючи дані літератури, ми прийшли до висновку, що існуюча стандартна методика ТТТ у вигляді одного сеансу не завжди дозволяє отримати бажаного ефекту. Сеанси ТТТ повторюються декілька разів з інтервалом в 3-6 місяців. При цьому автори відмічають, що однією з причин, яка не дозволяє отримати повної регресії пухлини, є фотокоагулюючий ефект, який призводить до формування рубця на поверхні пухлини, що ускладнює подальший вплив ТТТ на неї.

У зв'язку з цим, враховуючи те, що діодний лазер з довжиною хвилі 810 нм оказує гіпертермічну дію, ми вирішили розробити методику ТТТ, використовуючи саме ефект гіпертермії (ГТ). Багатьма дослідженнями, які проводилися у загальній онкології, встановлено, що пухлини мають підвищену термочутливість і при дії ГТ в пухлинних клітинах відбувається пригнічення синтезу ДНК, РНК, білків з їх дегенерацією, настає незворотня зупинка процесів дихання та пошкодження хромосом [213], лабілізація мембран лізосом [211]. Механізм дії ГТ на пухлину призводить до пошкодження судин з розпадом мітохондрій ендотеліоцитів і послідовним розвитком тромбозу при температурі 48-55° С, що призводить до девіталізації пухлини [201, 212, 257]. Окрім того, ГТ є радіомодифікуючим фактором. Впливаючи на гіпоксичні пухлинні клітини, ГТ підвищує їх радіочутливість та пригнічує процес репарації сублетальних пострадіаційних пошкоджень як в радіочутливих, так і в радіорезистентних клітинах новоутворення. Тому комбінована дія опромінення і ГТ на пухлину визначається доцільним, оскільки в найбільш радіорезистентній S-стадії синтезу ДНК пухлинна клітина є високочутливою до дії тепла (цит. за Булгаковою Е. С.) [29].

Це наштовхнуло нас на думку, що одного сеансу ТТТ для реалізації лікувального ефекту в повній мірі недостатньо. Тому ми вирішили проводити декілька сеансів ТТТ на МХ поспіль і вивчити гістоморфологічні та електронно-мікроскопічні зміни, які відбуваються в клітинах пухлини.

За даними морфологічних досліджень, які проводилися при розробці методу

ТТТ, різні автори вказують тільки на глибину некрозу, яка коливалась від 1 до 4,7 мм і, нажаль, не завжди визначають вплив термотерапевтичної дії на структури пухлини [201, 211-213, 215, 226, 296, 290, 291].

Проведені нами гістоморфологічні дослідження [43] показали, що через 24 години після одного сеансу ТТТ в пухлині виявляються лише обмежені поля набряку її паренхіми, пухлинні клітини в стані вакуольної дегенерації дифузно розподілені. Ділянки дегенерації представлено широкими смугами тканини або вогнищами клітин, що складаються з великих клітин овальної і полігональної форми з піністою цитоплазмою. В інших ділянках пухлини виявляються поля набрякових декомплексованих меланомних клітин, облітерація дрібних і тромбоз великих кровоносних судин, їх некроз. Нерідко зустрічаються крововиливи в паренхіму пухлини.

При проведенні двох-чотирьох сеансів лікувального впливу ТТТ визначається запальна інфільтрація пухлинної паренхіми, особливо навколо уражених кровоносних судин, а також внутрішніх шарів склери і увеального тракту. В інфільтраті переважають лімфоцити і плазматичні клітини. Явища запальної інфільтрації зростають по мірі збільшення кількості сеансів лікувального впливу.

Необхідно зазначити, що якісний характер морфологічних змін незалежно від кількості сеансів ТТТ не змінюється. Виявляються тотальний набряк паренхіми пухлини, причому далеко від кровоносних судин, вакуольна дегенерація пухлинних клітин, фокальні вологий і сухий некрози паренхіми. У деяких випадках виявляється утворення великих псевдокіст, які містять серозну рідину.

Проведені нами електронно-мікроскопічні дослідження [44] МХ після впливу різних кількостей сеансів ТТТ дозволили встановити суттєві зміни в паренхімі пухлини та в її клітинах, які зростали по мірі збільшення кількості проведених сеансів. Ці зміни після однократної транспупілярної термотерапії проявлялися розвитком в частині пухлинних клітин глибокої деструкції органел та повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також руйнуванням плазмолем, тобто, в цих клітинах розвивався повний некроз. В окремих клітинах визначалися явища фокального некрозу з утворенням великих електронно-прозорих порожнин.

Деякі органели в них були присутні, але вони також знаходились в стані патологічних змін. Біля цих клітин розташовані вузькі тяжі з гомогенною структурою. В пухлині зустрічаються клітини з електронно-прозорою цитоплазмою та повним спустошенням органел. Інша частина клітин має більше збережене ядро та плазмолему, а також багато вільних рибосом, що може свідчити про посилення в клітинах синтезу білку. Однак мембранні органели в них знаходяться в стані деструкції, зокрема, мітохондрії, що свідчить про дефіцит енергії. Тому можна припустити, що ці клітини також приречені до загибелі.

Проведені гістоморфологічні дослідження МХ після ТТТ за модифікованою методикою встановили, що в паренхімі меланоми розвиваються балонноклітинна дегенерація паренхіми пухлини, а також сухий і вологий некроз, особливо в інтенсивно пігментованих новоутвореннях. Супроводжується цей процес деструктивними змінами стінок кровоносних судин, їх тромбозом. Зміни, які виявляються в пухлині, зростають після кожного сеансу, набувають максимуму на четвертий день впливу ТТТ.

Ультраструктурні дослідження дозволили вже після одного сеансу ТТТ виявити глибоку деструкцію органел та повну або часткову відсутність хроматину в ядрах, а також зруйновану плазмолему, тобто, клітини в стані повного некрозу. Також в клітинах пухлини відбуваються деструктивні зміни в мітохондріях. По мірі зростання дії ТТТ зростає і ступінь деструктивних змін в клітинах пухлини, які набувають максимуму на 4 день впливу ТТТ. Однак частина пухлинних клітин ще має більше збережену ультраструктуру з елементами активації білоксинтезуючих процесів. Незважаючи на те, що плазмолема таких клітин зруйнована і мітохондрії практично пошкоджені, що свідчить про дефіцит енергії, можливо припустити, що ці клітини також приречені до загибелі.

Таким чином, виявлені гістоморфологічні та електронно-мікроскопічні зміни в тканині меланоми після щоденних сеансів ТТТ чотири дні поспіль, стали підставою для модифікованої методики проведення ТТТ – один сеанс ТТТ кожен день чотири дні поспіль (патент України № 102890).

За модифікованою нами методикою ТТТ було проліковано 88 хворих МХ

стадії T₁N₀M₀ (вистояння пухлини – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм), тому одним із завдань нашого дослідження було вивчити їх клінічні особливості.

Середній вік пацієнтів був 55,9 (SD 12,8) років, мінімальний вік – 23 роки, максимальний – 82 роки, що співпадає з даними літератури про те, що МХ розвивається у осіб активного дієздатного віку – 50,9-62,5 років [169, 178, 223, 293].

Жінок було 63 (71,6 %), чоловіків – 25 (28,4 %). Праве око вражалось в 46,6 % випадків (41 хворий), ліве – в 53,4 % випадків (48 хворих). Таким чином, в дослідженій когорті хворих почти в три рази переважали жінки. Суттєвої різниці між частотою ураження правого чи лівого ока не виявлено.

Наші дані про гостроту зору суттєво відрізняються від даних літератури, за якими у більшості пацієнтів 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 [156, 250, 261, 274]. За нашими даними, повна відсутність зору на момент початку лікування була у двох хворих (2,3 %), висока гострота зору від 0,7 до 1,0 була визначена у 13 хворих (14,8 %), з яких у 6 хворих вона дорівнювала 1,0. У інших хворих гострота зору коливалась від світловідчуття до 0,1 – 26 (29,6 %); від 0,12 до 0,25 – 24 (27,2 %); від 0,3 до 0,6 – 23 (26,1 %) хворих.

Найчастіше МХ стадії T₁N₀M₀, за нашими даними, локалізувалися парацентрально – 37 пацієнтів (42,0 %), потім юкстапапілярно – 26 (29,6 %), парамакулярно – 12 (13,6 %), рідше МХ стадії T₁N₀M₀ малих розмірів виявлялися периферічно – 9 (10,2 %) і в області макули – 4 (4,6 %). При парацентральної локалізації частіше пухлина розташовувалась у зовнішньому відділі очного дна – 24 (64,9 %) пацієнта, при цьому у 14 (58,3 %) пацієнтів – у верхньо-зовнішньому квадранті. Слід зазначити, що розташування пухлини в області макули і на крайній периферії спостерігалось однаково часто як на правому, так і на лівому оці, парамакулярне – частіше на правому (9 очей (75,0 %) з 12), юкстапапілярне (16 очей (61,54 %) з 26) і парацентрально (22 ока (59,46 %) з 37) – на лівому. За даними літератури, МХ малих розмірів локалізуються частіше в центральному відділі очного дна – в макулярній зоні (26-42 %) і юкстапапілярно (31-50 %) [250, 261, 266, 275].

Серед наших хворих частіше зустрічалися слабо пігментовані пухлини – 50 (56,82 %) хворих, потім пігментовані – 18 (20,45 %) і безпігментні – 15 (17,05 %) і значно рідше нерівномірно пігментовані – 5 (5,68 %) хворих. На відзнаку від даних літератури, серед наших пацієнтів переважали слабопігментовані МХ стадії $T_1N_0M_0$ малих розмірів, які повинні володіти кращим прогнозом, тому що, за даними літератури, серед світлих пухлин відсоток змішаних і епітеліоїдноклітинних гістологічних типів нижче [41, 134, 136, 235].

МХ стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння пухлини – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) мала площинну форму росту у 33 (37,5 %) хворих, горбисту у 55 (62,5 %) хворих. У більшості випадків – 78 пацієнтів (88,64 %) пухлини не мали чітких меж.

Вторинне відшарування сітківки статистично значуще частіше виявлене при горбистій формі росту пухлини у 26 хворих (29,55 %), яке локалізувалось в 84,62 % випадків над пухлиною і в 15,38 % – донизу від неї ($p = 0,0005$).

Згідно даних літератури, початкові розміри пухлини значно визначають результат лікування і ісхід захворювання. Висота пухлини, яка визначається сонографічно, в середньому складала 1,87 (0,68) мм, при мінімальному значенні – 0,3 мм і максимальному – 3,0 мм. В нашій когорті хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння пухлини – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) частіше спостерігалось вистояння пухлини до 2,0 мм – 50 хворих (56,82 %), від 2,0 до 3,0 мм – 38 (43,18 %). Можна відмітити, що статистично значуще вистояння від 1,0 до 2,0 мм визначалося однаково часто як при площинній, так і при горбистій формі росту пухлини, а понад 2,0 мм тільки при горбистій ($\chi^2 = 39,4$; $p = 0,00000$).

При аналізі вистояння пухлини залежно від сторони ураженого ока встановлено, що вистояння до 1,0 мм частіше спостерігалось на правому оці – в 91,67 % випадків (11 хворих з 12). Вистояння пухлини як до 2,0 мм, так і до 3,0 мм відзначено на обох очах, але на лівому оці майже в 2 рази частіше відзначено вистояння пухлини до 2,0 мм – 63,16 % і до 3,0 мм – 57,89 % випадків ($\chi^2 = 11,56$; $p = 0,003$).

Протяжність основи МХ стадії $T_1N_0M_0$ сонографічно вимірювалася в двох напрямках по її мінімальному і максимальному діаметрам. Протяжність щодо

мінімального діаметру в середньому склала 6,72 (1,89) мм, при мінімальному значенні – 2,5 мм і максимальному – 11,0 мм; протяжність пухлини по максимальному діаметру в середньому склала 7,41 (2,09) мм, при мінімальному значенні – 2,5 мм і максимальному – 12,0 мм. Переважна більшість хворих мала діаметр основи пухлини більше 3,0 мм – 86 хворих (97,73 %), при цьому 48 пацієнтів (55,81 %) мали діаметр основи пухлини від 6,1 до 9,0 мм.

Проведений нами аналіз початкових розмірів МХ стадії T₁N₀M₀ зроблений з урахуванням розмірів пухлини згідно з класифікацією за системою TNM 2018 року. Тому отримані результати не можуть порівнюватись з даними літератури, згідно з якими МХ малих розмірів визначають за вистоянням до 3,5 або до 4,0 мм, використовуючи різні класифікації.

В останні роки з'явився ряд публікацій щодо нового уявлення про патогенетичні механізми прогресування пухлинного процесу, які визначаються взаємодією імунокомпетентних і пухлинних клітин [6-9, 34-38, 48, 49, 64, 65, 85, 87, 89, 111]. Існує думка, що в певних умовах імунна система не тільки не відторгує пухлину, а й навпаки приймає участь в її розвитку і прогресуванні [8].

Відомо, що злоякісні пухлини, зокрема УМ, мають значний імунодепресивний потенціал і по мірі їх прогресування знижується протипухлинна резистентність організму. Збільшення розмірів пухлини призводить до зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3⁺), Т-лімфоцитів – хелперів (CD4⁺). Так, у хворих з об'ємом меланоми більше 1000 мм³ рівень Т-хелперів знижений до (31,8 ± 1,7) тис. кл/мкл [5, 7]. Відмічена також кореляція високої летальності при УМ з низьким рівнем CD3⁺ і CD4⁺. При цьому, належність до різних клітинних типів пухлини (веретенноклітинна, змішана або епітеліоїдна) не впливає суттєво на імунологічні реакції у хворих на УМ [6].

Меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀, будучи початковою стадією захворювання, показані для проведення органозберігаючого лікування. Разом з тим, не завжди реакція пухлини на лікування буває адекватна очікуваній. Нерідко МХ малих розмірів важко піддаються органозберігаючому лікуванню, схильні до прогресування та метастазування, тоді як пухлини великих розмірів піддаються

регресії [5]. Для проведення найбільш ефективного лікування важливим є розуміння характеру взаємодії пухлинних та імункомпетентних клітин. Тому дослідження стану природної протипухлинної резистентності організму хворих на МХ, рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів на початковій стадії захворювання є важливим і необхідним для прогнозування відповіді пухлини на проведене лікування і вибору оптимального його варіанту, а також для вирішення питання про доцільність імункоригуючої терапії, що і стало одним із завдань нашого дослідження.

Доцільно було припустити, що на початковій стадії розвитку МХ імунна система знаходиться в достатньо активному стані, що і підтвердили наші дослідження. У хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ малих розмірів більшість показників як клітинного, так і гуморального імунітету вище, ніж у здорових осіб. Так, у хворих на МХ на початковій стадії процесу, порівняно зі здоровими особами, відзначається статистично значуще підвищення таких показників, як абсолютна кількість лейкоцитів (на 17,5 %; $p = 0,005$), абсолютна кількість Т-лімфоцитів – $CD3^+$ (на 18,6 %; $p = 0,04$), абсолютна кількість цитотоксичних клітин – $CD8^+$ (на 57,9 %; $p = 0,002$), співвідношення імунорегуляторного індексу $CD4^+/CD8^+$ (на 82,9 %, $p = 0,00002$), імуноглобулінів А (на 30,2 %; $p = 0,003$) і М (на 21,4 %; $p = 0,0007$). При цьому відзначається статистично значуще незначне (на 2,8 %; $p = 0,04$) зниження відносної кількості лімфоцитів. Підвищення абсолютної (на 46,3 %; $p = 0,0004$) та відносної (на 21,5 %; $p = 0,007$) фагоцитарної активності нейтрофілів також свідчить про підвищення активності природної протипухлинної резистентності організму хворих на увеальну меланому (УМ) на початковій стадії захворювання [96].

Таким чином, імунна система хворого на МХ у початковій стадії захворювання мобілізує всі свої сили на боротьбу з пухлиною, що проявляється активацією клітинної та гуморальної ланок специфічного імунітету і підвищеною протипухлинною резистентністю організму. Ми відмічаємо серед хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння пухлини – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) підвищений вміст загального числа Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів

відносно здорових осіб [96], у порівнянні з даними В. Г. Ліхванцевої [75].

Крім того, у хворих МХ на початковій стадії захворювання лімфоїдні клітини мають також високу функціональну активність. Рівень експресії активаційних маркерів CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ і різниця відсоткових співвідношень як абсолютних, так і відносних його значень у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ значно вищі, ніж у здорових осіб (p < 0,0002). Це свідчить про те, що в початковій стадії захворювання у хворих МХ розвивається активна імунна відповідь на пухлинні антигени, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів [99].

Рівень експресії маркера CD7⁺ – костимуляторної молекули, яка індукує секрецію цитокінів у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ за абсолютними показниками також перевищує такі у здорових осіб, хоча відносні її значення знижені (p < 0,0001).

Підвищення рівня експресії маркерів CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ на лімфоцитах периферичної крові у хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ свідчить про активацію імунокомпетентних клітин організму хворого на МХ у відповідь на розвиток пухлини. Відбувається активація рецепторів до ІЛ-2 (CD25⁺), індукується секреція цитокінів (CD7⁺), посилюється активація і проліферація лімфоцитів (CD38⁺, CD45⁺, CD150⁺) і вироблення імуноглобулінів (CD150⁺), посилюється також активація процесів міжклітинної адгезії (CD54⁺) та апоптозу (CD95⁺).

Таким чином, у хворих МХ на початковій стадії захворювання лімфоїдні клітини мають високу функціональну активність. Це дозволяє припустити, що відповідь МХ на лікувальний вплив в початковій стадії захворювання повинна бути добре вираженою. Однак реалізація лікувального ефекту у хворих на МХ різна і деякими дослідниками доведено, що імунна система не тільки не відторгає пухлину, що розвивається, але і в ряді випадків активно сприяє пухлинній прогресії [7].

У зв'язку з цим важливо знати, як у хворих МХ на початковій стадії захворювання протікають протипухлинні імунні реакції у відповідь на ту чи іншу терапевтичну дію і як вони впливають на реалізацію лікувального ефекту, зокрема,

транспупілярної термотерапії.

Вивчення динаміки імунних показників після ТТТ за модифікованою методикою показало, що на вплив ТТТ організм хворого на МХ відповідає зрушеннями в стані клітинного та гуморального імунітету. Одні показники знижуються (абсолютний вміст лейкоцитів, абсолютний та відносний вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів – $CD8^+$, абсолютна і відносна фагоцитарна активність нейтрофілів, абсолютний і відносний вміст В-лімфоцитів – $CD19^+$, IgA, IgM, IgG), інші, навпаки, підвищуються (відносний вміст лейкоцитів, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, абсолютний і відносний вміст Т-лімфоцитів – $CD3^+$, абсолютний і відносний вміст Т-хелперів – $CD4^+$, співвідношення показників $CD4^+/CD8^+$, абсолютна і відносна кількість NK-клітин – $CD16^+$). Виявлені зміни носять характер тенденції, так як статистично значущі відмінності визначені тільки при збільшенні співвідношення показників $CD4^+/CD8^+$ ($F = 7,9$; $p = 0,05$) [124].

Таким чином, проведення лікувального впливу на МХ у вигляді одного курсу ТТТ призводить до відповідної реакції імунної системи, однак чітко визначити спрямованість цих змін (зниження або підвищення активності імунних реакцій) на ранньому етапі захворювання не представляється можливим.

У той же час, у відповідь на лікувальний вплив на МХ діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм в периферичній крові хворого відбувається активація різних субпопуляцій лімфоцитів, але статистично значуще зростає рівень експресії $CD7^+$ костимуляторної молекули, що індукує секрецію цитокінів, а також проапоптичної активності лімфоцитів за рахунок збільшення клітин з фенотипом $CD95^+$ [95, 96, 124].

Незважаючи на те, що маркер $CD7^+$ є одним з активаційних (пускових маркерів), його експресія може знижуватися при високому рівні активації регуляторних клітин (Treg) $CD4^+$ і $CD25^+$, які важливі для регуляції імунної відповіді і можуть відігравати провідну роль в індукції Т-клітинної толерантності до пухлини, пригнічуючи Т-клітинну відповідь. При прогресивному зростанні пухлини дана регуляторна субпопуляція лімфоцитів може зростати на 40,0 %, що призводить до блокування імунної відповіді [8].

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що імунна система хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ знаходиться в активному стані. Відповідь імунної системи на вплив лікувального фактору, зокрема, діодної лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії на МХ, призводить до зрушень імунних реакцій, що характеризуються складними взаємовідносинами між клітинними субпопуляціями. Вважаючи дисбаланс в імунній системі хворого на МХ стадії T₁N₀M₀, який виникає після ТТТ і те, що існують дані про розвиток загальної лімфоцитопенії при УМ, яка усугубляється по мірі розвитку пухлинного процесу і метастазування, а також супроводжується варіабельністю співвідношення хелперів і супресорів [75], питання про призначення імунокоригуючої терапії необхідно вирішувати вже на ранній стадії захворювання і контролювати в процесі проведення органозберігаючого лікування.

Після лікування МХ малих розмірів при термінах спостереження до 5 років метастази розвиваються в 3-16 % випадків [136, 146], тоді як після лікування МХ середніх і великих розмірів – в 23-53 % [1, 21, 136, 195, 216, 235, 258, 266]. Серед факторів ризику розвитку метастазування відмічають ріст пухлини із збільшенням висоти [136, 203] і протяжності її основи [175, 230, 252, 255], а також її юкстапапілярну локалізацію та симптоми затуманювання зору [30]. Так, С. L. Shields з співавторами при дослідженні МХ малих розмірів виявили, що ріст пухлини підвищує ризик метастазування в 8 разів (порівнюючи з тими пацієнтами, у яких його не було), а при вистоянні більше за 1,1 мм в комбінації з юкстапапілярною локалізацією – у 81 раз [203, 252, 258] .

Підвищення тривалості життя пацієнтів на МХ після локального її руйнування при органозберігаючому лікуванні відомо вже давно. Так, 80-93 % пацієнтів живуть після лікування 5 років [23, 29, 138, 143, 186], 72-79 % – більше 10 років [152, 186, 240], 72 % – більше 15 років [152]. При оцінці ефективності ТТТ у лікуванні МХ нарівні з високою виживаністю пацієнтів важливим є отримання позитивного локального результату на очному дні. Тому можливість прогнозування на початку лікування очікуемого локального результату є вельми актуальною.

Враховуючи той факт, що нами була модифіковано і використано для

лікування МХ стадії T₁N₀M₀ нову методику ТТТ [96], одним із завдань нашого дослідження було вивчення ефективності ТТТ за модифікованою методикою залежно від початкових параметрів пухлини.

Встановлено, що позитивний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою ТТТ отримано у 81 (92,1 %) пацієнта, негативний – у 7 (7,9 %) пацієнтів. Із 81 пацієнта з позитивним результатом лікування повне рубцювання пухлини отримано в 81,5 %, часткове – в 18,5 % випадків [125, 126].

Недивлячись на це, в групі хворих з негативним результатом лікування середні значення початкових параметрів пухлини були всеж-таки вищі, ніж в групі з позитивним результатом (вистояння пухлини в скловидне тіло було на 0,36 мм більше, мінімальний діаметр пухлини на 0,22 мм, максимальний діаметр – на 0,18 мм, а площа - на 1,48 мм²).

Таким чином, даже серед пухлин малих розмірів підвищення параметрів пухлини може бути неблагоприємним прогностичним фактором, який перешкоджує досягненню хорошої клінічної ефективності.

Позитивний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ (проміненція – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) в обох групах хворих як з більшими, так і з меншими параметрами пухлини перевищував негативний. Разом з тим, як показало проведене дослідження, навіть при МХ стадії T₁N₀M₀ результат лікування залежить від початкових параметрів пухлини. При вистоянні пухлини більше за 2,18 мм, протяжності основи пухлини більше 8,45 мм і площі пухлини більше 66,6 мм² можливо в 2,8 рази частіше очікувати негативний результат лікування [125].

За даними літератури, ефективність ТТТ МХ малих розмірів (вистояння 3,5 – 4,0 мм) коливається від 56 до 94 % [30, 72, 108, 113, 240, 261, 270, 274, 294].

Висока ефективність лікування (92,1 %) МХ малих розмірів (проміненція – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) за модифікованою нами методикою ТТТ дозволяє рекомендувати її як монотерапію при таких пухлинах.

Важливою також є можливість прогнозувати на початку лікування очікуєий локальний результат. З цією метою нами був проведений ROC-аналіз, щоб оцінити можливість використання значень початкових параметрів пухлини для прогнозу

результату лікування. Проведений ROC-аналіз дозволив отримати діагностичний тест прогнозування локального результату ТТТ за модифікованою методикою залежно від початкового вистояння пухлини в скловидне тіло. Оптимальним показником розподілу було визначено вистояння пухлини, яке дорівнює 2,0 мм, при цьому досягаються найбільші значення чутливості (88,2 %) і специфічності (82,4 %), співвідношення яких характеризується площею під ROC-кривою, яка складає 0,84, що є високо вірогідним ($p = 0,0001$). За іншими параметрами пухлини отримати такої можливості не вдалося внаслідок великого розбігу даних [100].

За даними літератури, існує набір факторів ризику за клінічними ознаками меланоми, які є прогностичними відносно росту і посилення злякисності пухлини, можливості розвитку метастатичного процесу [55, 138, 143, 148, 152, 163, 164, 166, 270]. До них відносять: висоту пухлини більше 2,0 мм; наявність субретинальної рідини над пухлиною; наявність оранжевого пігменту (ліпофусцина) на поверхні пухлини; юкстапапілярна локалізація пухлини; симптоми порушення зору – фотопсії, плаваючі крапки, затуманення; збільшення дистрофічних процесів сітківки над пухлиною. Відсутність у пацієнтів усіх цих факторів ризику в 3 % випадків поєднане з вірогідністю росту пухлини впродовж п'яти найближчих років. Наявність хоча б одного з цих факторів підвищує вірогідність росту пухлини до 38 %, при наявності ж двох або більше факторів цей показник зростає до 50 % [152, 270].

Отримані нами дані співпадають з думкою деяких авторів про те, що висота пухлини більше 2,0 мм може бути віднесена до факторів ризику росту і посилення злякисності пухлини, а також отримання негативного результату лікування при проведенні ТТТ. У зв'язку з цим при проведенні ТТТ при МХ стадії $T_1N_0M_0$ пацієнтам з проміненцією пухлини більше 2,0 мм слід приділяти більше уваги в динаміці спостереження.

Проведені нами дослідження дозволили оптимізувати тактику лікування хворих на МХ стадії $T_1N_0M_0$ і розробити алгоритм їх обстеження і лікування:

1. При підозрі на МХ для підтвердження діагнозу і диференційної діагностики від інших захворювань очного дна, а також невусів хоріоїдеї обов'язково слід проводити такі дослідження, як ультразвукове сканування, оптична когерентна

томографія і флуоресцентна ангіографія.

2. При встановленні діагнозу – меланома хоріоїдеї і при розмірах, які за даними УЗ-сканування не перевищують вистояння пухлини в скловидне тіло більше 3,0 мм і протяжність пухлини – більше 12,0 мм, можливо проводити ТТТ за модифікованою нами методикою як монотерапію до отримання повної резорбції пухлини з локальним контролем кожні 2-3 місяці впродовж року.

3. У хворих з вистоянням пухлини в скловидне тіло більше, ніж 2,0 мм (за даними ультразвукового сканування) при відсутності позитивного локального результату впродовж року необхідно вирішувати питання про підключення до лікування брахітерапії.

4. При отриманні позитивного результату лікування (повна резорбція пухлини) пацієнт повинен бути на диспансерному спостереженні з локальним контролем стану очного дна (УЗ-сканування, ФАГ)) кожні три місяці протягом року, в послідуєчий рік – 1 раз на 6 місяців і далі – 1 раз на рік, а також загального стану: УЗД органів черевної порожнини (1 раз в 3 місяці), ФГ легенів (1 раз на рік), при необхідності КТ або МРТ цих органів, ПЕТ КТ всього організму.

5. При отриманні негативного результату лікування (рецидив, продовжений ріст пухлини) слід вирішувати питання про підключення брахітерапії, можливо з послідуєчою ендорезекцією, а при появі ускладнень (вторинна глаукома, тотальне відшарування сітківки, екстрабульбарний ріст та інше) вирішувати питання про енуклеацію ока.

Таким чином, проведені нами дослідження дозволили модифікувати методику діод-лазерної (810 нм) ТТТ, отримати високі позитивні результати лікування (92 %) і запропонувати її як монотерапію МХ стадії $T_1N_0M_0$ (проміненція – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм). Разом з тим, МХ є високо злоякісною пухлиною, яка приводить до загибелі хворого від метастатичного процесу, тому основними напрямками майбутніх досліджень повинні бути розробки спрямовані на запобігання розвитку метастазів, що сприяє підвищенню виживаності хворих на увеальну меланому.

ВИСНОВКИ

1. Транспупілярна термотерапія використовується як самостійний метод лікування меланоми хоріоїдеї малих розмірів і при великих розмірах в комбінації з брахітерапією, але до теперішнього часу не вирішеним залишається цілий ряд питань: які розміри пухлини, з урахуванням класифікації меланоми хоріоїдеї за системою TNM, найбільш показані для її використання як монотерапії, яка роль імунної системи в реалізації механізмів імунної відповіді організму хворого на меланому хоріоїдеї на самостійну транспупілярну термотерапію та чи необхідна при цьому імунокоригуюча терапія. Всі ці питання є актуальними та потребують вирішення шляхом вдосконалення методики транспупілярної термотерапії і визначення її місця в органозберігаючому лікуванні меланоми хоріоїдеї, зокрема, стадії T₁N₀M₀ малих розмірів.

2. Гістоморфологічними та ультраструктурними дослідженнями вперше встановлено, що інтенсивність деструктивних змін (балонклетинна дегенерація, сухий і вологий некрози), які супроводжуються руйнуванням плазмолем 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 транспупілярної термотерапії.

3 Модифіковано методику лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння в скловидне тіло – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) на основі гістоморфологічних і ультраструктурних досліджень меланоми хоріоїдеї після дії різної кількості сеансів діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії, яка полягає в проведенні щоденних, один раз на день сеансів чотири дні поспіль з інтервалом між курсами лікування 2-3 місяці протягом року і доведена можливість її використання як монотерапії.

4. Встановлено, що меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння в скловидне тіло – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) це частіше слабо пігментовані пухлини (56,8 %) без чітких меж (88,6 %), які локалізуються парацентрально

(42,0 %) або юкстапапілярно (29,6 %) та вражають осіб працездатного віку – 55,9 (SD 12,8) років, і в 2,5 рази частіше зустрічаються у жінок – 71,6 % проти 28,4 % у чоловіків.

5. Протипухлинна імунна відповідь організму хворих на меланому хоріоїдеї на початковій стадії захворювання супроводжується статистично значущим підвищенням абсолютної кількості: лейкоцитів (на 17,5 %, $p = 0,005$), Т-лімфоцитів – CD3⁺ (на 18,6 %, $p = 0,04$), цитотоксичних клітин – CD8⁺ (на 57,9 %, $p = 0,002$). Зростає співвідношення імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ (на 82,9 %, $p = 0,00002$), кількість імуноглобулінів А (на 30,2 %, $p = 0,003$) і М (на 21,4 %, $p = 0,0007$), абсолютна (на 46,3 %, $p = 0,0004$) та відносна (на 21,5 %, $p = 0,007$) фагоцитарна активність нейтрофілів. Також вона відзначається високою експресією активаційних маркерів CD7⁺ (на 59,14%, $p = 0,04$), CD25⁺ (на 147,41 %, $p = 0,000000$) CD38⁺ (на 244,26 %, $p = 0,0004$), CD45⁺ (на 313,8 %, $p = 0,0006$), CD54⁺ (на 295,1 %, $p = 0,000001$), CD95⁺ (на 303,0 %, $p = 0,000000$), CD150⁺ (на 150,6 %, $p = 0,00004$) на лімфоцитах периферичної крові, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів.

6. Транспупілярна термотерапія за модифікованою методикою викликає активацію різних субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові хворого на меланому хоріоїдеї. При цьому статистично значуще зростає рівень експресії костимуляторної молекули CD7⁺ (на 59,14 %, $p = 0,04$), яка індукує секрецію цитокінів, та маркера активації лімфоцитів CD95⁺ (на 40,86 %, $p = 0,05$), який підвищує проапоптотичну активність лімфоцитів, що сприяє реалізації лікувального ефекту.

7. Ефективність модифікованої методики транспупілярної термотерапії (810 нм) при меланомі хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) склала 92,1 % у вигляді повної резорбції пухлини в 81,5 % випадків, часткової – в 18,5 %. Локальний позитивний результат лікування на очному дні у вигляді повної або часткової резорбції пухлини не гарантує можливості запобігти розвитку метастазування, яке виявлено в 5,7 % випадків.

8. Встановлено, що ефективність лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀

(вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії (810 нм) залежить від початкових параметрів пухлини, а такі характеристики пухлини, як її пігментація, форма, чіткість меж, наявність вторинного відшарування сітківки та її локалізація статистично значуще на ефективність лікування не впливають. При локалізації меланоми хоріоїдеї парацентрально і юкстапапілярно вірогідність негативного результату є високою ($\chi^2 = 3,19$, $p = 0,02$).

9. Розроблено тест (чутливість – 88,2 %, специфічність – 82,4 %), який базується на визначенні вистояння пухлини в скловидне тіло за даними ультразвукового сканування, і полягає в тому, що дозволяє прогнозувати позитивний (вистояння < 2,0 мм) або негативний (вистояння > 2,0 мм) локальний результат лікування.

10. Оптимізовано тактику лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) на основі модифікованої методики транспупілярної термотерапії та розроблено алгоритм обстеження і лікування таких хворих.

11. Результати проведених досліджень впроваджено в практику відділу офтальмоонкології і відділу вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та ТОВ «Клініка професорів 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 курсах підвищення кваліфікації з офтальмоонкології в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амирян А. Г. Факторы прогноза увеальной меланомы / А. Г. Амирян, С. В. Саакян // Вестн. офтальмологии. – 2015. – Т. 131, № 1. – С. 90 – 95.
2. Аніна Є. І. Офтальмологічна допомога населенню України / Є. І. Аніна, В. І. Левтюх // Хірургічне та медикаментозне відновлення зору : XII офтальмологічний симпозиум : тез. доп. – Чернівці, 2001. – С. 8.
3. Антипенко Б. М. Лазеры с различными параметрами излучения в офтальмологии / Б. М. Антипенко, Ю. Д. Березин, В. В. Волков [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 1987. – № 4. – С. 33-37.
4. Антонов В. Г. Патогенез онкологических заболеваний : иммунные и биохимические феномены и механизмы / В. Г. Антонов, В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 8-19.
5. Безруков А. В. Отдаленные результаты лечения увеальных меланом / А. В. Безруков // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : материалы всесоюзной конф. – Таллин, 1989. – С. 8-9.
6. Бережная Н. М. Система интерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма) / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун; НАН Украины. Ин-т эксперим. патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого. – К. : ДИА, 2000. – 224 с.
7. Бережная Н. М. Система иммунитета и рак : достижения и неудачи / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун // Онкология. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 84-89.
8. Бережная Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – К. : Наукова думка. – 2005. – 791 с. – ISBN 966-00-0256-4.
9. Бережная Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения / Н. М. Бережная // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 86-93.
10. Бойко Э. В. Диодный лазер в офтальмологической операционной / Э. В. Бойко, М. М. Шишкин, Ю. Д. Березин // Воен.-мед. акад. – СПб. : Воен.-мед. акад., 2000. – 30 с.

11. Брахи́терапия с одновременной диод-лазерной транспупиллярной термотерапией и самостоятельная брахи́терапия в лечении меланом хориоидеи : сравнительный анализ / А. А. Яровой, Л. Ф. Линник, Т. С. Семикова [и др.] // Клиническая офтальмология – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 18-23.
12. Брахи́терапия с одновременной транспупиллярной диод-лазерной термотерапией в лечении меланом хориоидеи / Л. Ф. Линник, А. А. Яровой, Т. С. Семикова [и др.] // Рос. онкологич. журн. – 2006. – № 5. – С. 4-8.
13. Бровкина А. Ф. Актуальные вопросы офтальмоонкологии / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 1997. – № 1. – С. 5-7.
14. Бровкина А. Ф. Современные аспекты лечения увеальных меланом / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 1999. – Т. 115, № 3. – С. 3-5.
15. Бровкина А. Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения / А. Ф. Бровкина // Клиническая офтальмология. – 2003. – Т. 4, №1. – С. 3-7.
16. Бровкина А. Ф. Органосохранное лечение внутриглазных опухолей (тенденции развития) / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 22-25.
17. Бровкина А. Ф. Органосохранное лечение увеальных меланом : достижения, дискуссионные вопросы / А. Ф. Бровкина // Офтальмоонкология : 8 съезд офтальмологов России : тез. докл. – М., 2005. – С. 492-493.
18. Бровкина А. Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи : проблемы, дискуссионные вопросы / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 13-15.
19. Бровкина А. Ф. Обоснование органосохранного лечения меланом хориоидеи, показания, противопоказания / А. Ф. Бровкина // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : Международн. симпозиум : сб. науч. тр. – М. – 2007. – С. 195-199.
20. Бровкина А. Ф. Особенности кровоснабжения юкстапапиллярных увеальных меланом / А. Ф. Бровкина, А. Г. Амирян, В. Г. Лелюк // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 122.
21. Бровкина А. Ф. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной

меланомой / А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. Д. Зарубей // Вестн. офтальмологии. – 1998. – Т. 114, № 1. – С. 21-23.

22. Бровкина А. Ф. Опыт лечения опухолей органа зрения узким медицинским протонным пучком / А. Ф. Бровкина, Г. Д. Зарубей // Мед. радіологія. – 1987. – № 8. – С. 61-66.

23. Бровкина А. Ф. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах / А. Ф. Бровкина, Г. Д. Зарубей // Офтальмол. журн. – 1993. – № 1. – С. 1-4.

24. Бровкина А. Ф. Критерии оценки эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения, их профилактика / А. Ф. Бровкина, Г. Д. Зарубей, В. В. Вальский // Вестн. офтальмологии. – 1997. – Т. 113, № 3. – С. 14-16.

25. Бровкина А. Ф. О криоразрушении меланом хориоидеи / А. Ф. Бровкина, Г. Г. Зиангирова, Б. А. Комаров // Вестн. офтальмологии. – 1977. – № 2. – С. 61-63.

26. Бровкина А. Ф. Лучевая терапия хориоидальных меланом / А. Ф. Бровкина, В. В. Кешелава // Вестн. офтальмологии. – 2001. – Т. 117, № 3. – С. 3-5.

27. Бровкина А. Ф. Результаты сочетанной лучевой терапии хориоидальных меланом / А. Ф. Бровкина, В. В. Кешелава // Вестн. офтальмологии. – 2001. – № 3. – С. 3-4.

28. Бровкина А. Ф. Отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии увеальных меланом / А. Ф. Бровкина, В. В. Кешелава, В. О. Баласанян // Клинич. офтальмология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 32-34.

29. Булгакова Е. С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / Е. С. Булгакова. – М., 2005. – 26 с.

30. Бухтиярова Н. В. Транспупиллярная термотерапия в многокомпонентном органосохраняющем лечении меланомы хориоидеи : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / Н. В. Бухтиярова. – Челябинск, 2006. – 22 с.

31. Бююль А. SPSS : Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей : пер. с нем. /

А. Бююль, П. Цёфель. – СПб. : ООО «ДиаСофтЮП», – 2005. – 608 с. – ISBN 5-93772-132-2.

32. Важенина Д. А. Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований органа зрения в крупном промышленном городе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / Д. А. Важенина. – Челябинск, 2006. – 22 с.

33. Ваничкин А. А. Методические рекомендации. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека / А. А. Ваничкин, Н. Н. Бушуева, Т. В. Дегтяренко, Н. И. Усов. – Одесса, 1990. – 22 с.

34. Величко Л. Н. Иммунологические эффекты интерферона / Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. – 1997. – № 6. – С. 449-452.

35. Величко Л. М. Імунокорекція $\alpha 2\beta$ -інтерфероном — важливий компонент лікування хворих з увеальною меланомою / Л. М. Величко, В. В. Віт, А. П. Малецький, О. І. Драгомірецька // Онкологія. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 64-67.

36. Величко Л. М. Імунокорекція $\alpha 2\beta$ -інтерфероном — елемент оптимізації лікування хворих на увеальну меланому : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.07 / Л. М. Величко. – К., 2000. – 19 с.

37. Величко Л. Н. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой с различной эффективностью органосохраняющего лечения / Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. – 2013. – № 5. – С. 9-13.

38. Величко Л. М. 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. 14.01.18 / Л. М. Величко. – Одеса, 2018. – 32 с.

39. Вит В. В. Прогностическое значение морфологических признаков иммунного ответа при увеальных меланомах различного клеточного типа / В. В. Вит // Архив патологии. – 1983. – № 7. – С. 25-30.

40. Вит В. В. Патологическая анатомия и лечебный патоморфоз пигментных новообразований увеального тракта глаза человека : дис. на соискание ученой

- степени д-ра мед. наук : 14.00.15 / Вит Валерий Викторович. – Одесса, 1986. – 406 с.
41. Вит В. В. Лучевой патоморфоз злокачественных меланом увеального тракта глаза человека / В. В. Вит // Офтальмол. журн. – 1989. – № 6. – С. 321-325.
42. Вит В. В. Опухолевая патология органа зрения / В. В. Вит – Одесса : Астропринт. – Т. 1. – 2009. – 616 с. – ISBN 978-966-190-216-8.
43. Віт В. В. Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-дазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії / В. В. Віт, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Архів офтальмології України. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 17-21.
44. Віт В. В. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після діод-дазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії за розробленою методикою / В. В. Віт, Н. І. Молчанюк, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 6. – С. 56-62.
45. Возможности транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как органо-и функционально-сохранного метода лечения увеальных меланом малых размеров / Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов, А. А. Яровой [и др.] // Актуальные проблемы офтальмоонкологии : тез. докл. юбилейн. симпоз. ГУ НИИ Глазных болезней РАМН. – М., 2003. – С. 86-87.
46. Волков В. В. Лазерное лечение внутриглазной меланомы / В. В. Волков // Рус. мед. жур. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 3-7.
47. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова, под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самолова. – М. : Практика, 1999. – 459 с. – ISBN 5-8916-009-4.
48. Глузман Д. Ф. Антигены клеток опухолей как маркеры у онкологических больных / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко // Вопросы онкологии. – 1981. – № 6. – С. 22-26.
49. Глузман Д. Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Скляренко, В. А. Надгорная, И. А. Крячок. – К. : Морион, 2003. – 155 с.
50. Глузман Д. Ф. Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных

экссудатов / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко, Г. В. Писнячевская. – К. : Наукова думка, 1993. – 105 с.

51. Глузман Д. Ф. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко; Нац. акад. наук Украины, Ин-т эксперимент. патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого. – К. : Морион, 1998. – 335 с. – ISBN 966-95355-4-9.

52. Горбунова В. А. Новые рекомендации по оценке эффективности лечения солидных опухолей и принципы работы по «качественной клинической практике» (GCP) 2001 / В. А. Горбунова // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 718-721.

53. Гришина Е. Е. Анализ офтальмоонкологической патологии у взрослого населения Москвы по данным МОКБ / Е. Е. Гришина, О. Ф. Федотова, В. М. Житенев // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : тез. докл. науч.-практич. конф. – М., 1998. – С. 23-24.

54. Гришина Е. Е. Хориоидальные невусы : особенности течения и вероятность озлокачествления : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / Е. Е. Гришина. – М., 1992. – 29 с.

55. Гублер Е. В. Вычислительные методы диагностики / Гублер Е. В. – Л. : Медицина, Ленинградское отделение, 1987. – 97 с.

56. Гусев Г. А. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении злокачественных опухолей органа зрения : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / Г. А. Гусев. – М., 1992. – 26 с.

57. Дегтяренко Т. В. Методические рекомендации. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса / Т. В. Дегтяренко, Н. Н. Бушуева, Н. И. Усов. – Одесса, 1999. – 24 с.

58. Емельянова И. Б. Оценка гемодинамических изменений сосудистого русла меланомы хориоидеи под влиянием лазерной транспупиллярной термотерапии / И. Б. Емельянова // Матеріали ІХ симпозиума с міжнародн. участ. – М., 2006. – С. 26-27.

59. Зарубей Г. Д. Лучевой патоморфоз в увеальных меланомах после

протонотерапии / Г. Д. Зарубей, А. В. Каплина // Избранные вопросы офтальмологии : тез. межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию Самарской офтальмол. больницы им. Т. И. Ерошевского. – Самара, 1994. – С. 48-49.

60. Зиангирова Г. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза / Г. Г. Зиангирова, В. Г. Лихванцева. – М. : Последнее слово, 2003. – 454 с. – ISBN 5-89518-009-4.

61. Значение прогностических факторов увеальной меланомы при различных методах лечения / Л. С. Терентьева, В. В. Вит, С. И. Полякова [и др.] // VIII съезд офтальмологов России : тез. докл. – М., 2005. – С. 515.

62. Измайлов А. С. Обоснование лечебного применения в офтальмологии полупроводникового (0,8 мкм) минилазера : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / А. С. Измайлов. – М., 1993. – 26 с.

63. Иойлев Э. Н. Анализ злокачественных опухолей глазного яблока / Э. Н. Иойлев, И. А. Фрадкина // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : тез. докл. – М., 1998. – С. 28-31.

64. Козлов В. К. Иммуноterapia рекомбинантными цитокинами в лечении онкологических больных / В. К. Козлов, О. Е. Молчанов, Г. М. Жаринов. – Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – М. : изд-во регионального отделения РАЕН. – 2002. – Т. 3. – С. 263-279.

65. Козлов И. Г. Рецепторы контактного взаимодействия / И. Г. Козлов, Н. К. Горлина, А. Н. Чередеева // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 14-26.

66. Либман Е. С. К проблеме оценки качества жизни лиц со злокачественными новообразованиями органа зрения / Е. С. Либман, М. Р. Гальперин, Е. Е. Гришина, Н. Ю. Сенкевич // Достижения и перспективы офтальмоонкологии : Юбилейн. научно-практ. конф. : Сб. тр. – М., 2001. – С. 13-15.

67. Лернер М. Ю. Эпидемиологические аспекты увеальной меланомы при первичной множественности опухолевых поражений / М. Ю. Лернер, Е. Е. Гришина, О. Ф. Федотова // Офтальмоонкология : достижения и перспективы : юбилейная конф. отдела онкологии и радиологии института им. Гельмгольца : тез. докл. – М., 2001. – С. 12-13.

68. Либман Е. С. Отдаленные результаты лечения увеальных меланом.

Сравнительная оценка энуклеации и органосохранных методов лечения / Е. С. Либман, А. Ф. Бровкина, А. В. Безруков // Офтальмол. журн. – 1989. – № 6. – С. 336-338.

69. Линник Л. Ф. Система органосохранного лечения при новообразованиях сосудистого тракта / Л. Ф. Линник // Седьмой съезд офтальмологов России : тез. докл. Часть 2. – М., 2000. – С. 113-114.

70. Линник Л. Ф. Методика комбинированного лечения меланомы хориоидеи брахитерапией и лазерной термотерапией / Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов, Т. С. Семикова, А. А. Яровой // Достижения и перспективы офтальмоонкологии : сб. тр. юбилейной науч.-практ. конф. – М., 2001. – С. 122-124.

71. Линник Л. Ф. Транспупиллярная лазерная термотерапия опухолей хориоидеи / Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов, А. А. Яровой, Т. С. Семикова // Седьмой съезд офтальмологов России. – М., 2000. – С. 114.

72. Линник Л. Ф. Лазерная транспупиллярная термотерапия меланом хориоидеи / Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов, А. А. Яровой, Т. С. Семикова // Офтальмохирургия. – 2002. – № 3. – С. 45-50.

73. Лихванцева В. Г. Интерферон-гамма у пациентов с увеальной меланомой / В. Г. Лихванцева, О. С. Слепова, А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 2000. – Т. 116, № 1. – С. 26-28.

74. Лихванцева В. Г. Современные направления развития проблемы оптимизации эффективности лечения внутриглазных опухолей / В. Г. Лихванцева // Офтальмоонкология : достижения и перспективы : юбилейная конф. отдела онкологии и радиологии института им. Гельмгольца : тез. докл. – М., 2001. – С. 63-72.

75. Лихванцева В. Г. Роль цитокинов в патогенезе, прогнозе и лечении увеальной меланомы : дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : 14.00.08 / Лихванцева Вера Геннадьевна – М., 2001. – 475 с.

76. Лихванцева В. Г. Перспективы развития терапии увеальной меланомы с позиции современных концептуальных представлений ее канцерогенеза / В. Г. Лихванцева // Вестн. офтальмологии. – 2002. – Т. 118, № 1. – С. 32-35.

77. Мазунин И. Ю. Новые методы лечения заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки с использованием субпороговой мощности диодного инфракрасного лазерного излучения / И. Ю. Мазунин // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 1. – С. 49-53.

78. Малецкий А. П. Особенности иммунного статуса больных с увеальной меланомой в процессе проведения органосохранного лечения / А. П. Малецкий, В. В. Вит, А. А. Ванечкин // Офтальмол. журн. – 1989. – № 6. – С. 341-346.

79. Малецкий А. П. Изменение иммунореактивности у больных с увеальной меланомой в процессе органосохранного лечения по данным рост-модифицирующих свойств сыворотки крови / А. П. Малецкий, А. Л. Воронкова, Г. Б. Гаврина // Офтальмол. журн. – 1997. – № 1. – С. 34-38.

80. Малецкий А. П. Эффективность сочетанного применения интерферонотерапии и фотокоагуляции опухоли у больных с увеальной меланомой / А. П. Малецкий // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 212-213.

81. Малецький А. П. Ефективність органозберігаючого лікування хворих увеальною меланомою залежно від клініко-морфологічних характеристик пухлини та протипухлинної резистентності організму : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : 14.01.18 «Очні хвороби» / А. П. Малецький. – Одеса, 2001. – 32 с.

82. Малые меланомы хориоидеи : особенности клиники и выбора метода лечения. Обзор литературы / А. А. Яровой, Л. Ф. Линник, Т. С. Семикова [и др.] // Новое в офтальмологии. – 2004. – № 2. – С. 28-37.

83. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Д. Бростофф, Д. Б. Ройт. – М. : Логосфера. – 2007. – 568 с. – ISBN 978-5-98657-010-5.

84. Магарамов Д. А. Место световой коагуляции в лечении опухолей хориоидеи / Д. А. Магарамов, Л. И. Зинченко / Всесоюзн. съезд офтальмологов, 5-й : тез. докл. — М., 1979. Т. 3. - С. 203-209.

85. Молекулярная диагностика опухолей / С. П. Осинский, Д. Ф. Глузман, Й. Клифф [и др.] ; под ред. В. Ф. Чехуна. – К. : ДИА, 2007. – 246 с. – ISBN 978-966-8311-32-1.

86. Мальковская Е. Е. Информативная ценность клинических признаков и факторы риска меланомы хориоидеи : дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : 14.00.15 / Мальковская Елена Евгеньевна – М., 1987. – 225 с.

87. Молчанов О. Е. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии / О. Е. Молчанов, М. И. Карелин, Г. М. Жиринов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 38-47.

88. Нифонтова Т. П. Кожная реакция замедленной гиперчувствительности на 2-4-динитрохлорбензол у больных меланобластомой сосудистого тракта / Т. П. Нифонтова // Офтальмол. журн. – 1981. – № 6. – С. 93-97.

89. Новиков В. И. Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях / В. И. Новиков, В. И. Карандашов, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина. – 2002. – 160 с.

90. Особенности томографической картины невусов хориоидеи / Е. Б. Мякошина, С. В. Саакян, Н. Н. Юровская // Актуальные проблемы офтальмологии : Первая Всерос. научн. конф. молодых ученых : тез. докл. – М., 2007. – С. 344-345.

91. Офтальмоонкология / А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев [и др.] // под ред. А. Ф. Бровкиной. – М. : Медицина. – 2002. – 424 с.

92. Панова И. Е. Осложнения транспупиллярной термотерапии в лечении увеальной меланомы / И. Е. Панова, Н. В. Бухтиярова // Вестн. ОГУ. – 2004. – № 12. – С. 245-246.

93. Панова И. Е. Транспупиллярная термотерапия в органосохранном лечении увеальной меланомы / И. Е. Панова, Н. В. Бухтиярова, И. Н. Ефименко // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4. – С. 32-36.

94. Патент України на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁» / Н. В. Пасечнікова, В. О. Науменко, С. І. Полякова, І. В. Цуканова; заявник і патентовласник ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – №U201504836; заявл. 18.05.2015; опубл. 25.11.2015; Бюл. № 22. – С. 3.

95. Плетнев С. Д. Лазеры в клинической медицине / Плетнев С. Д. // Руководство для врачей. – М. : Медицина. – 1996. – 432 с.

96. Полякова С. И. Состояние естественной противоопухолевой резистентности организма больных увеальной меланомой малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 1. – С. 27-30.

97. Полякова С. И. Состояние иммунной системы организма у больных меланомой хориоидеи малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Филатовские чтения – 2016 : науч.-практ. конф. с международн. участ., посвященная 80-летию со дня основания Института ГБ и ТТ им. В. П. Филатова и XIV конгресс офтальмологов сообщества стран Причерноморья, 19-20 мая 2016 г. : материалы. – Одесса, 2016. – С. 160.

98. Полякова С. И. Сравнительная оценка уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров и у здоровых лиц / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25-28.

99. Полякова С. И. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Филатовские чтения – 2017 : науч.-практ. конф. офтальмологов с международн. участием, 25-26 мая 2017 г. : материалы. – Одесса, 2017. – С. 168-169.

100. Пятилетняя выживаемость при увеальной меланоме / С. В. Саакян, А. Ю. Цыганова, А. Г. Амирян и др. // Евразийский онкологич. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 121-125.

101. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М. : Бином, 2006. – 319 с. – ISBN 5-03-003744-6.

102. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М., Медиа Сфера, 2002. – 312 с. – ISBN 5-89084-013-4.

103. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии / А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2003.

– № 2. – С. 26-28.

104. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – С. 376-392.

105. Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой / А. Ю. Цыганков, С. В. Саакян, А. Г. Амирян, Н. В. Складорова, Д. В. Залетаев // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 39, спецвып. «Меланома». – С. 52-59.

106. Саакян С. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой / С. В. Саакян, Т. В. Ширина // Опухоли головы и шеи. — 2012. – № 2. – С. 53-56.

107. Саакян С. В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных увеальной меланомой / С. В. Саакян, О. Г. Пантелеева, Т. В. Ширина // Российск. офтальмол. журн. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 55-59.

108. Саакян С. В. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации / С. В. Саакян, О. Г. Пантелеева, Т. В. Ширина // Российск. офтальмол. журн. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 67-70.

109. Салех Раїф А. Л. Підвищення ефективності різних видів органозберігаючого лікування хворих на увеальну меланому на основі врахування прогностичного значення клініко-морфологічних ознак і показників виживання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.18 / Раїф Абдул-Латіф Салех. – Одеса, 2003. – 17 с.

110. Семенова Л. Е. Клинико-эпидемиологические аспекты, комплексное лечение увеальной меланомы : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.08 / Л. Е. Семенова. – Челябинск, 2002. – 24 с.

111. Семикова Т. С. Эффективность комбинированного лечения меланом сосудистой оболочки глаза / Т. С. Семикова, А. А. Яровой // VII съезд офтальмологов России : тез. докл. Часть 2. – М., 2000. – С. 124.

112. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей / О. Е. Молчанов, И. А. Попова, В. К. Козлов, М. И. Карелин // СПб. : изд-во СПбГУ, 2001. – 88 с. – ISBN 5-288-02962-8.

113. Сравнительная оценка методов брахитерапии и диод-лазерной транспупиллярной термотерапии при лечении меланом хориоидеи малых размеров / Л. Ф. Линник, А. А. Яровой, Д. А. Магарамов [и др.] // Офтальмохирургия. – 2004. – № 2. – С. 64-70.

114. Терентьева Л. С. Зависимость радиочувствительности увеальных меланом от параметров опухоли и условий облучения / Л. С. Терентьева, В. А. Котова, В. В. Шамбра // Офтальмол. журн. – 1993. – № 1. – С. 5-7.

115. Терентьева Л. С. Отдаленные результаты комбинированного органосохранного лечения увеальных меланом / Л. С. Терентьева, В. В. Вит, В. В. Шамбра // Офтальмол. журн. – 1995. – № 5 – 6. – С. 294-297.

116. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия : возможности в лечении малых меланом хориоидеи / А. А. Яровой, Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 77-81.

117. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом / Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов, А. А. Яровой [и др.] // Офтальмохирургия. – 2003. – № 4. – С. 17-24.

118. Ушенина Л. А. Оптимизация лазерного лечения начальных стадий меланомы хориоидеи : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук, специальность 14.00.08 / Ушенина Людмила Александровна – Челябинск, 2008. – 114 с.

119. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Дж. О'Ким, Ч. У. Мьюллер, У. Р. Клекка и др. : пер. с англ. : под ред. И. С. Енюкова. – М. : Финансы и статистика, 1989. – С. 113-124.

120. Цуканова И. В. Клиническая характеристика больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 5. – С. 35-40.

121. Цуканова И. В. Эффективность разработанной методики транспупиллярной термотерапии в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // XIV съезд офтальмологов Украины, 23-

25 мая 2018 г. : материалы. – Одесса, 2018. – С. 203-204.

122. Цуканова И. В. Отдаленные результаты лечения меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров по разработанной методике транспупиллярной термотерапии / И. В. Цуканова // Всеукраїнська наук.-практ. конф. офтальмологів, присвячена 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України Вінниця, Україна, 12-13 вересня 2018 р. : матеріали. – С. 155-157.

123. Цуканова І. В. Ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, В. О. Науменко, Н. В. Пасечнікова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 3. – С. 36-40.

124. Цуканова И. В. Динамика иммунологических показателей у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров после проведения диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии по разработанной методике / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 28-32.

125. Цуканова І. В. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів після транспупілярної термотерапії / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, Л. М. Величко, О. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 5. – С. 27-29.

126. Цуканова И. В. Зависимость эффективности транспупиллярной диод-лазерной (810 нм) термотерапии по разработанной методике от клинических характеристик меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, В. А. Науменко, Н. В. Пасечникова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 290-301.

127. Цуканова И. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Філатовські читання – 2019 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, 23-24 травня 2019 : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 172-173.

128. Цуканова И. В. 15-летний опыт применения транспупиллярной термотерапии по разработанной методике в лечении меланом хориоидеи стадии T₁

малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Актуальні питання офтальмології : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 9-10 жовтня 2019 р. : матеріали. – Івано-Франківськ, 2019. – С. 100-101.

129. Цуканова И. В. Прогноз локального результата лечения меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-36.

130. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении меланомы хориоидеи / И. Е. Панова, Н. В. Бухтиярова, Л. Е. Семенова [и др.] // VIII съезд офтальмологов России : тез. докл. – М., 2005. – С. 509-510.

131. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург, 2002. – 215 с.

132. Aaberg T. M. Jr. Long term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma / T. M. Jr. Aaberg, C S. Bergstrom, Z. J. Hickner // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 22. – P. 741-746.

133. Abeloff M. D. Cigna health care coverage position. Transpupillary thermal therapy (TTT) for choroidal tumors and macular degeneration / M. D. Abeloff // Clinical oncology. New York : Churchill Livingstone. – 2000. – P. 1346.

134. Amelanotic choroidal nevus and melanoma : cytology, tumor size and pigmentation as prognostic indicators / D. S. Lee, S. F. Anderson, E. M. Perez [et al.] // Optom. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 78, № 7. – P. 483-491.

135. Anand S. Visual outcome following plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanomas close to the macula / S. Anand // XI International congress of ocular oncology : programme and abstract book. – Hyderabad, India. – 2004. – P. 99.

136. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta – analysis of 5 – year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988 / M. Diener-West, B. S. Hawkins, J. A. Markowitz [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 110. – P. 245-

250.

137. Augsburger J. J. Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanoma / J. J. Augsburger, T. R. Vrabec // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 1382-1386.

138. Augsburger J. J. Planned combined I-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope lasertherapy for choroidal malignant melanoma / J. J. Augsburger, D. Muller, M. Kleinedam // *Ophthalmic. Surgery.* – 1993. – Vol. 24, № 2. – P. 76-84.

139. Augsburger J. J. Visual function following enucleation or episcleral plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma / J. J. Augsburger, S. D. Goel. // *Arch. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 112, № 6. – P. 786-789.

140. Augsburger J. J. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes / J. J. Augsburger // *Trans Am Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 105. – P. 54-60.

141. Barr C. C. Small melanomas of choroid / C. C. Barr, J. O Sipperley, D. N. Nickolson // *Arch. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 96. – P. 1580-1582.

142. Browning D. J. Retinal tear and detachment after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / D. J. Browning, A. N. Antoszyk // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, № 5. – P. 729-730.

143. Char D. H. Laser and proton radiation to reduce uveal melanoma-associated exudative retinal detachments / D. H. Char, T. L. Phillips // *Trans Am Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 53-58.

144. Clinical and histopathological characteristics of uveal melanoma in Asian indians: a study of 117 patients / J. Biswas, S. Kabra, K. Subramanian [et al.] // *XI International congress of ocular oncology : programme and abstract book.* – Hyderabad, India. – 2004. – P. 99.

145. Clinical features of uveal metastases in Korean patients / J. Lee, S. Lee, J. Sohn [et al.] // *Retina.* – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 491-494.

146. Clinicopathologic findings in choroidal melanoma after failed choroidal melanoma / R. A. Zaldivar, T. M. Aaberg, P. Jr. Sternberg [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, № 5. – P. 657-663.

147. Choroidal angiographic patterns following transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas / E. Midena, V. de Belvis, S. Zaltron [et al.] // Xth International congress of ocular oncology : Final programme and abstract book. – Amsterdam, the Netherlands. – 2001. – P. 178.

148. Choroidal nevi associated with serous macular detachment / N. Duquesne, Z. Hajji, B. Jean – Louis [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 25, № 4. – P. 393-398.

149. Choroidal vascular patterns after transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma / E. Midena, V. de Belvis, S. Zaltron [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. (ARVO Abstract). – 2001. – Vol. 42, № 4. – P. 444. – Abstract nr 2394.

150. Cohen V. M. Choroidal neovascularization induced by transcleral microdiathermy for localization of a juxtapapillary choroidal melanoma / V. M. Cohen, J. L. Hungerford // Ophthalmic Surg Lasers Imaging. – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 410-412.

151. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic lesions / C. L. Shields, J. Cater, J. A. Shields [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 360-364.

152. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma : tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients / C. L. Shields, J. Cater, J. A. Shields [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, № 7. – P. 933-940.

153. Complications after proton beam radiotherapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases / M. C. Kincaid, R. Folberg, E. Torczynski [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 95. – P. 982-991.

154. Conservative treatment of choroidal melanoma using iodine-125 brachytherapy, technique and preliminary analysis of 78 patients / P. Quetin, L. Meyer, C. Schumacher [et al.] // Cancer. Radiother. – 2001. – Vol. 5, № 6. – P. 737-742.

155. Conway R. M. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy / R. M. Conway, A. M. Poothullil, I. K. Daftari // Arch Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 838-843.

156. Currie Z. I. Retinal vascular changes associated with transpupillary

thermotherapy for choroidal melanomas / Z. I. Currie, I. G. Rennie, J. F. Talbot // *Retina*. – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 620-626.

157. Damato B. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. An audit of 1632 patients / B. Damato, K. Lecuona // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111, № 5. – P. 997-983.

158. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma / B. Damato // *Clin experiment Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 32, № 6. – P. 639-647.

159. Damato B. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification / B. Damato, J. A. Dopierala, S. E. Coupland // *Clin. Cancer res*. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 6083-6092.

160. Damato B. Personalized treatment of uveal melanoma / B. Damato, H. Heimann // *Eye (Lond)*. – E-Pub ahead of print 23 November 2012. – 2012. – doi: 10 / 1038 / Eye. 2012. 242.

161. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton lecture / B. Damato // *Eye (lond)*. – 2012. – Vol. 26, № 9. – P.1157-1172.

162. De Potter P. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for treatment for choroidal melanoma / P. De Potter, J. Jamart // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110, № 2. – P. 406-414.

163. De Potter P. Choroidal melanoma: current therapeutic approaches / P. De Potter // *J. Fr. Ophtalmol*. – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 203-211.

164. De Potter P. Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroidal melanoma / P. De Potter, L. Levecq // *J. Fr. Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 24, № 9. – P. 937-943.

165. De Potter P. Treatment of intraocular melanoma : new concepts. Article in French / P. De Potter // *Bull men Acad R Med Belg*. – 2003. – Vol. 158, № 1 – 2. – P. 103-111.

166. Desjardins L. Prognostic factor for malignant uveal melanoma. Retrospective study on 2,241 patients and recent contribution of monosomy-3 research / L. Desjardins, C. Levy-Gabriel // *J. Fr. Ophtalmol*. – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 741-749.

167. Desjardins L. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary

thermotherapy for large uveal melanomas : a randomized study of 151 patients / L. Desjardins // *Ophthalmic res.* – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 255-260.

168. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma / Collaborative Ocular Melanoma Study group // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 1639-1643.

169. Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocyte choroidal tumors in nevus versus melanoma category / J. J. Augsburger, Z. M. Correa, S. Schneider [et al.] // *Trans. Am. Ophthalmol. soc.* – 2002. – Vol. 100. – P. 225-232.

170. Diaz C. E. Clinicopathologic findings in recurrent choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy / C. E. Diaz, A. Capone, H. E. Grossniklaus // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, № 8. – P. 1419-1424.

171. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in beta - irradiation of posterior choroidal melanomas with Ru-106 plaques? / R. M. Herman, O. Pradier, K. Lauritzen [et al.] // *Int. J. radiat. Oncol. biol. phys.* – 2002. – Vol. 52, № 5. – P. 1360-1366.

172. Donaldson M. J. Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy / M. J. Donaldson, L. Lim, C. F. Harper // *Clin. experiment Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 548-549.

173. Effect of hyperthermia on experimental choroidal melanoma / S. E. Burgees, S. Chang, P. Svitra [et al.] // *Br. J. of Ophthalmology.* – 1985. – Vol. 69. – P. 854-860.

174. Effects of transpupillary thermotherapy on immunological parameters and apoptosis in a case of primary uveal melanoma / L. R. Schurmans, J. D. Blom, I. De Waard Siebinga [et al.] // *Melanoma Res.* – 1999. – Vol. 9, № 3. – P. 297-302.

175. Egan K. Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma / K. Egan, L. Ryan, E. Gragoudas // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116, № 3. – P. 366-370.

176. Endoresection of choroidal melanoma / B. Damato, C. Groenewald, J. McGalliard [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82, № 3. – P. 213-218.

177. Enucleation following transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma : clinicopathologic correlations / A. D. Singh, R. S. Jr. Eagle, C. L. Shields [et al.] // *Arch*

Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121. – P. 3397-4000.

178. Epidemiologic profile of uveal melanoma patients in Spain / M. A. Saornil, J. L. Ordonez, A. Almaraz [et al.] // Xth International congress of ocular oncology : final programme and abstract book. – Amsterdam, the Netherlands. – 2001. – P. 293.

179. Estimating prognosis for survival treatment of choroidal melanoma / B. Damato, A. Eleuteri, A. F. Taktak [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2011. – Vol. 30. – P. 285-295.

180. Extended follow-up of small melanocytic choroidal tumors treated with transpupillary thermotherapy / P. H. Win, M. R. Dennis, B. Helmut [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 503-506.

181. Failure of transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma : two cases with histopathological correlation / P. T. Finger, A. S. Lipka, J. L. Lipkowitz [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84. – P. 1075-1076.

182. Finger P. T. Radiation therapy for choroidal melanoma / P. T. Finger // Survey of Ophthalmol. – 1997. – Vol. 42 – 43. – P. 215-232.

183. Finger P. T. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma : results of 7-years study / P. T. Finger, A. Berson, A. Szechter // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106, № 3. – P. 606-613.

184. Finger P. T. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma : an 11-year study / P. T. Finger, A. Berson, A. Szechter // International journal of radiation Oncology, Biology, Physics. – 2002. – Vol. 54, № 5. – P.1438-1446.

185. Five year follow-up of 50 patients with choroidal melanoma after combined treatment with brachytherapy and transpupillary thermotherapy / Y. M. Bartlema, J. E. E. Keunen, J. A. Oosterhuis [et al.] // Xth International congress of ocular Oncology : final programme and abstract book. – Amsterdam, the Netherlands. – 2001. – P. 176.

186. Forte R. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas / R. Forte, G. Cennamo // J. Fr. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 279-281.

187. Foss A. J. E. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma / A. J. E. Foss, I. Whelehan, J. L. Hungerford // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81, № 9. – P. 748-754.

188. Fusting B. H. Transpupillary thermotherapy of malignant choroidal melanoma – follow up after 15 months / B. H. Fusting, M. Feucht, G. Richard // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – ARVO E. – 2003. – Vol. 44. – Abstract 4974.

189. Fusting B. H. Long-term follow up of 50 patients treated with transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma / B. H. Fusting, M. Feucht, G. Richard // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – ARVO E. – 2004. – Vol. 45. – Abstract 4630.

190. Godfrey D. G. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma / D. G. Godfrey, R. G. Waldron, A. Capone // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 128. – P. 88-93.

191. Graell X. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival / X. Graell, J. M. Caminal // *Arch SOC ESP Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 343-348.

192. Gragoudas E. S. Uveal melanoma : a rare malignancy / E. S. Gragoudas, K. M. Egan // *Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 107, № 8. – P. 1441-1442.

193. Gunduz K. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement / K. Gunduz, C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 127, № 5. – P. 579-589.

194. Hadden P. W. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma / P. W. Hadden, P. S. Hiscott, B. E. Damato // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111, № 1. – P. 154-160.

195. Hadden P. W. Uveal melanoma: the good and the bad / P. W. Hadden // *Clinical and experimental Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 36. – P. 203.

196. Harbour J. W. Rate of resolution of exudative retinal detachment after plaque radiotherapy for uveal melanoma / J. W. Harbour, S. Ahmad, M. Ei-Bash // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, № 11. – P. 1463-1469.

197. High-dose 106-Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinic-pathologic study / L. M. Heindli, M. Lotter, V. Strand [et al.] // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 104, № 2. – P. 149-157.

198. Humary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytic lesions / S. Turcotte, D. Bergeron, A. P. Rousseau [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.* – Oct.,

2014. – Vol. 49 (5). – P. 464-467.

199. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma / J. Overgaard, D. Gonzalez, M. C. C. H. Hulshof [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 1996. – Vol. 12. – P. 3-20.

200. Hystopathological findings in large uveal melanomas after brachytherapy with iodine-125 ophthalmic plaques / H. Schilling, N. Bornfeld, W. Freidrichs [et al.] // *Ger. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 3. – P. 232-238.

201. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy / J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis, D. De Wolff-Rouendaal [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – P. 234-239.

202. Ibarra M. S. Retinal temperature increase during transpupillary thermotherapy : effects of pigmentation, subretinal blood, and choroidal blood flow / M. S. Ibarra, J. Hsu, N. Mirza // *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* – 2004. – Vol. 45, № 10. – P. 3678-3682.

203. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy menagment of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival / P. De Potter, C. L. Shields, J. A. Shields [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – P. 109-114.

204. Indocyanine green augmented transpupillary thermotherapy in the management of choroidal metastasis from breast carcinoma / P. Puri, M. Gupta, P. A. Rundle [et al.] // *Eye*. – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 515-518.

205. Inaged mice, outgrowth of intraocular melanoma depends on proangiogenic M2-type macrophages / L. V. Ly, A. Baghat, M. Versluis [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – V. 185. – P. 4381-3488.

206. Infiltrative T-regulatory cells in enucleated uveal melanomas / E. Lagouros, D. Salomao, E. Thorland [et al.] // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2009. – Vol. 107. – P. 223-228.

207. Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration / L. V. Ly, I. H. Bronkhorst, E. Van Beelen [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 5445-5451.

208. Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma / L. Lumbroso, L. Desjardins, C. Levy [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85, № 11.

– P. 1305-1308.

209. Iodine-125 plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control / J. M. Quivey, J. J. Augsburger, L. Snelling [et al.] // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77. – P. 2356-2362.

210. Izola V. Transpupillary retinopexy of chorioretinal lesions predisposing to retinal detachment with the use of diode (810 nm) microlaser / V. Izola, G. Spinelli, W. Misefari // *Retina*. – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 453-459.

211. Journee-de Korver J. G. Hyperthermia by infrared irradiation. Experimental findings in animal and human melanomas / J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis // *Scientific Paper SP65*. – XXVIIth ICO. – Toronto, Canada. – June, 1994.

212. Journee-de Korver J. G. Infrared thermotherapy : from laboratory to clinic / J. G. Journee-de Korver, E. Midea, A. D. Singh // *Ophthalmol Clin North Am*. – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 99-110.

213. Journee-de Korver J. G. Light and electron microscopic findings on experimental melanomas after hyperthermia at 50°C / J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis, G. F. G. M. Vrensen // *Melanoma Res*. – 1995. – Vol. 5. – P. 393-402.

214. Journee-de Korver J. G. Thermotherapy in the management of choroidal melanoma / J. G. Journee-de Korver, J. E. Keunen // *Prog Retin Eye Res*. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 303-317.

215. Journee-de Korver J. G. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas / J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis, H. M. Kakebeeke-Kemme [et al.] // *Arch. Ophthalmol*. – 1995. – Vol. 113. – P. 315-321.

216. Kaiserman I. Forecasting the prognosis of uveal melanoma using an artificial neural network / I. Kaiserman // *XI International congress of ocular oncology : programme and abstract book*. – Hyderabad, India. – 2004. – P. 65.

217. Keunen J. E. E. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy : a dilemma / J. E. E. Keunen, J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis // *Br. J. Ophthalmol*. – 1999. – Vol. 83. – P. 1212-1213.

218. Kiratli H. Intravitreal pigment dispersion as a complication of transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma / H. Kiratli, S. Bilgic, P. Cal // *Retina*. – 2000. –

Vol. 20, № 4. – P. 408-409.

219. Kiratli H. Calcification in choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy / H. Kiratli, S. Bilgic // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 132. – P. 939-941.

220. Kiratli H. Subretinal pigment dispersion following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / H. Kiratli, S. Bilgic // *Acta. Ophthalmol. Scand.* – 2002. – Vol. 80, № 4. – P. 401-404.

221. Kiratli H. Choriovitreous neovascularization following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / H. Kiratli, S. Bilgic // *Eye.* – 2003. – Vol. 17. – P. 437-439.

222. Kiratli H. Peripheral subretinal pigment accumulation following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / H. Kiratli, S. Bilgic // *Ophthalmic surg lasers imaging.* – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 60-62.

223. Kociecki J. Results of treatment of intraocular malignant melanoma with diode laser transpupillary thermotherapy / J. Kociecki, K. Pecold, A. Wieckowska // *Abstract. Xth International congress of ocular oncology : final programme and abstract book.* – Amsterdam, the Netherlands. – June 17-20, 2001. – P. 301.

224. Kreusel K. M. Regression of large melanoma after combined plaque therapy and transpupillary thermotherapy / K. M. Kreusel // *Abstract. Xth International congress of ocular Oncology : final programme and abstract book.* – Amsterdam, the Netherlands. — June 17-20, 2001. – P. 175.

225. Landau I. Transpupillary thermotherapy as adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma / I. Landau, S. Seregard // *Abstract. Xth International congress of ocular Oncology.* – Amsterdam, the Netherlands. – June 17-20, 2001.

226. Langmann G. Diode laser thermotherapy in uveal melanomas / G. Langmann, K. Milliner, J. Faulborn // *Abstract. International symposium on Ocular tumors.* – Jerusalem. – April 6-10, 1997.

227. Lanzetta P. Early vascular changes induced by transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization / P. Lanzetta, P. Michieletto, A. Pirracchio // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109, № 6. – P. 1098-1104.

228. Li W. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma / W. Li, E. S. Gragoudas, K. M. Egan // Arch. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121, № 1. – P. 68-72.

229. Limbourg I. Transpupillary thermotherapy for treatment of choroidal melanomas / I. Limbourg, S. Legrain, P. De Potter // Bull. Soc. Beige. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 285. – P. 55-64.

230. Lommatzsch P. K. Long-term follow-up of Ru-106 / Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma / P. K. Lommatzsch, C. Werschnik, E. Schuster // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 238, № 2. – P. 129-137.

231. Macular photocoagulation of human retina with a diode laser a comparative histopathological study / G. D. A. McHugh, J. Marshall, T. J. Ffytche [et al.] // Lasers and light in Ophthalmol. – 1990. – Vol. 3. – P. 11-28.

232. Mason J. O. Intravitreal bevacizumal treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma / J. O. Mason, M. A. Albert // Retina. – 2007. – Vol. 27, № 7. – P. 903-907.

233. Meyer-Schwickerath G. Photocoagulation of choroidal melanomas / G. Meyer-Schwickerath // Doc. Ophthalmol. – 1980. – Vol. 50. – P. 57-61.

234. Midena E. Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / E. Midena, E. Pilotto, V. de Belvis // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110, № 11. – P. 2216-2222.

235. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report № 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study group // Arch. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 115, № 7. – P. 886-893.

236. Noyori K. Clinical trial of a diode laser photocoagulator preliminary report / K. Noyori, S. Noyori, R. Ohki // Lasers and light in Ophthalmol. – 1990. – Vol. 3, № 2. – P. 81-87.

237. Oosterhuis J. A. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma / J. A. Oosterhuis, J. G. Journee-de Korver, J. E. Keunen // Arch. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 116, № 2. – P. 157-162.

238. Optic neuropathy after proton-beam therapy for malignant choroidal melanoma

/ A. Meyer, C. Levy, J. Blonder [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 23, № 6. – P. 543-553.

239. Othvane I. S. Circumscribed choroidal hemangioma managed by transpupillary thermotherapy / I. S. Othvane, C. L. Shields // Arch Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117. – P. 136-137.

240. Pan Y. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas / Y. Pan, K. Diddie, J. I. Lim // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – № 2. – P. 747-750.

241. Paul T. F. Radiation therapy for choroidal melanoma / T. F. Paul // Surv. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 42, № 3. – P. 215-232.

242. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma visual acuity and survival outcome / P. De Potter, C. L. Shields, J. A. Shields [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114. – P. 1357-1365.

243. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extrascleral extension / K. Gunduz, C. Shields, J. Shields [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 130. – P. 97-102.

244. Plaque radiotherapy for uveal melanoma : long - term visual outcome in 1106 consecutive patients / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 1219-1228

245. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or = 8 mm thick) in 354 consecutive patients / C. L. Shields, M. Naseripour, J. Cater [et al.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109, № 10. – P. 1838-1849.

246. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement / K. Gunduz, C. L. Shields, J. A. Shields [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117, № 2. – P. 170-177.

247. Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma / I. Kaiserman, I. Anteby, I. Chowers [et al.] // Br. J. of Ophthalmology. – 2004. – Vol. 88. – P. 892-895.

248. Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects / R. Jones, E. Gore, W. Mieler [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol. 52, № 4. – P. 989-995.

249. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma / M. M. Chojniak, R. Chojniak, L. N. Nishimoto [et al.] // *Graefes arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – Dec., 2011. – Vol. 249 (12). – P. 1859-1865.

250. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases : outcomes and limitations / C. L. Shields, J. A. Shields, N. Peres [et al.] // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 225-234.

251. Primary transpupillary thermotherapy for treatment of small uveal melanomas / M. Spire, L. Kodjikian, M. Sisse-Born Devouassoux [et al.] // *XI International congress of ocular oncology : programme and abstract book.* – Hyderabad, India. – 2004. – P. 73.

252. Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas / K. Coleman, J. P. Baak, P. Van Diest [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 77, № 11. – P. 1-11.

253. Proton irradiation of malignant uveal melanoma. A five year follow-up of patients treated in Uppsala, Sweden / P. Naeser, E. Blomquist, A. Montelius [et al.] // *Ups. J. Med. Sci.* – 1998. – Vol. 103, № 3. – P. 203-211.

254. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma : preservation of the eye and its functionality / M. Fuss, L. N. Loreda, P. A. Blacharski [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 1053-1059.

255. Pure ciliary body or ciliochoroidal melanomas: post brachytherapy or protontherapy prognostic aspects / J. D. Grange, L. Kodjikian, F. Rouberol [et al.] // *Xth International congress of ocular oncology : final programme and abstract book.* – Amsterdam, the Netherlands. – 2001. – P. 282.

256. Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma / L. Lumbroso, C. Levy, C. Plancher [et al.] // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 290-297.

257. Reynoldes E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynoldes // *J. cell biol.* – 1963. – Vol. 17. – P. 208-212.

258. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions / C. L. Shields, J. A. Shield, H. Kiratli [et al.] // *Ophthalmology.* – 1995. – Vol. 102, № 9. – P. 1351-1361.

259. Risk factors for the degeneration of the choroid naevi : a retrospective study of 135 cases / L. Desjardings, L. Lumbroso, C. Levy [et al.] // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 610-616.

260. Risks and benefits of a lowered dose regimen in irradiation therapy of choroidal melanoma : a controlled clinical trial / E. S. Gragoudas, K. M. Egan, J. M. Seddon [et al.] // *International Symposium on Ocular Tumors : Abstracts.* – Jerusalem, 1997. – P. 34.

261. Robertson D. M. Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas / D. M. Robertson, H. Buettner, S. R. Bennett // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 1512-1519.

262. Robertson D. M. Changing concepts in the management of choroidal melanoma / D. M. Robertson // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136, № 1. – P. 161-170.

263. Sakaguchi S. Naturally arising Fox P3-expressing CD4+, CD25+ regulatory T-cells in immunological tolerance to self and non-self / S. Sakaguchi // *Nature immunology.* – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 345-352.

264. Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1066 patients / S. Seregard // *Acta. Ophthalmol. Scand.* – 1999. – Vol. 77, № 4. – P. 414-417.

265. Seregard S. Posterior uveal melanoma. The swedish perspective / S. Seregard // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1996. – Vol. 74, № 4. – P. 315-329.

266. Shields. C. L. Clinical features of small choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields. // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 13, № 3. – P. 135-141.

267. Shields C. L. Intravitreal triamcinolone acetate for acute radiation papillopathy / C. L. Shields, H. Demirci, D. P. Marr // *Retina.* – 2006. – Vol. 26, № 5. – P. 537-544.

268. Shields C. L. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumors / C. L. Shields, J. A. Shields, P. De Potter // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79. – P. 237-245.

269. Shields C. L. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual

outcome in 1106 consecutive patients / C. L. Shields // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 1219-1228.

270. Shields C. L. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases / C. L. Shields, J. A. Shields, N. Peres // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 225-234.

271. Shields C. L. Survey of 520 eyes with uveal metastases / C. L. Shields, J. A. Shields, N. E. Gross // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104, № 8. – P. 1265-1276.

272. Shields C. L. The hunt for the secrets of uveal melanoma / C. L. Shields // Clinical and experimental Ophthalmology. – 2008. – Vol. 36. – P. 277-280.

273. Shields C. L. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields // Curr. Opin. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 197-203.

274. Shields C. L. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Tumor control and visual results in 100 consecutive cases / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 4. – P. 581-605.

275. Small choroidal melanoma with massive extraocular extension: invasion through posterior scleral emissary channels / R. Sambuelli, J. D. Luna, V. E. Reviglio [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 213-218.

276. Specific features of angiogenesis in uveal melanoma / V. Likhvantseva, G. Ziangirova, S. Astakhova [et al.] // XI International congress of ocular oncology : programme and abstract book. – Hyderabad, India. – 2004. – P. 64.

277. Spraul C. W. Malignant transformation of a choroidal nevus 6 years after brachytherapy of a non-contiguous choroidal melanoma – a case report and review of literature / C. W. Spraul, H. C. Gackle, G. K. Lang // Klin. Monatsbl. Augenheikd. – 2001. – Vol. 218, № 9 – P.626-631.

278. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with gamma-knife / A. J. Muller, S. Talies, U. S. Schaller [et al.] // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, № 7. – P. 1381-1387.

279. Stoffelns B. M. Fluorescein and ICG angiography in choroidal melanoma treated with transpupillary thermotherapy (TTT) / B. M. Stoffelns // Abstract. Xth International congress of ocular oncology : final programme and abstract book. –

Amsterdam, the Netherlands. – June 17-20, 2001. – P. 299.

280. Stoffelns B. M. Kinetics of indocyanine green (ICG) and clinical use for enhancement of transpupillary thermotherapy (TTT) in hypopigmented small choroidal melanomas / B. M. Stoffelns // *Klin. Monatsbl. Augenheikd.* – 2004. – Vol. 221, № 5. – P. 374-378.

281. Stoffelns B. M. Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma / B. M. Stoffelns // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2002. – Vol. 80. – P. 25-31.

282. Stoffelns B. M. Retrospective analysis of Ruthenium-106 brachytherapy for small and medium - sized malignant melanoma of the posterior choroids / B. M. Stoffelns, J. Kutzner, T. Jochem // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 2002. – Vol. 219, № 4. – P. 216-220.

283. Stoffelns B. M. Tumor recurrence after transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma / B. M. Stoffelns // *Abstract. Xth International congress of ocular oncology : Final programme and abstract book.* – Amsterdam, the Netherlands. – June 17-20, 2001.

284. Stoffelns B. M. Tumor regression and visual outcome after transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma / B. M. Stoffelns // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 223, № 1. – P. 74-80.

285. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas / S. Nag, J. M. Quivey, J. D. Earle [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 56, № 2. – P. 544-555.

286. The American Joint Committee on Cancer : the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM / S. B. Edge, C. C. Compton // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010, Jun. – Vol. 17, № 6. – P. 1471-1474.

287. The COMS randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma, III : initial mortality findings. COMS Report № 18 / M. Diener-West, J. D. Earle, S. L. Fine [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 7. – P. 969- 982.

288. The COMS randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma // *Arch Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 1684-1693.

289. The histopathological effects of transpupillary thermotherapy in human eyes / B. P. Connolly, C. D. Regillo, R. C. Eagle [et al.] // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 415-420.

290. Transpupillary diode laser hyperthermia histopathology findings of eyes with melanoma and first clinical results / G. Langmann, R. Kleinert, J. Faulbom [et al.] // *Abstract. Retinologische Gesellschaft*. – München. – June, 1996.

291. Transpupillary hyperthermia of malignant choroid melanoma : initial experiences / H. Schneider, K. Fischer, R. F. Fietkau [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 95, № 11. – P. 765-770.

292. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma / J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis, H. M. Kakebeeke-Kemme [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 82. – P. 185-191.

293. Transpupillary thermotherapy (TPTT) for choroidal malignant melanoma / J. T. Aaberg, Jr. W. Z. Bridges, R. Wardron [et al.] // *Abstract. The Retina Society*. – Vancouver, Canada. – September 6-9. – 1997.

294. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma : results in 25 patients / V. Primavera, V. Russo, C. Laculli [et al.] // *Abstract. Xth International congress of ocular oncology : final programme and abstract book*. – Amsterdam, the Netherlands. – June 17-20, 2001. – P. 292.

295. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas / J. A. Oosterhuis, H. G. Journee-de Korver, H. M. Kakebeeke-Kemme [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113, № 3. – P. 315-321.

296. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields, P. De Potter [et al.] // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103, № 10. – P. 1642-650.

297. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for choroidal melanomas / J. W. Harbour, T. A. Meredith, P. A. Thompson [et al.] // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 2207-2215.

298. Triozzi P. L. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on tumor stroma in experimental uveal melanoma / P. L. Triozzi, W. Aldrich, A. Singh // *Invest. Ophthalmol.*

Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. – P. 5529-5535.

299. Tumor destruction by intermediate level hyperthermia / E. M. Nuijs-Beems, J. A. Oosterhuis, E. H. Varburg van der Marel [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 1990. – Vol. 9. – P. 771-790.

300. Tumor-infiltrating macrophages (CD 68+ cells) and prognosis in malignant uveal melanoma / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1414-1421.

301. Tumor recurrence after transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma / B. M. Stoffelns // *Abstract. Xth International congress of ocular oncology : final programme and abstract book.* – Amsterdam, the Netherlands. – June 17-20, 2001.

302. Two discrete uveal melanomas in a child with ocular melanocytosis / C. L. Shields, R. C. Eagle, M. S. Ip [et al.] // *Retina.* – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 684-687.

303. Update on the management of posterior uveal melanoma / D. Y. Zhao, C. L. Shields, J. A. Shields [et al.] // *J. Ophthalmic. Nurs. Technol.* – 1998. – Vol. 17, № 2. – P. 66-71.

304. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas / J.G. Arumi, L. Sararols, V. Martinez [et al.] // *Retina.* – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 445-452.

305. Volkov V. Lasers of nearest infrared region (Nd : Yag and diode) in treatment of rather massive choroidal melanoma / V. Volkov, J. Kulakov, O. Marchenko // *Ophthalm. Res. / Abstr. Europ. Assoc. for Vision and Eye res.* – Palma de Mallorca. – 1998. – P. 119.

306. Wilson D. J Choroidal melanoma treated with cryotherapy / D. J. Wilson, M. L. Klein // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120. – P. 393-395.

307. Wilson D. J. Cryotherapy as a primary treatment for choroidal melanoma / D. J. Wilson, M. L. Klein // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120. – P. 400-403.

308. Zimmerman L. E. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas / L. E. Zimmerman, I. W. McLean // *Am. J. Ophthalmol.* – 1979. – Vol. 87, № 6. – P. 741-760.

309. Zimmerman L. E. Metastatic disease from untreated uveal melanomas / L. E. Zimmerman, I. W. McLean // *Am. J. Ophthalmol.* – 1979. – Vol. 88. – P. 524-534.

310. Zhao Q. Laser photocoagulation treatment of small malignant choroidal

melanomas / Q. Zhao, J. D. Cairns // *Zhonghua. Yan. Ke. Za. Zhi.* – 1993. – Vol. 29, № 1.
– P. 36-39.

Список публікацій здобувача

1. Полякова С. И. Состояние естественной противоопухолевой резистентности организма больных увеальной меланомой малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 1. – С. 27-30.
2. Цуканова И. В. Клиническая характеристика больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 5. – С. 35-40.
3. Полякова С. И. Сравнительная оценка уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров и у здоровых лиц / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25-28.
4. Віт В. В. Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-лазерної (810) нм транспупілярної термотерапії / В. В. Віт, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Архів офтальмології України. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 17-21.
5. Цуканова И. В. Зависимость эффективности транспупиллярной диод-лазерной (810 нм) термотерапии по разработанной методике от клинических характеристик меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова, В. А. Науменко, Н. В. Пасечникова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 290-301.
6. Цуканова І. В. Ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії T₁ малих розмірів / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, В. О. Науменко, Н. В. Пасечнікова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 3. – С. 36-40.
7. Цуканова И. В. Динамика иммунологических показателей у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров после проведения диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии по разработанной методике /

И. В. Цуканова, С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 28-32.

8. Цуканова І. В. Динаміка рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т₁ малих розмірів після транспупілярної термотерапії / І. В. Цуканова, С. І. Полякова, Л. М. Величко, О. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 5. – С. 27-29.

9. Віт В. В. Ультраструктурні особливості меланоми хоріоїдеї після діод-лазерної (810) нм транспупілярної термотерапії за розробленою методикою / В. В. Віт, Н. І. Молчанюк, С. І. Полякова, І. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 6. – С. 56-62.

10. Цуканова И. В. Прогноз локального результата лечения меланом хориоидеи стадии Т₁ малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-36.

11. Патент № 102890 Україна, МПК (2015.01) А61F 9/00, G02C 7/04 (2006/01), А61P 27/02 (2006/01), А61P 35/04 (2006/01) Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т₁» / Пасечнікова Н. В., Науменко В. О., Полякова С. І., Цуканова І. В.; власник Державна установа «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – № u 201504836; заявл. 18.05.2015; опубл. 25.11.2015; Бюл. № 22/2015.

12. Полякова С. И. Состояние иммунной системы организма у больных меланомой хориоидеи малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Філатовські читання – 2016 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологів товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 р. : матеріали. – Одеса, 2016. – С. 160.

13. Полякова С. И. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных меланомой хориоидеи стадии Т₁

малых размеров / С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова, И. В. Цуканова // Філатовські читання – 2017 : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнародн. участю, 25-26 травня 2017 р. : матеріали. – Одеса, 2017. – С. 168-169.

14. Цуканова И. В. Эффективность разработанной методики транспупиллярной термотерапии в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // XIV съезд офтальмологов Украины, 23-25 мая 2018 : материалы. – Одесса, 2018. – С. 203-204.

15. Цуканова И. В. Отдаленные результаты лечения меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров по разработанной методике транспупиллярной термотерапии / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Всеукраїнська наук.-практ. конф. офтальмологів, присвячена 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України, 12-13 вересня 2018 : матеріали. – Вінниця, 2018. – С. 155-157.

16. Цуканова И. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Філатовські читання – 2019 : наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, 23-24 травня 2019 : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 172-173.

17. Цуканова И. В. 15-летний опыт применения транспупиллярной термотерапии по разработанной методике в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // Актуальні питання офтальмології : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 9-10 жовтня 2019 : матеріали. – Івано-Франківськ, 2019. – С. 100-101.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були викладені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я «Філатовські читання – 2016» (Одеса, 2016) – *усна доповідь*; науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання – 2017» (Одеса, 2017) – *усна доповідь*; XIV з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2018) – *усна доповідь*; Всеукраїнській науково-практичній конференції офтальмологів, присвяченій 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України (Вінниця, 2018) – *публікація тез*; науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання – 2019» (Одеса, 2019) – *усна доповідь*; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання офтальмології» (Івано-Франківськ, 2019) – *публікація тез*.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної
терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
д.мед.н, проф. В.В. Віт
«06» грудня 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова Патент на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁» від 25.11.2015 р., Бюл. №22.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
6. А) лікувально-профілактична робота: проліковано 50 хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
Б) педагогічний процес: -----
- В) наукова діяльність: спосіб був використаний при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» « Роль протипухлинних механізмів в реалізації лікувального ефекту і ефективності комплексної імунотерапії при органозберігаючих методах лікування хворих з новоутвореннями ока, його придатків і орбіти» (№ держреєстрації 0113U001657, 2013-2015 рр.);
6. Строки впровадження з грудня 2014 до листопада 2015 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, тимчасової непрацездатності, підвищення ефективності лікування, прогнозування локального результату лікування на очному дні і виживаності хворих, рубцювання пухлини досягнуто у 21,3 % випадків, часткова резорбція у 64,7 % випадків. Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 86,0 % випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

«06» грудня 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

керівник відділу офтальмоонкології
старший науковий співробітник

д-р мед.наук Малецький А.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи
 ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної
 терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
 д.мед.н, проф. В.В. Віт
 «02» грудня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова Патент на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁» від 25.11.2015 р., Бюл. №22.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
6. А) лікувально-профілактична робота: проліковано 41 хворого на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
 Б) педагогічний процес: -----
 В) наукова діяльність: спосіб був використаний при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» «Патогенетичні механізми реалізації клінічного ефекту нових комбінованих методів лікування меланом увеального тракту (іридоциклектомія, транспупілярна термотерапія, брахітерапія, імунотерапія) і злоякісних епітеліальних новоутворень кон'юнктиви ока (кріо- і радіокріотерапія)» (№ держреєстрації 0119U101013, 2019-2021 рр.).
6. Строки впровадження жовтня 2019 до листопада 2020 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, тимчасової неприцездатності, підвищення ефективності лікування, прогнозування локального результату лікування на очному дні і виживаності хворих, рубцювання пухлини досягнуто у 81,5 % випадків, часткова резорбція у 18,5 % випадків. Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 92,05 % випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

«02» грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

керівник відділу офтальмоонкології
 старший науковий співробітник

д-р мед.наук Малецький А.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи
 ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної
 терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
 д.мед.н, проф. В.В. Віт
 керівник установи, в якій впроваджена
 пропозиція
 «03» грудня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова Патент на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁» від 25.11.2015 р., Бюл. №22.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) у відділі вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
6. А) лікувально-профілактична робота: проліковано 32 хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
 Б) педагогічний процес: -----
 В) наукова діяльність: спосіб був використаний при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» «Вивчити особливості особливості застосування лазерної коагуляції та антиангіогенної терапії при різноманітній патології очного дна»
(№ держреєстрації 0116U002688, 2016-2018 рр.).
6. Строки впровадження жовтня 2019 до листопада 2020 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, підвищення ефективності лікування, прогнозування локального результату лікування на очному дні і виживаності хворих, рубцювання пухлини досягнуто у 81,5 % випадків, часткова резорбція у 18,5 % випадків. Запропонований спосіб дозволив досягти позитивного ефекту лікування у 92,05 % випадків.
8. Зауваження, пропозиції: немає

«03» грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

керівник відділу вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології

д-р мед.наук Король А.Р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса; Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.) Н.В.Пасечнікова, В.О.Науменко, С.І.Полякова, І.В.Цуканова. Патент на корисну модель № 102890 «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁» від 25.11.2015 р., Бюл. №22.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) у ТОВ «Клініка професорів інституту ім. В.П. Філатова» при консультативній поліклініці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар 49/51, м. Одеса.
5. Область застосування методу:
6. А) лікувально-профілактична робота: проліковано 30 хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀
Б) педагогічний процес: -----
В) наукова діяльність: -----
6. Строки впровадження жовтня 2019 до листопада 2020 р.
7. Ефективність впровадження -----
8. Зауваження, пропозиції: немає

«22» грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

лікар ТОВ «Клініка професорів
інституту ім. В. П. Філатова»

Заводний С.В.