

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХОМЯКОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

УДК 617.721.6-006.81-089.87:615.849.2

ДИСЕРТАЦІЯ


**ЕФЕКТИВНІСТЬ БЛОКЕКСЦІЗІЇ У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ
ІРИДОЦИЛІАРНОЇ І ЦИЛОХОРІОІДАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ
МЕТОДОМ РАДІОХВИЛЬОВОЇ ХІРУРГІЇ І КОМБІНАЦІЇ ЇЇ З
ПОПЕРЕДНЬОЮ БРАХІТЕРАПІЄЮ РЕДУКОВАНИМИ ДОЗАМИ**

14.01.18 – офтальмологія

Медицина

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

 О. В. Хомякова

Науковий керівник: Малецький Анатолій Парфентійович, доктор медичних
наук, професор

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Хомякова О.В. Ефективність блокексії у хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації методом радіохвильової хірургії і комбінації її з попередньою брахітерапією редукованими дозами. – Кваліфікаційна наукова робота 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, 2023.

Дисертація присвячена актуальній задачі підвищення ефективності блокексії у хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації методом радіохвильової хірургії (3,8-4,0 мГц) і комбінації її з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

Пухлини райдужки та іридоциліарної зони тривалий час були і залишаються предметом вивчення як клініцистів, так і гістологів. Внутрішньоочна меланома є високо злоякісною пухлиною і відноситься до розряду рідкісних пухлин, бо становить менше 1% від всіх типів раку, 12% від меланом всіх локалізацій, 80-87% від всіх внутрішньоочних пухлин. Середня захворюваність хворих на увеальну меланому (УМ) становить близько 8-13,5 випадків на 1 млн. населення. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні УМ, смертність після енуклеації ока після 5 років становить 16,5%. Слід зазначити, що пухлини райдужної оболонки та іридоциліарної зони, на відміну від пухлин заднього відділу увеального тракту, частіше зустрічаються у людей молодого та середнього віку, тобто у працездатної частини населення. Пухлини такої локалізації складають 38,4% від загального числа новоутворень увеального тракту. Пік захворюваності на увеальну меланому (УМ) припадає на вік 55 років і тому питання про максимальне збереження очей та їх функцій для хворих особливо важливі.

Відомо, що вибір тактики органозберігаючого лікування внутрішньоочних меланом залежить від локалізації пухлини, її параметрів і супутніх чинників (наявності проростання в шари склери, стану оптичних середовищ ока та ін.)

При розташуванні внутрішньоочної меланоми в преекваторіальній області (від 12% до 18%) в якості органозберігаючого лікування застосовують найчастіше фотокоагуляцію і брахітерапію, в меншій мірі - протонну терапію і резекцію пухлини.

Однак, навіть ретельно виконана операція загрожує такими ускладненнями як гіфема, гемофтальм, іридоцикліт, гіпотонія або внутрішньоочна гіпертензія, відшарування сітківки, ускладнена катаракта та післяопераційний астигматизм. Видалення пухлини не в межах здорових тканин призводить до продовження її зростання і, як наслідок, в більшості випадків – до енуклеації. При аналізі причин операційних та післяопераційних ускладнень при видаленні меланом, розташованих в преекваторіальній області, низкою авторів зроблено висновок, що вони виникають внаслідок самій техніці операції. Так, при видаленні пухлини традиційними методами можлива кровотеча, яку важко зупинити. Одномоментне видалення пухлини і проведення локальної брахітерапії може призводити до гіпотонії і субатрофії ока .

Застосування бетатерапії у вигляді монотерапії не знайшло широкого застосування у лікуванні новоутворень іридоциліарної області.

В офтальмоонкології широко використовуються комбіновані методи лікування: фотокоагуляція, лазеркоагуляція, брахітерапія і кріодеструкція. Неінвазійні методи лікування мають значні переваги при лікуванні меланом судинного тракту, що займають більш 1/3 кола райдужної оболонки і цилиарного тіла, при рецидивах після неадекватно виконаних операцій, а також є альтернативою енуклеації при метастатичних ураженнях.

В останні роки відзначається інтенсивний розвиток хірургічних технологій і відповідно апаратури для швидкого, безкровного і щадного розтину тканин при виконанні оперативних втручань на підставі застосування

різних довжин хвиль електромагнітного спектру, а саме лазерних і радіохірургічних методів лікування.

Дані про застосування радіохвильової хірургії при меланомі іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації відсутні. Невідомі раціональні режими та оптимальні потужності радіохвильового ножа при маніпуляціях на склері, райдужці, цилиарному тілі і судинній оболонці. Відсутні гістоморфологічні дані про особливості змін пухлинної і здорової тканини під впливом радіохвильового ножа, а також дані про клінічні особливості ранового загоєння тканин ока після його застосування.

В літературі немає даних про використання радіохвильового ножа при комбінованому лікуванні увеальних меланом, а саме після попередньої брахітерапії редукованими дозами.

Тому розробка органозберігаючих і функціонально зберігаючих способів лікування меланом іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації на основі радіохвильової хірургії і попередньої брахітерапії є актуальною.

Вивченні клініко-морфологічні особливості меланом іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації у хворих за даними відділу офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період з 1970 по 2000 і з 2006 по 2018 рік. Клініко-морфологічні дані показали, що меланома іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації частіше спостерігається у чоловіків (57,1%) і, особливо, у осіб працездатного віку (52,3 - 55,7 років), з перевагою ураження лівого ока (57,8%) і локалізацією в нижньо-латеральному відділі (31,1%), пігментовані (63,45%) і з вузловою формою зростання (69%), змішаного клітинного типу (50,5%) і ті, які мають T_{2b} стадію пухлинного процесу (45,0%).

Вперше встановлено гістоморфологічні особливості тканин ока (склери, райдужної оболонки, цилиарного тіла, судинної оболонки) кролів в експерименті після використання радіохвильового ножа. Нами відмічено, що в безпосередній близькості від місця розрізу розвиваються їх значні некротичні і дистрофічні зміни (зони гомогенізації і сухого некрозу стромы та пігментного

епітелію), які поширюються навколо. Біля зон гомогенізації і некрозу відзначається виражена запальна реакція, що характеризується лімфоцитарною інфільтрацією. Дані зміни є стійкими і зберігаються протягом 30 днів, за які формується захисний бар'єр для відмежування оточуючих тканин в зоні розрізу, що відповідає вимогам абластики.

Клінічні дослідження показали, що у хворих на меланому іридоциліарної локалізації під час операції радіохвильовим ножем будь-які ускладнення відсутні, при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту однаково часто, у 11,1% випадках спостерігається гіфема і дислокація кришталика.

Встановлено, що в післяопераційному періоді у хворих на меланому іридоциліарної локалізації при застосуванні радіохвильового ножа частота таких ускладнень, як гіфема і гемофтальм, є значно меншою, ніж в контрольній групі, відповідно в 6,3 і 17,7 рази (відповідно $\chi^2 = 9,71$; $p = 0,03$; $\chi^2 = 4,47$; $p = 0,001$), а таке ускладнення, як відшарування сітківки – відсутнє.

Аналіз клінічних досліджень показав, що у всіх хворих на меланому іридоциліарної локалізації, як при застосуванні радіохвильового ножа, так і ріжучого мікрохірургічного інструменту вдалось зберегти вихідну гостроту зору протягом року після операції.

Встановлено, що у 37,8% хворих основної групи, після операції вдалося нормалізувати внутрішньоочний тиск (ВОТ) і тим підвищити ефективність лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації зі вторинною гіпертензією в 1,7 рази у порівнянні з контролем.

Необхідно зауважити, що локальні рецидиви у хворих на меланому іридоциліарної локалізації при застосовуванні радіохвильового ножа виникають в 4,2 рази рідше, ніж ріжучого мікрохірургічного інструменту (контрольна група) ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$). За період спостереження від 62 до 108 (медіана = 60) місяців випадків метастазування не зареєстровано.

Розроблено спосіб лікування меланом циліохоріоїдальної локалізації, який полягає в використанні променевої терапії редукованими дозами з подальшою блокексізією радіохвильовим ножем. Це дозволяє знизити променеве

навантаження в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді, уникнути променевих ускладнень і підвищити ефективність лікування хворих цією патологією до 85,7% [Патент України на корисну модель №143392, 2020, Бюл. №14].

Суттєвим показником є те, що після блокексії радіохвильовим ножем з попередньою брахітерапією редукованими дозами таке ускладнення як гіфема, в основній групі, спостерігається в 2,3 рази рідше, субретинальний крововилив – в 3,6 рази, гемофтальм – в 15 разів, а відшарування сітківки – в 8 разів рідше, ніж за даними літератури, в 17,8% випадків вдалося нормалізувати ВОТ, зберегти око і гостроту зору.

Встановлено, що частота рецидивів у хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації становить 14,3%, як і за даними літератури. Застосування редукованих доз брахітерапії перед блокексією радіохвильовим ножем дозволяє знизити дозу опромінювання в 1,5-2 рази в порівнянні з загально прийнятими методами і дозволяють знизити кількість енуклецій в 1,7 рази. Спостереження від 60 до 110 (медіана = 62) місяців випадків метастазування меланоми не зареєстровано.

Необхідно відмітити, що застосування на першому етапі комбінованого лікування меланом цилиохоріоїдальної локалізації редукованих доз променевої терапії сприяє зменшенню інвазії оточуючих тканин, а блокексія радіохвильовим ножем дозволяє максимально зберегти здорові тканини, які залишаються, без ризику переносу клітин пухлини на здорові ділянки.

Застосування комбінованого лікування (блокексія радіохвильовим ножем з попередньою брахітерапією редукованими дозами) дозволяє отримати досить хороший функціональний і естетичний результат (зберегти око і вихідну гостроту зору), що покращує якість життя хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації.

Ключові слова: меланома іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації, радіохвильова хірургія, блокексія, брахітерапія, результати лікування, рецидиви.

SUMMARY

Khomyakova O.V Blockexcision efficiency for patients with uveal melanoma iridociliary and ciliochoroidal localization by radio wave surgery method and its combination with previous brachytherapy with reduced doses. – Qualification scientific work. Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by speciality 14.01.18 – ophthalmology. – SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine», Odesa, 2023.

The dissertation is devoted to the actual tasks of increasing the effectiveness of block excision in patients with melanoma of iridociliary and ciliochoroidal localization by the method of radio wave surgery (3.8-4.0 mHz) and its combination with previous brachytherapy with reduced doses.

Tumors of the iris and iridociliary zone have long been and remain the subject of study by both clinicians and histologists. Intraocular melanoma is a highly malignant tumor and belongs to the category of rare tumors, because it accounts for less than 1% of all types of cancer, 12% of melanomas of all localizations, 80-87% of all intraocular tumors. The average incidence of patients with uveal melanoma (UM) is about 8-13.5 cases per 1 million population. Despite the progress made in the diagnosis and treatment of UM, mortality after eye enucleation after 5 years is 16.5%. It should be noted that tumors of the iris and iridociliary zone, in contrast to tumors of the posterior part of the uveal tract, are more common in young and middle-aged people, that is, in the working population. Tumors of this location make up 38.4% of the total number of neoplasms of the uveal tract. The peak incidence of uveal melanoma (UM) occurs at the age of 55, and therefore the issue of maximum preservation of the eyes and their functions is particularly important for patients.

It is known that the choice of tactics for organ-preserving treatment of intraocular melanoma depends on the localization of the tumor, its parameters, and accompanying factors (the presence of growth into the layers of the sclera, the state of the optical environment of the eye, etc.)

When intraocular melanoma is in the pre-equatorial region (from 12 to 18%), photocoagulation and brachytherapy are most often used as organ-preserving treatment, and to a lesser extent, proton therapy and tumor resection.

However, even a carefully performed surgery threatens such complications as hyphema, hemophthalmos, iridocyclitis, hypotension or intraocular hypertension, retinal detachment, complicated cataracts, and postoperative astigmatism. Removal of a tumor outside the boundaries of healthy tissues leads to its continued growth and, as a result, in most cases to enucleation. When analyzing the causes of surgery and postsurgery complications because of the removal of melanomas located in the pre-equatorial area, some authors concluded that they arise because of the surgical technique itself. Thus, when removing a tumor by traditional methods, bleeding is possible, which is difficult to stop.

Tumor removal and local brachytherapy in the same time can lead to hypotony and subatrophy of the eye.

The use of brachytherapy in the form of monotherapy has not been widely used in the treatment of neoplasms of the iridociliary area.

Combined methods of treatment are widely used in ophthalmic oncology: photocoagulation, laser coagulation, brachytherapy and cryodestruction. Non-invasive methods of treatment have significant advantages in the treatment of melanoma of the vascular tract, which is occupied more than 1/3 of the circumference of the iris and ciliary body, in relapses after non-radically performed surgery, and are also an alternative to enucleation in metastatic lesions.

In recent years, there has been an intensive development of surgical technologies and, accordingly, equipment for quick, bloodless, and gentle dissection of tissues during surgical interventions based on the use of different wavelengths of the electromagnetic spectrum, namely laser and radio surgical treatment methods.

There are no data on the use of radio wave surgery in melanoma of iridociliary and ciliochoroidal localization. Rational modes and optimal powers of the radio wave knife during manipulations on the sclera, iris, ciliary body and choroid are unknown. There are no histomorphological data on the features of changes in tumor and healthy

tissue under the influence of a radio wave knife, as well as data on the clinical features of wound healing of eye tissues after its use.

In the literature, there is no data on the use of a radio wave knife in the combined treatment of uveal melanomas, namely after prior brachytherapy with reduced doses.

Therefore, the development of organ-preserving and functionally preserving methods of treating melanoma of iridociliary and ciliochoroidal localization based on radio wave surgery and preliminary brachytherapy is topical.

Study of clinical and morphological features of melanomas of iridociliary and ciliochoroidal localization in patients according to the data of the department of ophthalmic oncology of the SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine» for the period from 1970 to 2000 and from 2006 to 2018. It was established that melanoma of iridociliary and ciliochoroidal localization is more often observed in men (57.1%) and, especially, in persons of working age (52.3 - 55.7 years), with a preference for damage to the left eye (57.8%) and localization in the lower-lateral part (31.1%), pigmented (63.45%) and with nodular growth (69%), mixed cell type (50.5%) and those with T2v stage of the tumor process (45, 0%).

For the first time, the histomorphological features of eye tissues (sclera, iris, ciliary body, choroid) of rabbits were established in an experiment after using a radio wave knife. It was established that significant necrotic and dystrophic changes (zones of homogenization and dry necrosis of the stroma and pigment epithelium) develop in the immediate vicinity of the incision site, which spread over a distance. A marked inflammatory reaction characterized by lymphocytic infiltration is noted around the zones of homogenization and necrosis. These changes are stable and persist for 30 days, during which a protective barrier is formed to demarcate the surrounding tissues in the cut area, which meets the requirements of ablastics.

It was established that in patients with melanoma of iridociliary localization, there are no complications during operation with a radio wave knife, when using a

cutting microsurgical instrument, hyphema and dislocation of the lens are observed equally often, in 11.1% of cases.

In the postsurgery period in patients with melanoma of iridociliary localization when using a radio wave knife, the frequency of such complications as hyphema and hemophthalmos is significantly lower than in the control group, respectively by 6.3 and 17.7 times (respectively $\chi^2 = 9,71$; $p = 0,03$; $\chi^2 = 4,47$; $p = 0,001$), and there was no such complication as retinal detachment.

All patients with melanoma of iridociliary localization, both when using a radio wave knife and a cutting microsurgical instrument, managed to preserve the initial visual acuity within a year after the surgery.

In 37.8% of patients of the main group, after the surgery it was possible to normalize the intraocular pressure (IOP) and thereby increase the effectiveness of treatment of patients with melanoma of iridociliary localization with secondary hypertension by 1.7 times compared to the control.

The local recurrences in patients with melanoma of iridociliary localization when using a radio wave knife occur 4.2 times less often than with a cutting microsurgical instrument (control group) ($\chi^2 = 6.34$; $p = 0.01$). During the observation period from 62 to 108 (median = 60) months, no cases of metastasis were registered.

A method of treatment of melanoma of ciliochoroidal localization has been developed, which consists in the use of radiation therapy with reduced doses followed by block excision with a radio wave knife. This allows you to reduce the radiation load by 1.5-2 times compared to radiation therapy in its pure form, avoid radiation complications and increase the effectiveness of treatment of patients with this pathology up to 85.7% [Patent of Ukraine for a useful model No. 143392, 2020, Bull. No. 14].

It has been proven that after blockexcision with a radio wave knife with prior brachytherapy with reduced doses, such a complication as hyphema, in the main group, is observed 2.3 times less often, subretinal hemorrhage – 3.6 times, hemophthalmos – 15 times, and retinal detachment – 8 times less often than

according to the literature, in 17.8% of cases it was possible to normalize the IOP, preserve the eye and visual acuity.

It was established that the frequency of recurrence in patients with ciliochoroidal melanoma is 14.3%, as well as according to the literature. The use of reduced doses of brachytherapy before block excision with a radio wave knife allows you to reduce the radiation dose by 1.5-2 times compared to generally accepted methods and allows you to reduce the number of enucleations by 1.7 times. No cases of melanoma metastasis were observed for 60 to 110 (median = 62) months.

It has been proven that the use of reduced doses of radiation therapy at the first stage of combined treatment of melanoma of ciliochoroidal localization helps to reduce the invasion of surrounding tissues, and block excision with a radio wave knife allows to preserve the remaining healthy tissues as much as possible, without the risk of transferring tumor cells to healthy areas.

The use of combined treatment (block excision with a radio wave knife with previous brachytherapy with reduced doses) allows to obtain a fairly good functional and aesthetic result (preserving the eye and initial visual acuity), which improves the quality of life of patients with ciliochoroidal melanoma.

Key words: melanoma of iridociliary and ciliochoroidal localization, radiowave surgery, block excision, brachytherapy, treatment results, relapses.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Малецький А. П. Использование радиоволнового ножа «Surgitron» при блокекссии меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи (предварительные результаты) / А. П. Малецький, Е. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2009. – № 5. – С. 80-81 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю; спільно з д-р мед.наук А.П. Малецьким сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку).

2. Хомякова О. В. Порівняльні особливості структурних змін у судинному тракті ока після застосування радіохвильового ножа або ріжучого інструмента в експерименті / О. В. Хомякова, В. В. Віт, А. П. Малецький // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 43-47 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю, підготовлено статтю до друку).

3. Малецький А. П. Ефективність радіохвильової хірургії в лікуванні хворих з меланою райдужки та цилиарного тіла / А. П. Малецький, О. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С.31-36 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю; спільно з д-р мед.наук А.П. Малецьким сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

4. Хомякова О. В. Ефективність радіохвильової (3,8–4 МГц) блокекссії меланоми цилиохоріоїдальної локалізації / О. В. Хомякова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – № 3. – С. 173-178.

5. Maletsky A. The effectiveness of radiowave surgery in the treatment of patients with melanoma of iris, ciliarybody and choroid / A. Maletsky, O. Khomyakova // Ophthalmology Research : An international Journal. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 17-22 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю; спільно з д-р мед.наук А.П. Малецьким сформульовано висновки).

6. Пат. 143392 Україна, МПК (2020.07) А61В 17/00, А61N 5/00. Спосіб резекції новоутворень цилиохоріоїдальної локалізації / Малецький А. П.,

Хомякова О. В.; власник: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», № u202001211; заявл. 24.02.2020; опубл. 27.07.2020; Бюл. № 14/2020 (автор спільно з науковим керівником написала текст патенту та оформила відповідну документацію).

7. Maletskiy A. P. The effectiveness of radio waving surgery in the treatment of uveal melanoma / A. P. Maletskiy, O. V. Khomyakova // 106th DOG Congress of Ophtalmology, 18-21 September 2008 : abstracts. – Berlin, 2008. – P.179.

8. Малецкий А. П. Клиническая эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи. / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб : міжнародна наукова конф., присвячена 100-річчю з дня народження академіка Н.О.Пучківської, 29-30 травня 2008 р. : матеріали. – Одеса, 2008. – С. 233-234.

9. Малецкий А. П. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 р. : матеріали. – Одеса, 2014. – С. 211.

10. Хомякова Е. В. Результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // Актуальні питання офтальмології: наук.-практ. конф. офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України, 7-8 жовтня 2015 р. : матеріали. – Запоріжжя, 2015. – С. 244-245.

11. Хомякова Е. В. Эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом сосудистого тракта глаза / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26-27 травня 2016 р. : матеріали. – Київ, 2016. – С. 106.

12. Хомякова Е. В. Целесообразность применения радиоволнового ножа при резекции меланом радужки, цилиарного тела и хориоидеи / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // Філатовські читання : наук.-практ. конф.

офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 : матеріали. – Одеса, 2016. – С. 163.

13. Малецкий А. П. Трансклеральный подход резекции меланомы сосудистого тракта, его актуальность / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю. : 16-17 червня 2016 р. : матеріали. – Львів, 2016. – С. 65.

14. Вит В. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения радиоволнового ножа в лечении меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей / В. В. Вит, Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий, И. А. Карлюга // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, 25-26 травня 2017 г. : матеріали. – Одеса, 2017. – С. 162.

15. Umanets N. Efficiency of radio wave surgery and high frequency electric welding of biological tissues during resection of uveal melanomas of anterior and posterior chambers of the eye / N. Umanets, A. Maletskiy, E. Khomyakova // Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE), 13-16 June 2019 : Abstract book. – Nice, France, 2019. – P. 35.

16. Хомякова Е. В. Результаты резекции меланомы иридоцилиохориоидальной области с помощью радиоволнового ножа / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, 23-24 травня 2019 р. : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 171.

ЗМІСТ

| | |
|---|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 18 |
| ВСТУП | 19 |
| РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛІКУВАННЯ МЕЛАНОМИ УВЕАЛЬНОГО ТРАКТУ ОКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 26 |
| 1.1. Епідеміологія, фактори ризику перебігу меланом увеального тракту ока | 26 |
| 1.2. Клініко-морфологічна характеристика меланом увеального тракту ока..... | 28 |
| 1.3. Прогноз захворювання та шляхи зменшення ризику метастазування..... | 30 |
| 1.4. Методи лікування увеальних меланом..... | 31 |
| 1.4.1. Методи променевої терапії увеальних меланом. | 32 |
| 1.4.2. Хірургічні методи лікування меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації..... | 38 |
| 1.4.3. Комбіновані методи лікування меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації..... | 45 |
| Резюме | 47 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 49 |
| 2.1. Експериментальні дослідження | 49 |
| 2.2. Клінічні дослідження | 52 |
| 2.2.1. Матеріал дослідження..... | 52 |
| 2.2.2. Методи дослідження..... | 54 |
| 2.3. Хірургічне лікування..... | 55 |
| 2.4. Променева терапія | 58 |
| 2.5. Гістоморфологічні методи дослідження | 59 |
| 2.6. Статистичні методи дослідження | 60 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ І ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН ОКА КРОЛІВ ПІСЛЯ БЛОКЕКСЦІЗІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РАДІОХВИЛЬОВОГО НОЖА ТА РІЖУЧОГО МІКРОХІРУРГІЧНОГО ІНСТРУМЕНТУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) | 62 |

| | |
|--|----|
| 3.1. Результати клінічних особливостей тканин ока кролів після блокексії з застосуванням радіохвильового ножа і ріжучого мікрохірургічного інструменту | 62 |
| 3.2. Результати гістоморфологічних особливостей тканин ока кролів після блокексії із застосуванням мікрохірургічного інструменту..... | 65 |
| 3.3. Результати гістоморфологічних особливостей тканин ока кролів після блокексії із застосуванням радіохвильового ножа..... | 70 |
| Резюме | 74 |

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАНОМ ІРИДОЦИЛІАРНОЇ І ЦИЛОХОРІОІДАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.

| | |
|--|----|
| 4.1. Клініко-морфологічні особливості меланом іридоциліарної локалізації хворих, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період з 1970 року по 2000 рік | 76 |
| 4.2. Клініко-морфологічні особливості хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації, яким була проведена енуклеація у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період з 1970 року по 2000 рік..... | 80 |
| 4.3. Клініко-морфологічні особливості хворих на меланому іридоциліарної локалізації, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період за період за період з 2006 року по 2018 рік..... | 84 |
| 4.4. Узагальнені клініко-морфологічні особливості хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за 1970-2000 роки і за 2006-2018 роки | 92 |
| Резюме | 94 |

РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ІРИДОЦИЛІАРНОЇ І ЦИЛОХОРІОІДАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ РІЖУЧИМ МІКРОХІРУРГІЧНИМ ІНСТРУМЕНТОМ І РАДІОХВИЛЬОВИМ НОЖЕМ З ПОПЕРЕДНЬОЮ БРАХІТЕРАПІЄЮ РЕДУКОВАНИМИ ДОЗАМИ.....

| | |
|--|------------|
| 5.1. Аналіз ефективності лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації мікрохірургічним інструментом і радіохвильовим ножем..... | 97 |
| 5.2. Аналіз ефективності лікування хворих на меланому циліохоріодальної локалізації радіохвильовим ножем з попередньою брахітерапією..... | 106 |
| 5.3. Гістоморфологічні особливості тканин пухлини у хворих на меланому циліохоріодальної локалізації після блокексізації із застосуванням радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією | 116 |
| Резюме | 120 |
| РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 124 |
| ВИСНОВКИ | 133 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 136 |
| ДОДАТОК 1. Список публікацій здобувача..... | 163 |
| ДОДАТОК 2. Апробація матеріалів дисертації..... | 166 |
| ДОДАТОК 3. Акти впровадження..... | 167 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------------|--|
| ВОТ | - внутрішньоочний тиск |
| ЗВР | - зниження відносного ризику |
| МРТ | - магнітно-резонансна терапія |
| МСКТ | - мультиспіральна комп'ютерна томографія |
| ОА | - офтальмоаплікатор |
| СПТ | - стереотаксична променева терапія |
| ТІАБ | - тонкоголкова аспіраційна біопсія |
| ТТТ | - транспупілярна термотерапія |
| УЗ | - ультразвукове дослідження |
| УМ | - увеальна меланома |
| ФАГ | - флюоресцентна ангіографія |
| ФК | - фотокоагуляція |
| AJCC | - American Joint Committee on Cancer |
| TNM | - tumor, nodus & metastasis - міжнародна класифікація стадій злоякісних новоутворень |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Пухлини райдужки та іридоциліарної зони тривалий час були і залишаються предметом вивчення як клініцистів, так і гістологів [38, 99, 100, 190]. Пухлини вищеназваної локалізації складають 38,4% від загального числа новоутворень увеального тракту. Слід зазначити, що пухлини райдужної оболонки і іридоциліарної зони, на відміну від пухлин заднього відділу увеального тракту, частіше зустрічаються у людей молодого та середнього віку тобто у працездатної частини населення. Пік захворюваності увеальною меланомою (УМ) доводиться на вік 55 років [103, 107, 109, 154] і тому питання про максимальне збереження очей та їх функцій для них особливо важливі.

Успіхи, досягнуті у вивченні морфогенезу і клініки пухлин іридоциліарної і циліохоріоїдальної зони, а також розвиток мікрохірургічної техніки, дозволили переглянути існуючий багато десятиліть погляд про обов'язкову енуклеацію очей. Це послужило поштовхом для широкого застосування хірургічного органозберігаючого лікування пухлин цієї локалізації (іридектомія, іридоциклектомія, іридоциклхоріоїдектомія та ін.) [42, 202].

Однак, навіть ретельно виконана операція загрожує такими ускладненнями, як гіфема, гемофтальм, іридоцикліт, гіпотонія або внутрішньоочна гіпертензія, відшарування сітківки, ускладнена катаракта, післяопераційний астигматизм [42]. Видалення пухлини не в межах здорових тканин призводить до продовження зростання і, як наслідок, в більшості випадків – до енуклеації.

Застосування бета-терапії у вигляді монотерапії не знайшло широкого застосування в лікуванні новоутворень іридоциліарної області, однак є ряд повідомлень про доцільність її використання при неоперабельних меланомах і метастазах цієї локалізації [224]. При цьому у 93% хворих (13 з 14 пацієнтів) відзначений регрес пухлини, але великі дози опромінювання (СВД 600-800 Гр) призводять до розвитку променевої кератопатії. У віддалений період побічний

ефект опромінювання проявляється у вигляді васкулопатії райдужки, у розвитку глаукоми та вторинного увеїту і катаракти.

В офтальмоонкології широко використовуються комбіновані методи лікування: фото- і лазеркоагуляція, брахітерапія і кріодеструкція. Неінвазивні методи лікування мають значні переваги при лікуванні пухлин, що займають більше 1/3 кола райдужної оболонки і циліарного тіла, при рецидивах після нерадикально виконаних операціях, а також є альтернативою енуклеації при метастатичних ураженнях [224].

Слід зазначити, що в цілому органозберігаюче лікування меланом преекваторіальної зони є проблемним аспектом в офтальмоонкології. Навіть при відносно невеликих меланомах ефективність застосування брахітерапії або її комбінації з лазеркоагуляцією та кріодеструкцією неможливо в силу специфіки локалізації новоутворення; лікування протонним пучком або іншими видами сучасної променевої терапії в переважній більшості випадків закінчується неоваскулярною глаукомою і необхідністю енуклеації очного яблука, навіть якщо при цьому вдалося досягти резорбції пухлини.

Інтенсивний розвиток хірургічних технологій і відповідно апаратури для швидкого, безкровного і щадного розтину тканин при виконанні оперативних втручань на основі застосування різних довжин хвиль електромагнітного спектру, а саме лазерних і радіохірургічних методів лікування отримав широкий розвиток.

У літературі є дані про використання радіохвильової хірургії в лікуванні новоутворень повік, кон'юнктиви і рогівки [5, 79]. Однак, технологія радіохвильової хірургії, яка представлена в цих роботах, не може бути застосована при видаленні внутрішньоочних меланом, тому що за своєю анатомічною будовою – це різні структури ока.

Обмежений досвід використання радіохвильового ножа в хірургічному лікуванні увеальних меланом мають російські дослідники [5], але широкого використання цей метод не отримав.

Дані про застосування радіохвильової хірургії при меланомі іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації відсутні. Невідомі раціональні режими та оптимальні потужності радіохвильового ножа при маніпуляціях на склері, райдужці, циліарному тілі і судинній оболонці. Відсутні гістоморфологічні дані про особливостей зміни пухлинної і здорової тканини під впливом радіохвильового ножа, а також дані про клінічні особливості раневого загоєння тканин ока після його застосуванням.

В літературі немає даних про використання радіохвильового ножа при комбінованому лікуванні увеальних меланом, а саме після попередньої брахітерапії редукованими дозами.

Тому розробка органозберігаючих і функціонально зберігаючих способів лікування меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації на основі радіохвильової хірургії і попередньої брахітерапії є актуальним.

Мета дослідження: підвищення ефективності блокек்சизії при лікуванні хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації методом радіохвильової хірургії (3,8-4,0 мГц) і комбінації її з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні і гістоморфологічні особливості змін тканин ока (склери, райдужної оболонки, циліарного тіла і судинної оболонки) після іридоциклектомії і циліохоріоїдеоектомії радіохвильовим ножом та ріжучим мікрохірургічним інструментом в експерименті у кроликів.

2. Вивчити клініко-морфологічні особливості у хворих на увеальну меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації за даними відділу офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за період з 1970 по 2000 рік і з 2006 по 2018 рік.

3. Вивчити клінічні і гістоморфологічні особливості змін тканин видаленої меланоми іридоциліарної локалізації і оточуючих здорових тканин у хворих після застосування радіохвильового ножа та ріжучого мікрохірургічного інструмента.

4. Вивчити клінічні і гістоморфологічні особливості змін тканин видаленої меланоми цилиохоріоїдальної локалізації і оточуючих здорових тканин у хворих після застосування радіохвильового ножа і попередньої брахітерапії редукованими дозами.

5. Вивчити інтра- і післяопераційні ускладнення при блокексізі у хворих на увеальну меланому з використанням радіохвильового ножа і попередньої брахітерапії редукованими дозами.

6. Вивчити результати блокексізі радіохвильовим ножом у хворих на увеальну меланому за даними найближчих і віддалених спостережень.

7. Вивчити ефективність блокексізі радіохвильовим ножом з попередньою брахітерапією редукованими дозами у хворих на увеальну меланому за даними найближчих і віддалених спостережень.

8. Розробити показання для застосування блокексізі у хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації радіохвильовою хірургією та комбінації її з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

Об'єкт дослідження – меланоми іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації.

Предмет дослідження – клінічні, гістоморфологічні особливості тканин увеальної меланоми після застосування радіохвильового ножа і комбінації його з попередньою брахітерапією, ефективність блокексізі із застосуванням радіохвильового ножа і комбінації його з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

Методи дослідження - офтальмологічні (офтальмоскопія, біомікроскопія, тонометрія, гоніоскопія, фотореєстрація, сонографія); гістоморфологічні; статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено дані про гістоморфологічні особливості тканин ока (склери, райдужної оболонки, цилиарного тіла, судинної оболонки) кроликів в експерименті після використання радіохвильового ножа. В безпосередній близькості від місця розрізу в них розвиваються виражені некротичні і

дистрофічні зміни (зони гомогенізації і сухого некрозу стромы і пігментного епітелію) які поширюються навколо. Навколо зон гомогенізації і некрозу відзначається виражена запальна реакція, що характеризується лімфоцитарною інфільтрацією. Дані зміни є стійкими і зберігаються протягом 30 днів, за які формується захисний бар'єр для відмежування оточуючих тканин в зоні розрізу, що відповідає вимогам абластики.

Вперше встановлено особливості гістоморфологічних змін тканини меланоми циліохоріоїдальної локалізації після проведення попередньої брахітерапії редукованими дозами. Попереднє опромінювання в 64,3% випадків зменшує життєздатність пухлинних клітин і відмежує їх від здорових тканин, про що свідчать великі вогнища некробіозу з дисперсією пігменту у підставі пухлинного вузла і на межі зі склерою, фіброзу і лімфоцитарної інфільтрації в осередку деструкції пухлини, часткове запусіння судин, що знижує ймовірність продовженого росту та метастазування.

Відмінності одержаних результатів від відомих раніше

Даних відносно застосування опромінювання редукованими дозами меланом циліохоріоїдальної локалізації перед блокексізією радіохвильовим ножом у доступній літературі не знайдено.

Особистий внесок здобувача

Ідею дисертаційної роботи запропоновано науковим керівником, д.мед.н., професором А. П. Малецьким, разом з ним визначено напрямки дослідження, сформульовано мету та завдання. Автором проведено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, обґрунтовано схеми і методичні підходи до дослідження. Виконано експериментальні і клінічні дослідження. Гістоморфологічні дослідження проведено в лабораторії патоморфологічних та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за консультативною допомогою професора Віта В.В. Статистичну обробку отриманих даних проведено за підтримки асистента кафедри внутрішньої медицини ПЗВО «Міжнародний Європейський

університет», к.мед.н. Ворохти Ю.М.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на засіданнях вченої ради ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (2011, 2019), на засіданні Одеського обласного товариства офтальмологів (2008, 2011, 2018), на 106 конгресі Німецького офтальмологічного товариства (Німеччина, Берлін, 2008), на міжнародній науковій конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження академіка Н.О. Пучківської «Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб» (Одеса, 2008), на XIII з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2014), на науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання» (Одеса 2016, 2017, 2019), на науково-практичній конференції офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей «Актуальні питання офтальмології», (Запоріжжя, 2015), на XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), на науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології» (Львів, 2018), на Європейському конгресі офтальмологів (Франція, Ніцца, 2019).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 169 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел (містить 240 найменувань, представлених на 27 сторінках). Дисертація ілюстрована 12 таблицями та 44 рисунками, з них 3 таблиці та 6 рисунків займають 6 окремих сторінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконувалась в рамках планових НДР, що проводились в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України»: «Розробити методи хірургічного (іридоциклектомія), лазерного

(транспупілярна термотерапія) і комбінованого (радіокріохірургія) лікування злоякісних новоутворень увеального тракту ока і кон'юнктиви і визначити механізми реалізації лікувального ефекту цих методів» (№ держреєстрації 0116U002684), 2016-2018 рр.; «Вивчити патогенетичні механізми реалізації клінічного ефекту нових комбінованих методів лікування меланом увеального тракту» (№ держреєстрації 0119U101013), 2019-2021 рр. в яких автор була співвиконавцем.

Практичне значення отриманих результатів

Вперше розроблено спосіб лікування хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації за допомогою блокексіції із застосуванням радіохвильового ножа і попередньої брахітерапії редукованими дозами, що дозволяє знизити сумарну дозу опромінювання в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді. При цьому показник локального контролю лікування хворих склав 85,7% (Патент України № 143392, 2020, Бюл. № 14).

Розроблено спосіб лікування увеальної меланоми іридоциліарної локалізації за допомогою блокексіції із застосуванням радіохвильового ножа, що дозволяє підвищити показники локального контролю лікування хворих до 97,8% у порівнянні з використанням ріжучого інструменту.

Вперше розроблено показання для лікування меланом іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації за допомогою блокексіції із застосуванням радіохвильового ножа і радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією редукованими дозами при розмірі пухлини (за даними УЗ сканування): основа пухлинного вузла до 11,0 мм і проміненція в скловидне тіло – до 9,0 мм.

Впровадження в практику

Результати дослідження впроваджено в роботу відділення офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» і відділення офтальмології комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

РОЗДІЛ 1

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛІКУВАННЯ МЕЛАНОМИ УВЕАЛЬНОГО ТРАКТУ ОКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія, фактори ризику перебігу меланом увеального тракту ока

У структурі офтальмоонкологічної патології увеальна меланома (УМ) займає друге місце (до 25%), а серед всіх первинних внутрішньоочних злоякісних новоутворень її питома вага досить висока і досягає 80-90% [13, 24, 35, 36, 38].

За даними літератури, у всьому світі нараховується понад 7000 випадків виникнення УМ на рік, середній стандартизований за віком коефіцієнт захворюваності дорівнює 4,3 на мільйон [21, 39, 45, 46, 50, 84, 148, 184]. УМ зустрічається в рівній мірі як у чоловіків, так і у жінок, з невеликим переважанням серед чоловіків [49, 99, 145]. На європеоїдів припадає 98% випадків, на вихідців з Латинської Америки – близько 1%, а у азіатів, африканців і корінних американців рівень захворюваності становить менше 1% [145, 163]. Увеальна меланома зазвичай зустрічається у пацієнтів у віці 50-60 років [24, 99, 145, 166, 167]. Є дані, що коефіцієнт захворюваності збільшується з віком і досягає максимуму в 70-75 років, а потім стабілізується [49, 163, 176, 206].

У 90% випадків меланома розвивається в хоріоїдеї. Рідше УМ зустрічається в циліарному тілі (6%) і райдужній оболонці (4%) [15, 38, 39, 99, 106].

Пухлини іридоциліарної локалізації складають 38,4% від загального числа новоутворень увеального тракту. У райдужці і циліарному тілі розвиваються переважно пігментні пухлини. За даними А.Ф. Бровкіної

злюкисні пухлини іридоциліарної зони спостерігаються у 28% хворих [15].

У літературі є повідомлення про ряд факторів ризику при прогнозуванні перебігу захворювання увеальною меланою. Так, прогноз погіршується паралельно зі зміною локалізації пухлини від переднього до заднього відділу, пухлини райдужної оболонки мають більш сприятливий прогноз щодо життя хворого [100, 146, 199, 219].

Летальність при УМ зростає в міру збільшення розміру пухлини [1, 16, 23, 24, 228, 239]. За даними літератури виживання протягом 5 років після енуклеації з приводу увеальної меланоми складає 84% при малих розмірах пухлини, 68% – при середніх і 47% – при великих [237]. Дослідження J.W. McLean et al. і R.B.S. Packard показали, що при протяжності пухлини в увеального тракту до 11 мм показник смертності при 10-річному спостереженні досягає 20%, при 11-15 мм – 40%, а при більше 15 мм – 65% [200, 205].

Велике значення має локалізація переднього краю пухлини поблизу цилиарного тіла, наявності інвазії склеральної капсули і поширення в м'яких тканинах орбіти [188]. Так, прогноз погіршується паралельно зі зміною локалізації пухлини від переднього до заднього відділу. Десятирічне виживання хворих при досягненні переднім краєм пухлини екватора очного яблука становить 43,9%, а позаду екватора – 76,5%. Пухлини райдужки мають більш сприятливий прогноз щодо життя хворого. Крім того, чим ближче до цилиарного тіла розташований передній край новоутворення хоріоїдеї, тим більшу злюкисність вона має [41, 200, 205].

Гістоморфологічними дослідженнями встановлено залежність прогнозу від клітинного типу увеальної меланоми, наявності або відсутності лімфоцитарної інфільтрації її паренхіми, ступеня метастазної активності [34, 122, 123, 177]. При цьому прогностичне значення, в першу чергу, залежить від клітинного типу меланоми. Так, при веретенноклітинній меланомі несприятливим прогностичним значенням є: ступінь пігментації, ступінь інвазії в оточуючі тканини, характер росту, лімфоцитарна інфільтрація або некроз пухлини [191]. У той же час, при змішаних і епітеліоїдних меланомах

перераховані вище фактори – незначні, а найбільш значним залишається клітинний тип [34].

Великим прогностичним значенням є наявність і ступінь інвазії склеральної капсули. Поширення меланоми в середні шари склери, особливо в епісклеру і орбіту, значно погіршує прогноз. Так, при відсутності інвазії виживання протягом 5 років після енуклеації становить 89,7% (10-річна – 81,7%), а при ураженні епісклери, відповідно 42,5% і 23,8%. Встановлена залежність прогнозу від типу пухлинних клітин. Вона найбільш сприятлива при меланомі веретенноклітинного типу (5-річна летальність становить 2-8%). При змішаному і епітеліоїдному клітинних типах цей показник відповідно становить 42% і 55% [157, 198, 239].

Висока мітотична активність пухлини, лімфоцитарна інфільтрація або некроз її паренхіми, ступінь пігментації також несприятливо позначаються на прогнозі, особливо при веретенноклітинному типі. Незалежно від клітинного типу, локалізації і ступеня пігментації увеальної меланоми одним з прогностичних факторів є форма росту пухлини. Меланоми можуть рости у вигляді вузла, гриба, а також дифузно з утворенням площинного ураження. При дифузному зростанні нерідко спостерігається інвазія склери і орбіти. Форма зростання новоутворень судинного тракту багато в чому визначається її розмірами. Меланоми райдужної оболонки, при їх малих розмірах, мають площинний або дифузний тип зростання. Пухлини, які мають великі розміри, пухлини циліарного тіла і хоріоїдеї частіше мають грибовиду або вузлову форму росту. Меланоми з площинним зростанням частіше мають змішану або епітеліоїдну будову [3, 31, 157, 198, 239].

1.2. Клініко-морфологічна характеристика меланом увеального тракту ока

Пухлини райдужки та іридоциліарної зони тривалий час були і залишаються предметом вивчення як клініцистів, так і гістологів [3, 6, 9, 15, 87,

99]. Найбільш несприятливі новоутворення райдужки ті, що мають площинний або дифузний характер росту. При площинній формі можливі великі поширення новоутворення аж до кута передньої камери (КПК), а також по задній поверхні рогівки. При дифузній – рівномірна поразка строми райдужки на великій відстані часто веде до залучення в патологічний процес циліарного тіла. Найбільшу злоякісність має іридоциліарна форма з анулярним зростанням. Пухлина поширюється по всьому колу, викликаючи блокаду КПК і розвиток глаукоми. При цій формі частіше спостерігається екстрабульбарне зростання пухлини і інвазія дренажної системи [38].

В. М. Шепкалова зі співавт. [99] вважають, що форма зростання і поширення меланоми циліарного тіла залежить від первинної локалізації новоутворення. Якщо пухлина виходить з коронарної частини циліарного тіла, то вона росте в сторону задньої камери, формуючи кулястий вузол. У хоріоїдею новоутворення проростає в останню чергу, тому що циліарний м'яз стримує ріст пухлини. Меланома, яка виходить із плоскої частини циліарного тіла, поширюється вперед уздовж волокон меридіонального м'язу. Новоутворення рано проникає в супрахоріоїдальний простір, а потім – в хоріоїдею. Меланома з судинного шару увеальної частини циліарного тіла в першу чергу інфільтрує структури передньої камери і райдужку. Меланома з міжм'язових відділів циліарного м'язу, навпаки, проростає в КПК пізніше, так як циркулярний м'яз перешкоджає росту пухлини. Мікроскопічні клітинні типи меланом іридоциліарної зони не відрізняються від хоріоїдальних [39].

Слід зазначити, що пухлини райдужної оболонки та іридоциліарної зони на відміну від пухлин заднього відділу увеального тракту частіше зустрічаються у людей молодого та середнього віку [16, 99], тобто у працездатної частини населення. Тому питання про органозберігаюче лікування та максимальне збереження зорових функцій для цього контингенту хворих особливо важливі.

1.3. Прогноз захворювання та шляхи зменшення ризику метастазування

Незважаючи на досконалий місцевий контроль пухлини, пацієнти з увеальною меланомою піддаються ризику метастазування, рівень виживання при якому не змінився за останні 40 років. Метастатична дисемінація відбувається гематогенно і зазвичай приблизно в 90% випадків захоплює печінку. Метастазування, проте, може також статися в легені (24%), в кістки (16%) і в інші органи [49]. Смертельний наслідок зазвичай настає протягом 12 місяців після виявлення метастазів [49, 85, 107]. Пацієнти з метастазами в печінку живуть в середньому 4-6 місяців, однорічне виживання становить 10-15%. Час виживання для пацієнтів з метастазами іншої локалізації, згідно з даними літератури, становить 19-28 місяців [65, 107].

Лікування з застосуванням системної або місцевої хіміотерапії, часткової гепатектомії рідко продовжують життя [158, 184, 204, 219, 223]. Для того, щоб був шанс вплинути на низький рівень виживання, необхідно раннє виявлення метастазування. Для цього рекомендується два рази на рік проходити системний моніторинг, який включає обстеження функціонування печінки, легенів за допомогою УЗ або МРТ дослідження [14, 20, 67, 108, 140, 154]. Можна припустити, що у деяких пацієнтів на момент діагностики та лікування первинної пухлини вже є невиявлені мікрومتастази за рахунок циркулюючих в периферичній крові клітин меланоми без клінічно виражених метастазів [92, 115, 139, 140].

Е. Zabor зі співавторами (2020) показали, що п'ятирічне виживання без метастазів (metastasis free survival, MFS) при УМ становить 80%, а десятирічне – 69% [235]. У лонгітудинальному дослідженні SEER показано, що в період з 1973 до 2013 року істотних змін у відносному виживанні при УМ без метастазів не відбулося і вона залишається на рівні 80,9% [145, 180].

Висока частота метастазування впливає на загальну смертність при увеальній меланомі, яка залишається високою [16, 23]. Тому за останні

десятиріччя набула розвитку допоміжна терапія, спрямована на профілактику мікрометастазування. Однак ця терапія має побічні ефекти, тому для її проведення важливо вибирати пацієнтів з високим ризиком розвитку метастазів, у яких був би позитивний результат від цієї терапії, і, отже, впоратися з побічними негативними аспектами. Системні методи лікування включають хіміотерапію, імунотерапію, гормональну терапію, біологічну терапію і прицільну терапію. Нерандомізовані дослідження, проведені на сьогоднішній день, не дали очікуваних результатів [183, 184, 220].

Сигнальний шлях MAPK (mitogen-activated protein kinase – мітоген-активована протеїнкіназа), що активується мутаціями GNAQ, сьогодні розглядається в якості потенційної терапевтичної мішені. Інгібітор MEK селуметиніб, що вводиться пацієнтам з увеальною меланою з мутацією GNAQ, збільшив виживання без розвитку метастазів. Однак одним з обмежень інгібіторів MAPK є те, що препарати ефективні в середньому протягом 6-10 місяців. Вважається, що це призводить до більш гострих рецидивів [109, 186].

В даний час для запобігання метастазів і збільшення виживання пацієнтів з увеальною меланою з високим ступенем ризику проводяться дослідження щодо іпіліумаба, дакарбазіна, рекомбінантного інтерферону альфа-2b, онкогенного інгібітора c-Ros кризотиніба, сунітинібу і вальпроєвої кислоти, арілсульфонамідів [178].

Дендритні клітини і вакцинотерапія мають інший підхід, оскільки вони спрямовані на виявлення терапевтично значущих імунних реакцій у пацієнтів. Застосування цього підходу при різних видах раку та увеальній меланомі широко вивчалось протягом останнього десятиліття. Однак на даний момент цінність таких підходів не була остаточно доведена [19, 99, 182].

1.4. Методи лікування увеальних меланом

Терапія увеальної меланоми залежить від розміру пухлини, її розташування, особливостей, стану іншого ока, системного стану і потреб

пацієнта. Методи лікування поділяються на органозберігаючі та ліквідаційні. Органозберігаючі включають фотокоагуляцію, транспупілярну термотерапію (ТТТ), кріодеструкцію, брахітерапію, опромінювання зарядженими частинками, стереотаксичну променевою терапію (СПТ), місцеву резекцію; до ліквідаційних методів належать енуклеація і екзентерація орбіти [7, 9, 10-14, 18, 21, 25, 43, 52, 53, 63, 69, 74, 81, 82, 91, 96, 105, 114, 119, 120, 121, 126, 138, 152, 168, 192].

1.4.1. Методи променевої терапії увеальних меланом. В даний час променева терапія є найбільш поширеним методом лікування увеальної меланоми, особливо з локалізацією у задньому відділі. У клінічному використанні променева терапія може застосовуватися у вигляді брахітерапії, дистанційної променевої терапії або стереотаксичної променевої терапії з лінійним прискорювачем.

Брахітерапія зазвичай проводиться з використанням радіоізотопів: Rh-106, Sr-90, Y-90 (бета-джерела), I-125 (гамма-джерела) або їх комбінації. Іншими менш використовуваними ізотопами, які випромінюють гамма-частинки, є Co-60 і Pd-103, а також ізотоп Au-198. У Європі частіше застосовуються рутенієві (Rh-106) та стронцієві (Sr-90) аплікатори. Доза, що знищує пухлинні клітини, яку необхідно направити на верхівку пухлини, становить близько 100 Гр при використуванні рутенієвих аплікаторів і 270 Гр – стронцієвих [57, 124, 127].

Застосування брахітерапії залежить від товщини і місця розташування пухлини. Було визначено, що аплікатори Ru-106 ефективні при малих і середніх пухлинах (діаметр основи до 16 мм і товщина до 6 мм) при одиночному застосуванні або до 8 мм при поєднанні з транспупілярною термотерапією (ТТТ) [2, 26, 51, 55, 122, 137, 151, 155, 166].

В роботі Messer J. A. et al. (2020) [201] розглядаються пухлини товщиною 2,5-10 мм з діаметром основи менше 16 мм і проведено порівняння пацієнтів, що піддавалися брахітерапії аплікаторами з I-125, з пацієнтами, яким була проведена енуклеація. За показниками смертності за 10 років обидві групи не показали істотних відмінностей. Рівень смертності від меланоми за 5, 10 і 12

років становив відповідно 10, 18 і 21% в групі брахітерапії в порівнянні з 11, 17 і 17% – в групі енуклеації.

Дослідження з використанням аплікаторів з Ru-106 показали, що цей ізотоп несе підвищений ризик місцевого рецидиву для пухлин товщиною понад 5 мм [189]. До ускладнень, пов'язаних з цією терапією, відносяться катаракта, радіаційна ретинопатія і оптикопатія, макулопатія, неоваскулярна глаукома і ексудативна ремісія пухлини [211, 214, 221].

Аплікатори, що містять стронцій (Sr-90) і ітрій (Y-90) використовуються при висоті пухлини, що не перевищує 4,0 мм. При більшій промінності доцільно застосовувати ізотопи рутенію (Ru-160) і радію (Rh-160) [230, 234, 236, 238].

Не дивлячись на те, що більшість дослідників відзначають високу ефективність брахітерапії, при її використанні виникає ряд обставин, що ускладнюють широке застосування методу. Перш за все, традиційні методи брахітерапії вимагають стаціонарного лікування, використання загального наркозу, метод може викликати ряд серйозних ускладнень, таких як променевиї некроз кон'юнктиви, парез окорухових м'язів, ретиноваскуліти, променева катаракта, атрофічна повзуча ретинопатія, нейропатія, гемофтальм, деструкція склоподібного тіла, вторинна глаукома, відшарування сітківки [100, 129, 238]. Ці ускладнення є причиною значної втрати зору, а іноді призводять і до повної втрати зору, що веде до серйозної психічної травми і істотного зниження якості життя пацієнтів [77, 78, 86, 90, 94, 104, 108, 110, 111, 113, 114].

Застосування бета-терапії у вигляді монотерапії не знайшло широкого застосування в лікуванні новоутворень іридоциліарної області, однак є ряд повідомлень про доцільність її використання при неоперабельних меланомах і метастатичних ураженнях. При цьому у 93% хворих (13 з 14 пацієнтів) відзначений регрес пухлини. Незважаючи на великі дози опромінювання (СВД 1200 Гр), тільки в одному випадку спостерігався розвиток променевої кератопатії. Побічний ефект опромінювання проявлявся у віддалений період у вигляді васкулопатії райдужки без розвитку глаукоми (2 випадки), розвитку

задніх синехій (5 випадків), і катаракти (7 випадків) [224].

Опромінення протонами призначається в тих випадках, коли розмір і місце розташування пухлини не дозволяють застосувати брахітерапію. Цей спосіб впливу може використовуватися для лікування пухлин товщиною до 14 мм і з діаметром підстави до 28 мм. Desjardins et al. [167] повідомляється, що показники метастазування після протонотерапії при 5 і 10 років спостереження рівні – 18,5% і 26,6% відповідно. Місцевий рецидив після 5 років спостереження був у 4% пацієнтів, а у 10% – після 10 років спостереження, тоді як більшість рецидивів спостерігалася в перші 3 роки після лікування [167].

Навіть при досягненні резорбції пухлини великих розмірів можливі ускладнення, що подальше потребує енуклеації. Ця терапія підходить для невеликих пухлин на задньому полюсі, що охоплює макулу або зоровий нерв. Однак, після 5-річного спостереження у 68% пацієнтів буде спостерігатися втрата зору [99, 163]. Ускладнення, викликані жорстким протонним випромінюванням, схожі на ті, що викликає брахітерапія, але також включають в 12% випадків втрату вій, у 8,5% – відшарування сітківки, у 23,4% – розвиток глаукоми, у 6% – сухість очей, у 15% – катаракту, що вимагає хірургічного втручання, у 18% і 37% – оптичну нейропатію і макулопатію відповідно (після 8-річного спостереження) [44, 56, 65].

Альтернативою протонної терапії є стереотаксичне опромінення пучком фотонів. Хоча ефективність протонної терапії теоретично з точки зору обмежування здорової тканини від дії радіації не доведена. Стереотаксична радіохірургія більш вигідна, оскільки вона не вимагає передопераційного хірургічного втручання для розмітки меж пухлини і економічно більш ефективна [29, 87, 88, 93, 94, 113].

При стереотаксичній променевій терапії (СПТ) опромінення застосовується або у вигляді разової дози, або розподілення її на менші рівні дози. При стереотаксичному фотонному опроміненні використовуються такі пристрої, як гамма-ніж, лінійний прискорювач і кібер-ніж. Перевага стереотаксичного методу полягає в тому, що межі пухлини визначаються за

допомогою МРТ і КТ, а для визначення місця пухлини не потрібна хірургічна процедура [50, 89, 93, 124, 211, 240].

Гамма-ніж успішно використовується для лікування увеальної меланоми [49, 50, 76]. Однак при його використанні – високі показники радіаційної ретинопатії і неоваскулярної глаукоми (8,6-64%) [76, 99].

Лінійний прискорювач використовується для лікування увеальної меланоми за допомогою методу стереотаксичної гіпофракційної променевої терапії. Переваги такого методу полягають в меншому впливі опромінення на здорові тканини, прилеглі до пухлини, і запобіганні довготривалого впливу. Застосування безконтактних систем фіксації, підвищують комфорт пацієнта і дотримання режиму лікування [40, 64].

Використовуючи СПТ, Zehetmayer M. зі співав. [237] досягли місцевого контролю пухлини в 98% випадків і зменшення висоти пухлини у 97%. Середнє відносне зменшення обсягу пухлини становило 44%, 60% і 72% після закінчення 12, 24 і 36 місяців спостереження відповідно. У 7 пацієнтів розвинулися метастази (11%). Вторинну енуклеацію проведено у 8 випадках (13%). Тяжкість захворювання була більш значна в пухлинах, які по висоті перевищували 8 мм. У пухлинах, що перевищують 8 мм, при дозі 10 Гр виникав високий ризик запалення перифокальних тканин.

Загальними ускладненнями для всіх видів променевої терапії є радіаційна ретинопатія і оптикопатія, в основі яких лежить хронічна прогресуюча васкулопатія капілярів, що викликана ушкодженням ендотелію судин [50, 99]. Ці ушкодження викликають дилатацію капілярів, підвищену проникність судин, тромбоз, ретинальний ексудат і кровотечу, що і призводить до повної атрофії сітківки і гіпоперфузії капілярів. Першою ознакою може бути зниження гостроти зору через субклінічний набряк макули. Ішемічна ретинопатія може прогресувати до проліферативної ретинопатії і крововиливу в склоподібне тіло. Gigliotti C. з співавторами повідомляють [175], що радіаційна макулопатія зустрічається після протонної променевої терапії в 90% випадків. Оптична невротія, викликана випромінюванням, зазвичай викликає раптову,

безболісну односторонню втрату зору протягом 3-8 місяців після впливу радіації [49, 50, 99].

Фотокоагуляція (ФК) досить часто використовується для лікування хворих на УМ з невеликими (до 2 мм по промінці і не більше 4 діаметрів диска зорового нерву по площі) розмірами [80, 83]. Але метод має обмеження. Він не придатний для лікування пухлин з маловираженим пігментним компонентом [144].

Для підвищення ефективності світлової енергії та локальної радіотерапії, використовуються модифікатори біологічних відповідей, які поглиблюють стан пухлинних клітин і активують функцію протипухлинної резистентності організму. До таких модифікаторів біологічних відповідей відносяться цитокіни (інтерферони, інтерлейкіни, фактори некрозу пухлини та ін.). Включення їх в комплекс органозберігаючого лікування УМ дозволило розширити показання для їх лікування [168].

Вже більш 20 років досить широкого поширення в практиці лазерних офтальмохірургів набув метод ТТТ [50, 95]. ТТТ – це метод лікування, який використовує модифіковану систему живлення діодного лазера, щоб викликати гіпертермію в пухлині, подаючи світло в інфрачервоному діапазоні. Пухлину нагрівають до температури 60-65° С [66, 70]. Доведено, що при короткочасному спостереженні регресія пухлини після ТТТ може бути досягнута у 90% пацієнтів [2, 51].

Однак дослідження з більш тривалим спостереженням охолодили первісний ентузіазм і засвідчили, що звичайна фотокоагуляція і ТТТ в плані клінічної ефективності не надто відрізняються. Singh A. D. з співавторами [227] визначили середню частоту рецидивів після первинної ТТТ у пацієнтів з невеликою меланою у 17% (8-56%) і повідомили, що 7% цих рецидивів пов'язано з екстрасклеральним поширенням. ТТТ можна застосовувати тільки при промінці пухлини до 2,5 мм. При високому ризику рецидиву пухлини [217, 218] необхідно уважно відбирати пацієнтів і ретельно контролювати процес лікування ТТТ.

В даний час ТТТ адаптують для застосування спільно з брахітерапією [70] або застосовують в якості вторинної терапії для локального рецидиву пухлини після променевої терапії або місцевої резекції [229]. Shields A.D. з співавторами поєднали брахітерапію і ТТТ для лікування хоріоїдальної меланому у 270 пацієнтів і виявили, що брахітерапія в поєднанні з ТТТ забезпечує чудовий місцевий контроль пухлини з рецидивом тільки у 3% хворих при спостереженні протягом 5 років [224]. Однак при застосуванні цього підходу виявляються такі ускладнення як регматогенне відшарування сітківки, епімакулярний фіброз, оклюзія судин і кровотеча [215, 224, 229, 233].

В літературі наводяться дані про застосування ТТТ в поєднанні з внутрішньовенним введенням індоціаніну зеленого [125].

Надалі було доведено, що ефективність ТТТ залежить від ступеня пігментації пухлини і розвитку власної внутрішньопухлинно-судинної мережі. Встановлено, що чим меншу пігментацію і більш розвинену власну судинну мережу має пухлина, тим гірше ефективність її лікування із застосуванням інфрачервоного лазера [123, 125]. Некроз УМ після ТТТ (максимальна глибина некрозу – 3,9 мм) обумовлений впливом на саму пухлинну клітину і на її імуногенетику [51, 101]. Гіпертермічний вплив на меланому клітину, це, перш за все «удар» по її енергетичному базису, по мітохондріях, в результаті якого відбувається їх набряк і розпад [32, 51]. Доведено також факт впливу гіпертермії на імуногенетику пухлинної клітини. В результаті лазерної дії відбувається стимуляція проникнення макрофагів в пухлину і видалення опромінених пухлинних клітин за допомогою фагоцитозу. Вільнорадикальний кисень, що вивільнюється під час і після ТТТ ініціює окислювальний стрес і тромбоз власних судин пухлини [26, 137, 151, 155, 156, 166].

У деяких випадках через 3-6 місяців після лазерних впливів на місці пухлини формуються вогнища субретинального фіброзу із залишковою темною желеподібною субстанцією, оточені зоною атрофії судинної оболонки. Він не прогресує і не реагує на додаткові лазерні впливи хвиль різної довжин [6, 33]. Найбільш частими ускладненнями після ТТТ меланом є формування

ретинального розриву і регматогенного відшарування сітківки [49], викид пігменту в склоподібне тіло після передозування енергії під час процедури [49, 65], виникнення субретинальної хоріоїдальної неоваскуляризації [49, 65, 91], субретинальна центральна і периферична пігментна дисперсія [49, 91], формування макулярних складок сітківки, при периферичній локалізації новоутворення – виникнення ексудативного відшарування сітківки, а при парацентральної локалізації пухлини – тромбоз гілок центральної вени сітківки з розвитком макулярного набряку [27, 28, 49].

Лазерне випромінювання з довжиною хвилі 577 нм проникає в сітківку глибше, ніж короткохвильове (532 нм) і має максимальну здатність поглинення оксигемоглобіном крові і судинною стінкою. При коагуляції тканин очного дна воно легше проходить крізь непрозорі середовища – помутнілий кришталик та помутніле склоподібне тіло. Потрібна ступінь інтенсивності коагулята на сітківці при використанні «жовтого» спектра має на третину меншу потужність випромінювання, ніж при «зеленій» довжині хвилі [30, 49, 99]. При впливі на пухлину «жовтого» лазерного спектру первинно селективно коагулюється її власна судинна мережа. Вплив на термонестійкі новостворені пухлинні судини веде до їх тромбування, запусіння і, в кінцевому підсумку, до ішемічного некрозу пухлини. Це, в свою чергу, позбавляє пухлину кровопостачання, руйнує її «скелет», зменшуючи або повністю запобігаючи інтенсивній транссудації рідини з меланоми після ТТТ, запобігаючи можливому вторинному ексудативному відшаруванню сітківки [18, 30, 117].

1.4.2. Хірургічні методи лікування меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації. Успіхи, досягнуті у вивченні морфогенезу і клініки пухлин іридоциліарної і циліохоріоїдальної зони, а також розвиток мікрохірургічної техніки, дозволили переглянути існуючий багато десятиліть погляд про обов'язкову енуклеацію очей. Це послужило поштовхом для широкого застосування хірургічного органозберігаючого лікування пухлин цієї локалізації (іридектомія, іридоциклектомія, іридоциклохоріоїдектомія та ін.) [42, 172, 174, 202].

Вперше опис техніки ексцизії пухлини райдужної оболонки, що розповсюджується в циліарне тіло, було зроблено Мурзіним О.М. в 1930 році. Йому належить пріоритет у використанні корнеосклерального підходу для видалення ізольованих новоутворень райдужки [49]. В. П. Архангельський в 1953 році запропонував спосіб руйнування пухлини райдужної оболонки, що не доходить до кореня, шляхом діатермокоагуляції [4].

Поступово, показання до органозберігаючого лікування при внутрішньоочних пухлинах розширювались. Поширення пухлини на преекваторіальну зону вже не зупиняло хірургів [59]. Модифікувались розрізи, відпрацьовувалась техніка видалення пухлинного вузла, розроблялись єдині принципи хірургічних втручань.

У 1974 році G.A. Reuman і D.J. Apple. повідомили про випадок меланоми хоріоїдеї, видаленої шляхом локальної резекції стінки ока на всю товщину області, розташованої над пухлиною, з передопераційним застосуванням фотокоагуляції навколо меланоми з метою зменшення кровопостачання пухлини, зменшуючи ризик кровотечі. Дефект очної стінки був закритий склеральним трансплантатом [209].

Кількома роками пізніше G.A. Reuman і M. Raichand поділились своїм досвідом використання цієї техніки на більшій кількості пацієнтів (19 пацієнтів) і показали багатообіцяючі результати, оскільки 13 з 19 пацієнтів зберегли хороший зір. Автори застосували цю техніку в якості альтернативи енуклеації в окремих випадках хоріоїдальної меланоми [208].

У 1984 році G. A. Reuman et al., опублікували свій 10-річний досвід використання і поліпшення цієї техніки у 34 пацієнтів із середнім періодом спостереження близько 5,3 років. Вони повідомили, що не спостерігалось місцевих рецидивів і тільки у двох хворих були віддалені метастази через 3-4 роки, незважаючи на великі хірургічні маніпуляції, що і вказувало на ефективність цього лікування в довгостроковій перспективі [210]. Вони запропонували певні критерії для проведення ексзорезекції УМ: діаметр основи пухлини не більше 10 мм, локалізація на екваторі або предекваторіально, не

більше однієї третини очного дна покрито ексудативним відшаруванням сітківки, відстань між новоутворенням і диском зорового нерва становить не менше 3 мм, наявність прозорих середовищ, відсутність передопераційних ознак метастазів і придатність пацієнта для загальної анестезії за станом здоров'я [208, 210].

Пізніше було розроблено і прийнято багатьма хірургами нову техніку «Часткова пластинчаста склероектомія» [225, 226]. Вона включає створення круглого, прямокутного або багатогранного склерального клаптя, відступивши на 4 мм від місця проєкції пухлини з секцією екстраокулярних м'язів. Склеральний розріз робиться через глибокі шари склери, в проєкції меланоми, щоб оголити підлягаючу нормальну увеальну тканину, яка потім розрізається, щоб оголити підлягаючу нормальну тканину сітківки. Пухлина видаляється разом з внутрішнім склеральним шаром, що лежить над нею, без порушення підлягаючої сітківки і склоподібного тіла.

Foulds et al. [173] запропонували тупе розсічення ножицями між сітківкою і пухлиною, якщо вони щільно прилягають одна до одної. M.J. Jager et al. в таких випадках [179] рекомендували використовувати скальпель Барда-Паркера, що знижує частоту ятрогенного пошкодження сітківки і її регматогенного відшарування. Залишкову пухлинну тканину можна лікувати за допомогою ад'ювантної променевої терапії. Після закінчення місцевої резекції можна провести вітректомію, особливо при наявності ятрогенних розривів сітківки. Дефект закривається шляхом повернення зовнішнього склерального шару на його анатомічне місце та накладення вузлових швів. Метою цього методу є резекція пухлини із збереженням нейросенсорної сітківки, яка поліпшує зоровий прогноз у таких пацієнтів [165, 173, 225, 226].

Цей метод підтримали J.A. Shields et al. [225, 226] і V.Damato [165, 173].

Jager et al. [178] запропонували кілька модифікацій, спрямованих на зниження ризику операційних ускладнень, включаючи розриви сітківки, регматогенне відшарування сітківки і післяопераційну диплопію. Щоб знизити ризик субретинальної гематоми та інтраопераційної кровотечі операцію бажано

проводити під загальною гіпотензивною анестезією. Також Jager et al. для зниження ризику кровотечі запропонували припікання коротких задніх цилиарних артерій навколо пухлини [179].

У 1991 році J.A. Shields et al. повідомили про свій досвід часткової увеальної склеректомії у 95 пацієнтів з цилиохоріоїдальною меланомою. У 83% пацієнтів відбувся крововилив в склоподібне тіло і у 35% – в сітківку. У більшості з них відбулося спонтанне розсмоктування крововиливу, але з залишенням фіброзної смуги. Відшарування сітківки було у 28% пацієнтів, але операція потрібна була тільки у 16 пацієнтів (17%). Катаракта розвинулася у 34%, але не вимагала втручання. В 15 випадках через залишкову або рецидивуючу пухлину було проведено енуклеацію. Віддалені метастази були у 5% пацієнтів, у 24% пацієнтів кінцева післяопераційна гострота зору дорівнювала або була краще, ніж доопераційна [225].

В.Е. Damato et al. повідомили про частоту регматогенного відшарування сітківки після екзорезекції меланоми хоріоїдеї. В проспективному дослідженні, що включало 156 пацієнтів, відшарування сітківки спостерігалось в 18% (28 очей). З них 25 очей були успішно прооперовані [164].

N.E. Vecchris et al. і В. Damato. et al. з метою запобігання рецидиву пухлини, після екзорезекції УМ проводили променеви терапією рутенієвими аплікаторами [147, 159].

N.E. Vecchris et al. повідомили, що ризик місцевого рецидиву склав 24% і 32% після 5- і 10 - річного спостереження відповідно. Він також зауважив, що частота рецидивів збільшується з віком, великим діаметром основи пухлини і виникненням відшарування сітківки. Відсутність ад'ювантної брахітерапії рутенієвими аплікаторами збільшує частоту рецидивів в 4,4 рази [147].

Таким чином, навіть ретельно виконана операція загрожує такими ускладненнями, як гіфема, гемофтальм, внутрішньоочна гіпертензія, відшарування сітківки, ускладнена катаракта, післяопераційний астигматизм [42, 197, 203]. Видалення пухлини не в межах здорових тканин призводить до продовження зростання і, як наслідок, в більшості випадків – до енуклеації.

З метою запобігання вищезазначених подій в ході операції з приводу злоякісної пухлини необхідно дотримуватись принципів абластики, тобто, такого проведення оперативного втручання, коли виключається залишення пухлинних клітин в операційному полі. З цією метою розроблені типові операції з приводу пухлин різних локалізацій. До абластичних методів лікування злоякісних пухлин відносять електродеструкцію, кріодеструкцію і руйнування пухлини променями лазера. Для електрохірургії застосовують змінні струми високої частоти, що викликають локальний парниковий ефект, який використовується для розкриття коагуляції тканин. Цей метод досить широко застосовується з метою забезпечення абластичності проведення оперативного втручання, наприклад, в ході резекції шлунка, товстої кишки, видалення пухлини шкіри і так далі. Кріодеструкція здійснюється спеціальним апаратом, за допомогою якого до пухлини подається рідкий азот.

Однак проведення операції на очному яблуці пов'язано з необхідністю відмови від багатьох, широко використовуваних, методів абластики. Так, наприклад, неможливо використовувати лазерне випромінювання для розтину або видалення пухлини райдужної оболонки, як втім і неможливо використовувати в ході операції постійну подачу рідкого азоту, оскільки і в тому і в іншому випадку лазерне випромінювання або перепад температури може провокувати формування катаракти.

Великий внесок у розробку принципів локального видалення пухлин іридоциліарної зони вніс Л. Ф. Лінник [58-62].

Л.Ф. Лінником запропоновано спосіб видалення внутрішньоочних пухлин, із застосуванням енергетичного джерела – низькочастотного ультразвуку та використання офтальмологічних УЗ- інструментів: УЗ -круглого ножа, УЗ - мікроскальпелів, що входять в комплект УЗХ- 201 [58, 59].

Суть застосування низькочастотного ультразвуку в діапазоні 5-15 мкм складається в зменшенні інтраопераційної травми тканин ока, виконанні розтинів, що розшаровують і одномоментно забезпечують гемостаз при проведенні видалення іридоциліохоріоїдальних пухлин і профілактиці

випадання склоподібного тіла.

Однак при цьому способі відсутня профілактика дисемінації пухлинних клітин, дозовано-економічного збереження здорових тканин цилиарного тіла і цинових зв'язок, які є опорою іридокришталікової діафрагми і райдужки. Через відсутність дозованого коагуляційного впливу на судини райдужки, цилиарні відростки, пласку частину цилиарного тіла, цилиарні м'язи, що мають різну товщину і ступінь кровопостачання є ризик розвитку гемофтальму і гіфеми. Відсутність адекватної абластичної обробки здорових тканин для попередження розсіювання пухлинних клітин, можливість локальної пухлинної дисемінації, оскільки одномоментна ультразвукова термокоагуляція країв блок-ексцизії тільки знижує ризик інтраопераційної експресії пухлинних клітин і гематогенну післяопераційну дисемінацію.

Для усунення цих недоліків деякі автори пропонують використовувати електротермокоагуляцію. За даними багатьох дослідників, основною перевагою електроножа є те, що внаслідок коагуляції зменшується фільтрація в рану тканинної рідини і знижується усмоктувальна здатність поверхні рани [4,96]. Чимало важливий і той факт, що коагуляти є білковими субстанціями, тобто не сторонніми для організму. Всі ці параметри благотворно позначаються при загоєнні ран [96, 212].

Основним недоліком, зі спостереження ряду авторів, застосування електроножа є утворення досить великої зони бічного некрозу тканин внаслідок коагуляції. Загоєння таких ран, як правило, відбувається під струпом з утворенням грубого рубця [115].

При аналізі гістологічних зрізів ран, нанесених електрохірургічним ножом, виявлені грубі порушення на мікроциркуляторному рівні (підвищена проникність судинних стінок, сладж-феномен) [212]. Крім того, в літературі також зустрічаються дані, що хвилі з частотою 1,76 мГц можуть викликати біохімічні порушення в деяких структурах очного яблука і, в тому числі, призводять до більш швидкого розвитку помутнінь кришталіка з подальшим зниженням гостроти зору [97].

Так само необхідно пам'ятати, що в разі нещільного прилягання пасивного електрода до тіла хворого можливі опіки шкіри, а якщо на шляху проходження струму високої частоти зустрічаються металеві предмети, то і до пошкодження інших тканин [97,98]. Внаслідок зазначених недоліків метод не отримав широкого застосування в хірургії захворювань органів зору, що дало поштовх до пошуку більш сучасних і тих, які будуть відповідати всім вимогам, що пред'являються до способів лікування.

В останні десятиліття досить інтенсивно розвиваються хірургічні технології і відповідна апаратура для швидкого, безкровного і щадного розтину тканин при виконанні оперативних втручань. Основним напрямком є застосування різних довжин хвиль електромагнітного спектру, а саме лазерних і радіохірургічних методів лікування.

Радіохвильова хірургія – останнє досягнення радіофізики та медицини, що з'явилося в останній чверті ХХ століття. Радіохірургія – це метод розрізу і коагуляції м'яких тканин за допомогою високочастотних хвиль (3,8-4,0 мГц). Технологія отримала широке визнання в різних галузях медицини: дерматології, загальної хірургії, оториноларингології, гінекології та стоматології. В офтальмології є лише поодинокі публікації, присвячені цьому питанню [97, 101, 125, 212, 231].

Для радіохвильової хірургії застосовуються високочастотні радіохвилі з діапазоном 3,8-4,0 мГц. Висока частота випромінювання зводить до мінімуму розсіювання теплоти в навколишні тканини і служить запорукою клінічних успіхів.

Режими розрізу (Cut) являють собою безперервний потік високочастотних коливань, дозволяє виконувати тонкий рівний розріз.

Режим коагуляція (Coagulation) виробляє легку поверхневу коагуляцію без ефекту карбонізації. Цей режим ефективний при зупинці кровотечі з судин до 1 мм в діаметрі. Коагуляція здійснюється не за рахунок утворення опікового струпа, а за рахунок формування фібрин-плівки на поверхні судини.

В роботі Балаян В.Л. (2005) [5] відзначається, що характерними

особливостями перебігу раневого загоєння при радіохвильовому впливі на тканини ока є відсутність вираженої запальної реакції тканин, асептичне загоєння рани і регенерація без грубого рубцювання і некрозу. Наявність ефекту «оплавлення» пухлини в зоні прямої дії радіоножа, повний контроль гемостазу в ході операції, безконтактне розсічення тканин, а також відсутність рецидивів і випадків регіонарного лімфогенного метастазування у пацієнтів з епібульбарними пухлинами і пухлинами повік при термінах спостереження до 15 місяців доводять абластичність методу.

Зазначені особливості забезпечують високий лікувальний, функціональний і косметичний ефект. Однак даний спосіб лікування застосовувався в лікуванні пухлинних і псевдопухлинних утворень повік, а також новоутворень епібульбарної і рогівкової локалізації [141]. У той же час радіохвильовий ніж в лікуванні УМ не використовувався.

1.4.3. Комбіновані методи лікування меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації. В офтальмоонкології широко використовуються комбіновані методи лікування: фото- і лазеркоагуляція, брахітерапія і кріодеструкція. Неінвазивні методи лікування мають значні переваги при лікуванні пухлин, що займають більше 1/3 окружності райдужної оболонки і циліарного тіла, при рецидивах після неадекватно виконаних операціях, а також є альтернативою енуклеації при метастатичних ураженнях [224].

У роботах Л.С. Терентьєвої зі співавторами [125] показано можливості комбінації брахітерапії (СВД 80-1200 Гр) з кріодеструкцією і фотокоагуляцією при іридоциліарних меланомах стадій T₂₋₃. З 107 хворих після брахітерапії і фотокоагуляції повна резорбція досягнута в 32,7% випадків, часткова – в 50%, стабілізація процесу – у 16,8%, продовжений ріст – в 18,7%. У 25% хворих з цієї групи в подальшому була виконана енуклеація. За період спостереження 2-8 років смерть від метастазів в печінку наступила в 7,5% випадків. З 11 хворих після брахітерапії і кріодеструкції повна резорбція пухлини настала в 27,3%, часткова – в 18,2%, в 45,5% довелося вдатися до енуклеації.

Відомо, що для запобігання ускладнень променевої терапії можливо застосовувати редуковані дози опромінювання, наприклад при радіокріохірургічному (РК) лікуванні злоякісних новоутворень повік. Таке поетапне використання редукованих доз променевої терапії і кріодеструкції дозволяє знизити сумарну дозу опромінення в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді, звести до мінімуму променеві ускладнення і підвищити ефективність лікування хворих [118]. Про використання редукованих доз променевої терапії (брахітерапії) перед радіохірургічним видаленням меланом ціліохоріоїдальної локалізації невідомо.

В літературі є дані про застосування при іридоциліарних пухлинах трансклеральної лазеркоагуляції. Brancato et al. [150] застосували трансклеральну контактну-компресійну лазер коагуляцію (ТСКК ЛК) неодимовим YAG-лазером енергією 1,24 Дж у 2 хворих з іридоциліарними пухлинами перед енуклеацією. При гістологічному дослідженні виявлено коагуляти по поверхні пухлини при енергії 1Дж. Збільшення енергії веде до розриву цилярної тканини і виходу формених елементів крові на поверхню коагулятів і відшаруванню цилярного тіла [150]. Методика, ТСКК ЛК з використанням неодимового і аргонного лазерів, запропонована Чечиним П.П. з співавторами [138}. Вона дозволила впливати на основу пухлини і збільшити глибину проникнення лазерного випромінювання. У 25 хворих з новоутвореннями іридоциліарної зони (20 – при лейоміомі і у 5 – з меланомою) у 21% досягнута повна резорбція, у 66% – часткова [138]. Але широкого застосування в клініці при іридоциліарних меланомах метод не отримав у зв'язку з низькою його ефективністю.

В лікуванні меланом ціліохоріоїдальної локалізації застосовувався метод локальної гіпертермії [22, 171]. Метод був привнесений із загальної онкології як ад'ювант променевої та хіміотерапії. Синергізм локальної гіпертермії і опромінювання дозволяє домогтися руйнування пухлини при зменшенні дози радіації. Це знижує кількість судинних, запальних і трофічних ускладнень з боку очей [22, 171]. У 65% хворих вдалося досягти резорбції пухлини, але в

переважній більшості випадків процес закінчився розвитком неоваскулярної глаукоми і необхідністю енуклеації очного яблука. Тому метод не знайшов застосування в клінічній практиці.

Таким чином, на сьогоднішній час є наявність безліч варіантів лікування меланом іридоциліарної і ціліохоріоїдальної області, включаючи променеви терапію, транспупілярну термотерапію, енуклеацію і хірургічне видалення пухлини, але кожна з них має свої недоліки, які не дозволяють уникнути таких ускладнень, як вторинна глаукома, постпроменева катаракта, склеромаляція і ряд інших ускладнень [148, 154, 196, 211, 220, 228].

За даними літератури, операційні і післяопераційні ускладнення при висіченні меланом, розташованих в преекваторіальній області, є сама техніка операції. Так, при висіченні пухлини традиційними методами можлива кровотеча, яку важко зупинити. Одномоментне видалення пухлини і проведення локальної брахітерапії може призводити до гіпотонії і субатрофії ока [181, 207].

Таким чином, для запобігання ускладнень при хірургічному лікуванні меланом іридоциліарної і ціліохоріоїдальної локалізації потрібна розробка нових засобів одномоментного висічення пухлини і коагуляції судин. Таким вимогам відповідає хірургія за допомогою радіохвильового ножа, але його застосування не має достатнього теоретичного обґрунтування. Також відсутні дані про поєднання радіохвильової хірургії при видаленні пухлинного вузла хоріоїдеї з попередньою брахітерапією редукованими дозами, залишаються невідомими механізми репарації і саногенеза тканин при їх використанні.

Резюме

На підставі аналізу даних літератури, можна зробити висновок, що УМ серед всіх первинних внутрішньоочних злоякісних новоутворень становить 80-90%. Пухлини іридоциліарної локалізації складають 38,4% від загального числа новоутворень увеального тракту і зустрічається у пацієнтів у віці 50-60 років. В

Україні відомостей о захворюваності і структурі УМ іридоциліарної і ціліохоріодальної локалізації немає.

Відсутня інформація про застосування радіохірургічного методу видалення меланом ціліохоріодальної локалізації: клінічні і гістоморфологічні особливості змін тканин ока (склери, райдужної оболонки, циліарного тіла і судинної оболонки) після іридоциклектомії і ціліохоріодоектомії радіохвильовим ножем.

В літературі відсутні відомості про реакцію тканин меланоми ціліохоріодальної локалізації на променеви дію редукованими дозами, а також обґрунтування і вивчення ефективності сумісного застосування променевої терапії редукованими дозами і радіохірургічного видалення меланом даної локалізації. Це є важливим для обґрунтування індивідуального підходу при лікуванні таких пацієнтів.

Немає інформації про можливі операційні і післяопераційні ускладнення блокексії радіохвильовим ножем у хворих на меланому іридоциліарної і ціліохоріодальної локалізації, не вивчені найближчі і віддалені результати лікування таких пацієнтів.

Таким чином, наявність безлічі варіантів лікування УМ іридоциліарної і ціліохоріодальної локалізації, функціональне і естетичне значення, обумовлюють особливе становище меланом іридоциліарної і ціліохоріодальної локалізації і вимагають особливих, органозберігаючих методів їх лікування.

Актуальним і доцільним є індивідуальний підхід до вибору тактики впливу на меланому іридоциліарної і ціліохоріодальної локалізації і результат її лікування з метою підвищення його ефективності. Все це диктує необхідність розробки нових не тільки органозберігаючих, але і функціонально-зберігаючих методів лікування УМ цієї локалізації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення мети дисертаційної роботи відповідно до поставлених завдань були проведені експериментальні, клініко-інструментальні і гістоморфологічні дослідження.

Метою експериментальних досліджень вивчити клінічні і гістоморфологічні особливості змін тканин ока (склери, райдужної оболонки, цилиарного тіла і судинної оболонки) після іридоциклектомії і цилиохоріоїдоектомії радіохвильовим ножем та ріжучим мікрохірургічним інструментом у кролів.

В завдання клініко-інструментальних досліджень входило вивчення ефективності блокексії у хворих на УМ іридоцилірної і цилиохоріоїдальної локалізації за допомогою радіохвильового ножа і ріжучого мікрохірургічного інструменту, а також радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

В завдання гістоморфологічних досліджень включалося дослідження структурних особливостей тканин УМ та оточуючих здорових тканин після блокексії радіохвильовим ножем і ріжучим мікрохірургічним інструментом, а також радіохірургічним ножем з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

Відомості про характер і об'єм проведених досліджень представлено в таблиці 2.1.

2.1. Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», на 12 кролях (12 очей) породи Шиншила масою 3-4 кг, віком 4-6 місяців. Під час дослідження всі тварини перебували в однакових умовах утримання.

Характер і об'єм проведених досліджень

| | Методи дослідження | Досліджувані | Число досліджуваних |
|---|-------------------------------|--|---------------------|
| 1 | Експериментальні | Кролі | 12 |
| 2 | Клінічні | хворі на меланому іридоциліарної локалізації: - основна група - контрольна група | 45 18 |
| | | хворі на меланому ціліохоріоїдальної локалізації - основна група - контрольна група | 28 20 |
| 3 | Гістологічні | - гістопрепарати райдужки, цилярного тіла і хоріоїдеї кролів - гістопрепарати видаленої меланому, райдужки, цилярного тіла і хоріоїдеї у хворих | |
| 4 | Оцінка ефективності лікування | - основна група | 73 |
| | | - контрольна група | 18 |

Всі тварини були поділені на дві групи: контрольну – 6 кролів (6 очей) і основну – 6 кролів (6 очей). В контрольній групі іридоциклектомія проведена з використанням ріжучого інструмента, а в основній – радіохвильовим ножом Surgitron.

При оцінці ефективності застосування при операціях враховувалась динаміка загоєння післяопераційної рани і терміни усунення клінічних ознак запалення навколишніх тканин, наявність і тяжкість післяопераційних ускладнень. Ступінь визначення ознак запальної реакції оцінювали в балах. Для цього використовували емпіричну трибальну шкалу: 0 – відсутність запальної реакції, 1 бал – мінімальні прояви запалення та набряку, 2 бали – помірно

виражені прояви запалення та набряку, 3 бали – виражений набряк та запальні зміни.

Кролі оглядалися щодня протягом 30 діб. Клінічні зміни в області післяопераційної рани і в оточуючих тканинах виявляли при огляді у фокальному і бічному освітленні, біомікроскопії і фотореєстрації.

Хірургічні втручання здійснювались під загальною анестезією (з розрахунку 1 мл 0,1% розчину тіопенталу натрію на 1 кг маси тіла кроля внутрішньом'язово). У всіх кролів видаляли такі структури очей: райдужку, циліарне тіло, судинну оболонку. Видалені тканини відправляли для гістоморфологічного дослідження з метою вивчення особливостей змін тканин ока після застосування хірургічного втручання різним інструментарієм.

На 10 і 30 добу після хірургічного втручання тварини виводились з експерименту методом повітряної емболії через крайову вену вуха під наркозом відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1985), а також Закону України № 3446-IV від 21.02.2006 р., м. Київ «Про захист тварин від жорстокого поводження» [47, 169].

У вбитих тварин видаляли очні яблука, які поміщали на 24 години в 10% розчин формаліну, після чого проводили через спирти зростаючої концентрації і заливали в парафін. В подальшому очні яблука розсікали для отримання мікропрепаратів райдужки, циліарного тіла і хоріоїдеї для гістоморфологічного вивчення. Гістопрепарати фарбувались гематоксиліном і еозином і вивчалися за допомогою світлового мікроскопа JENAVED 2, Carl Zeiss Jena. Гістоморфологічні дослідження проведені спільно з заступником директора з наукової роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», доктором медичних наук, професором, завідувачем лабораторії патологоанатомічних та електронно-мікроскопічних досліджень В.В. Вітом.

2.2. Клінічні дослідження

2.2.1. Матеріал дослідження. Для вивчення клініко-епідеміологічних особливостей УМ іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації було проаналізовано 111 історій хвороби: 73 – після хірургічного лікування з використанням радіохвильового ножа та 38 – після хірургічного лікування ріжучим мікрохірургічним інструментарієм.

Стадію захворювання визначали згідно з класифікацією pTNM (8-е видання, 2018 р.) Міжнародного Протиракового Союзу (UICC) і Американського Об'єднаного Комітету з Раку (AJCC – American Joint Committee on Cancer) [143]. Розподіл хворих за стадіями відповідно до цієї класифікації представлено в табл. 2.2 і 2.3.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на УМ іридоциліарної локалізації за класифікацією pTNM (American Joint Committee on Cancer, 8 th ed. 2018)

| Стадія процесу | Лінійний розмір пухлини (мм) | | Характеристика пухлини | Кількість хворих в групах (n) | |
|-----------------|------------------------------|------------------|--|-------------------------------|-------------------|
| | Основа | Висота | | Основна (n=45) | Контрольна (n=18) |
| T _{2a} | 3,5-4,2 [3,8] | 1,8-2,2 [2,0] | – вражає райдужку і цилиарне тіло | 12 (26,7%) | 5 (27,8%) |
| T _{2b} | 3,9-5,7 [4,3] | 2,1-2,6 [2,3] | – вражає райдужку і цилиарне тіло, вторинна глаукома | 23 (51,1%) | 9 (50,0%) |
| T _{3a} | 4,1-6,1 [5,3] | 2,7-3,8 [3,2] | – вражає райдужку і цилиарне тіло | 10(22,2%) | 4 (22,2%) |

Примітка: в квадратних дужках вказано розмір пухлини (медіана).

Розподіл хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації за класифікацією pTNM (American Joint Committee on Cancer, 8 th ed. 2018)

| Стадія процесу | Лінійний розмір пухлини (мм) | | Характеристика пухлини | Кількість хворих в групах (n) | |
|-----------------|------------------------------|------------------|--|-------------------------------|-------------------|
| | Висота | Основа | | Основна (n=28) | Контрольна (n=20) |
| T _{2в} | 3,8-5,8 [5,2] | 4,9-6,2 [6,0] | – вражає хоріоїдею і цилиарне тіло | 13 (46,4%) | 7 (35,0%) |
| T _{3в} | 5,2-6,1 [5,9] | 5,1-6,5 [6,3] | – вражає райдужку, цилиарне тіло і хоріоїдею | 13 (46,4%) | 9 (45,0%) |
| T _{3в} | 5,5-9,4 [7,8] | 6,7-9,8 [9,2] | – вражає хоріоїдею і цилиарне тіло | 2 (7,2%) | 4 (20,0%) |

Примітка: в квадратних дужках вказано розмір пухлини (медіана).

В дослідження включено хворих, в яких були повні дані про обстеження і термін спостереження не менше 3-х років. Серед 73 хворих увеальною меланомою, які отримали хірургічне лікування – блокекссцизію з використанням радіохвильового ножа було 45 хворих з іридоциліарною локалізацією пухлини: 24 (53,3%) – чоловіки у віці від 41 до 69 років (медіана = 60) і 21 (46,7%) жінки у віці від 43 до 68 років (медіана 60) і 28 хворих – з цилиохоріоїдальною локалізацією меланоми. Серед них було 16 (57,1%) чоловіків у віці від 44 до 72 років (медіана 59) і 12 (42,9%) жінок у віці від 42 до 69 років (медіана 57).

28 хворим з цилиохоріоїдальною локалізацією меланоми блокекссцизія з використанням радіохвильового ножа проводилась з попередньою брахітерапією редукованими дозами.

18 пацієнтам УМ з іридоциліарною локалізацією пухлини проведено блокекссцизію з використанням ріжучого мікрохірургічного інструмента. Серед них було: 10 (54,8%) – чоловіків у віці від 39 до 68 років (медіана 54) і

8 (45,2%) жінок у віці від 44 до 69 років (медіана 55).

20 хворим з циліохоріоїдальною локалізацією меланому було проведено енуклеацію (за показаннями згідно клінічного протоколу МОЗ України № 117 від 15.03.2007). Серед них було 11 (55,0%) – чоловіків у віці від 40 до 65 років (медіана 55) і 9 (45,0%) жінок у віці від 42 до 67 років (медіана 55).

У 22 (30,1%) пацієнтів основної групи була вторинна глаукома: у 17 (37,8%) пацієнтів з іридоциліарною локалізацією пухлини і у 5 (17,8%) – з циліохоріоїдальною. В контрольній групі вторинна глаукома була у 15 (39,5%) хворих: 6 (33,3%) з іридоциліарною локалізацією пухлини і у 9 (45,0%) – з циліохоріоїдальною.

В рамках запланованого дослідження були відібрані історії хвороби хворих на УМ іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації після хірургічного лікування із застосуванням радіохвильового ножа (основна група), які проходили лікування в ДУ «Інституті ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України» за період з 2006 по 2018 рік та архівні історії хвороби пацієнтів, яким проведено хірургічне лікування з використанням ріжучого мікрохірургічного інструментарію (контрольна група) за період з 1970 по 2000 рік.

Отримані в результаті обстеження хворих відомості заносились в електронну базу даних відповідно до попередньо розробленої структури. Інформаційна база складена з набору ознак, в які були включені відомості про анамнез, офтальмологічні та інструментальні дані обстеження хворих до лікування і в динаміці спостереження, дані про проведене лікування, його параметри і результати, дані гістоморфологічного дослідження.

2.2.2. Методи дослідження. Діагностика УМ базувалась на вивченні скарг та анамнезу хворих, даних клініко-інструментальних досліджень. Всі пацієнти були обстежені згідно клінічного протоколу затвердженого наказом МОЗ України № 117 від 15.03.2007.

В рамках даного протоколу проводилась: візометрія, периметрія, біомікроскопія і офтальмоскопія на щілинній лампі, гоніоскопія, діафаноскопія, тонометрія за Маклаковим, тонографія, флюоресцентна ангіографія.

Всім пацієнтам, які знаходились на лікування в інституті обов'язково проводився загальний аналіз крові, сечі, цукор крові, реакція Вассермана, флюорографія легень, огляд терапевта, УЗД органів черевної порожнини. Всім пацієнтам (за їх згодою) здійснювалася фотореєстрація ураженого ока до початку лікування, після лікування і в динаміці спостереження.

При оцінці анамнезу уточнювали наявність додаткових факторів канцерогенного впливу (несприятлива екологічна обстановка, наявність професійних шкідливих умов на робочому місці, наявність онкопатології у родичів, шкідливі звички, оцінювали час з моменту появи перших скарг до звернення за медичною допомогою.

Ультразвукове дослідження очей проведено всім пацієнтам на апараті «Aviso» (частота ультразвукового випромінювання 50 МГц) на базі відділення діагностики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». При скануванні визначали локалізацію, форму, ехоструктуру, чіткість контурів, розміри пухлини, наявність вторинного відшарування сітківки, зміни в склоподібному тілі.

2.3. Хірургічне лікування

Хірургічне лікування радіохвильовим ножем "Surgitron" (діапазон 3,8-4,0 мГц) (рис. 2.1).

Коагуляція судин склери проводилась в режимі «Коагуляція» (максимальна вихідна потужність – 60 Вт, вихідна частота – 4 мГц) за допомогою електрода діаметром 2,0 мм.

Розсічення тканин райдужної оболонки, циліарного тіла, судинної оболонки і склери проводились у режимі «Розріз та коагуляція» (максимальна вихідна потужність – 90,0 Вт, вихідна частота – 4 мГц) електродом діаметром 0,4 мм в межах здорових тканин.



Рис. 2.1. Радіохвильовий ніж "Surgitron".

З метою уникнення компресії на очне яблуко і подальшого випадіння склоподібного тіла при видаленні пухлини ціліохоріоїдальної ділянки нами на клапті склери накладався фіксуєчий інструмент, який представлено на рис. 2.2.

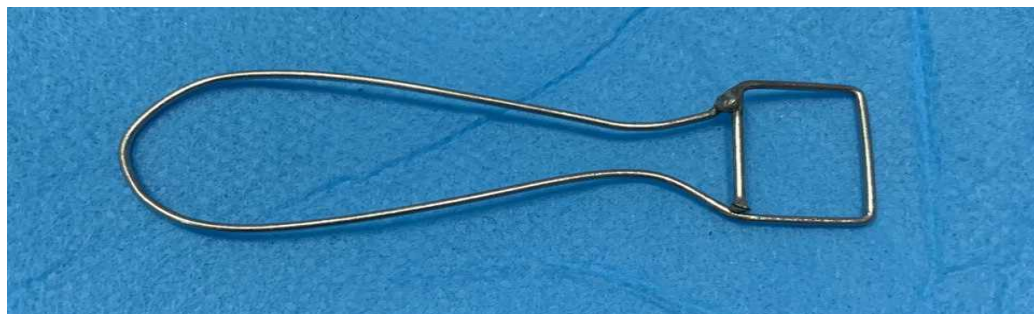


Рис. 2.2. Фіксуєчий інструмент.

Підготовка до операції проводилась за загальноприйнятими правилами з попереднім оглядом анестезіолога і відповідною премедикацією. Хворі зі вторинною глаукомою, за 2 - 3 години до операції, натщесерце отримували гліцерол 1,0 - 1,5 мг на кг маси тіла.

Операція виконувалась під загальним наркозом. За основу було взято методику Damato В. (рис. 2.3) [162]. При пухлині іридоциліарної або іридоциклохоріодальної локалізації використовували розріз, запропонований Бровкіною А.Ф. [12,14] з формуванням трапецеподібного склерального клаптя, підставою до лімбу на 4 мм перевищуючого діафаноскопічні видимі межі пухлини. Клаптик відсепарували на 2/3 товщини склери до прозорих шарів лімбу. При циліохоріодальній локалізації пухлини розріз формували у вигляді "книжки", що розкривається по діаметру основи пухлини.

Операційне поле обробляли 0,5% спиртовим розчином хлоргексидину. Після накладання повікорозширювача проводилась трансклеральна діафаноскопія з метою локалізації пухлини.

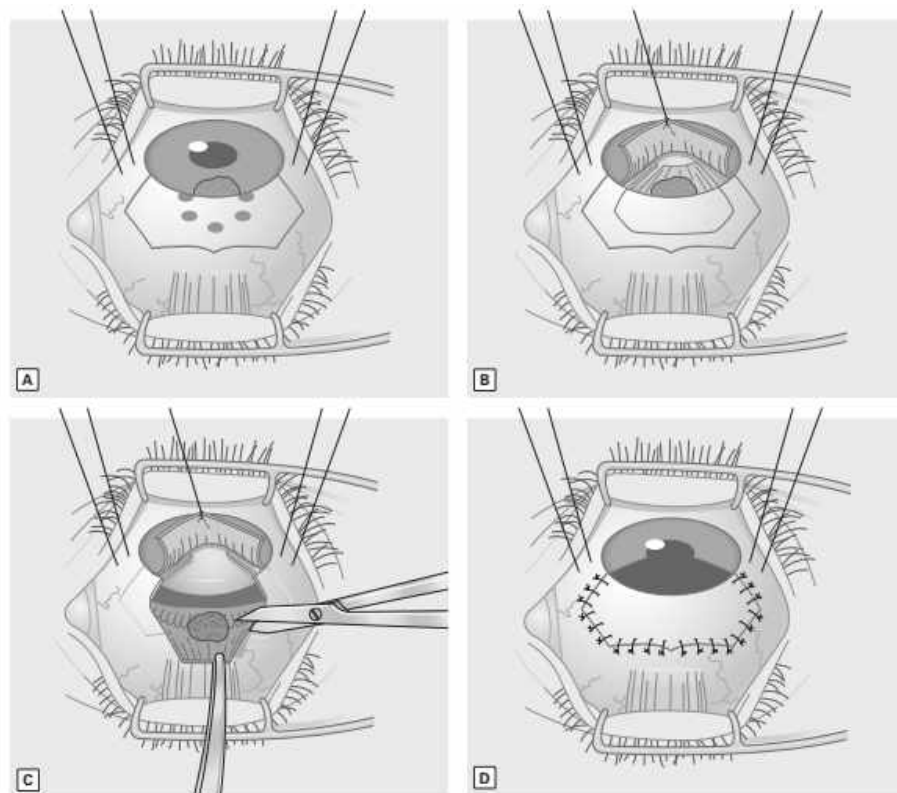


Рис. 2.3. Техніка іридоциклектомії за Damato В.

З метою попередження кровотечі проводили коагуляцію глибоких шарів склери, відступивши 0,5 мм від діафаноскопічно видимих меж пухлини. Робили розріз завдовжки не більше 1 мм. Через цей розріз для посилення

атравматичності вводили віскоеластік на основі гіалуронової кислоти (Amvisk plus) в кількості 0,5 мл. Далі розріз подовжували до необхідних запланованих розмірів. У кутах сформованого клаптя накладали провізорні шви. Для підвищення абластичності пухлину видаляли за допомогою радіохвильового ножа єдиним блоком разом з оточуючими здоровими тканинами. Видалена пухлина відправлялась на гістологічне дослідження. Гемостаз на протязі усієї операції забезпечувався застосуванням радіохвильового ножа. По завершенні операції вимивали віскопротектор і заміщували його фізіологічним розчином. При локалізації пухлини в хоріоїдеї, на рівні зубчастої лінії, проводилось розшарування склери на дві пелюстки і видалення судинної оболонки разом з пухлинним вузлом від сітчастої оболонки. Далі проводили герметизацію рани вузловими швами 8/0. Кон'юнктива вшивалась безперервним шовковим швом 6/0. У кон'юнктивальну порожнину закапували дезінфікуючі краплі, парабульбарно вводили дексаметазон 4 мг + цефазолін 500 мг. Накладалась асептична пов'язка.

Пацієнтів контрольної групи оперували за тією ж методикою тільки з використанням ріжучого мікрохірургічного інструменту.

Оцінювались безпосередні (до року) і віддалені результати лікування. Безпосередні результати включали вивчення операційних і післяопераційних ускладнень. Оцінку ефективності лікування поводити на підставі аналізу частоти розвитку рецидивів.

Контрольний огляд після лікування проводився кожні 3 місяці в перший рік спостереження, потім 1 раз в 6 місяців протягом 3-х років і 1 раз в рік мінімум до 5-и років. Терміни спостереження за хворими склали від 61,2 до 216,5 (медіана = 63,1) місяців.

2.4. Променева терапія

28 пацієнтам основної групи перед оперативним втручанням проводилась брахітерапія за стандартною методикою [11]. Зовнішнє контактне

опромінювання пухлини (трансклеральна брахітерапія) виконувалась лікарем-радіологом з урахуванням розмірів, локалізації пухлини та технічних характеристик обраного аплікатора, у даному дослідженні були використані стронцієво-ітрієві (^{90}Sr - ^{90}Y) аплікатори [11, 163].

Брахітерапію проводили за 40 днів до оперативного втручання. Під місцевою анестезією до місця проекції пухлини підбирали відповідний аплікатор в залежності від розмірів пухлини і її локалізації, експозиція складала 25-30 хв. Разова доза (РД) складала 40 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) складала 220-400 Гр. Після процедури брахітерапії в кон'юнктивальний мішок вводились дезінфікуючі краплі і мазі.

2.5. Гістоморфологічні методи дослідження

У всіх 111 хворих на УМ іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації проводилась гістоморфологічна верифікація видаленої пухлини.

Видалені тканини фіксували в 10% формаліні протягом 24-48 годин, потім проводили через зневоднення і поміщали в парафін, робили на мікротому зрізи, які монтували на предметне скло. Кожен зріз фарбували гематоксилін-еозином по Ван-Гизону, після чого досліджували під світловим мікроскопом.

Для фарбування зрізів гематоксилін-еозином використовували профільтрований квасцовий гематоксилін з експозицією 0,5-1-3-5 хвилин. Потім тканини промивали у воді протягом 3-10 хвилин, чекаючи зміни забарвлення зрізу в синій колір. Добре промитий зріз знову поміщали на предметне скло і наносили кілька крапель розчину еозину на 0,25-1-2-3 хвилин. Повторно промивали зрізи у водопровідній воді і поміщали на предметне скло, обробляли 96° спиртом від 0,5 до 3-5 хвилин.

Потім препарати обробляли знебарвлюючим засобом, промивали ксилолом, далі – видаляли ксилол, додавали краплю бальзаму і покривали покривним скельцем. При забарвленні за Ван-Гизоном використовували залозистий гематоксилін Вейгерта і пікрофуксин.

Мікроскопію отриманих препаратів виконували на мікроскопі JENAVED 2, при збільшенні $\times 100-400$.

Гістоморфологічні дослідження також проведені спільно з заступником директора з наукової роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», завідувачем лабораторії патологоанатомічних та електронно-мікроскопічних досліджень, доктором медичних наук, професором, Вітом В.В.

2.6. Статистичні методи дослідження

Статистична обробка проводилась методами дисперсійного і кореляційного аналізу [54, 102]. Перевірка гіпотез про нормальність і розподіл кількісних ознак проводились з використанням критерію Шапіро-Уїлкі, перевірка рівності генеральних дисперсій проводилась за допомогою критерію Фішера.

Після підтвердження факту нормальності розподілу ознак і рівності дисперсій для порівняння груп і перевірки гіпотези про рівність центрів розподілу в вибірках, що представляють кількісні дані, отримані для різних референтних груп (контролю і досвіду), використовували непарний критерій Стьюдента. При розподілі кількісних ознак, відмінному від нормального, використовувався непараметричний критерій Вілкоксона-Мана-Уїтні [102].

Кореляційний аналіз проводився для величин, розподілених за законом нормального розподілу за методом Пірсона. Для величин, що мають інший характер розподілу, а також для рангових величин кореляційний аналіз проводили за допомогою методу Спірмена [54, 102].

Описові статистичні критерії для малих вибірок представлено значеннями медіани (Me), першого і третього кватилей, екстремумів (мінімальне і максимальне значення у вибірці). Для вибірок більшого розміру наводились значення математичного очікування (M), помилки математичного очікування (m).

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості і угруповання ознак використовувались стандартні функції програмного пакету MS Excel 2010 [54].

Визначення критеріальних значень і основні обчислення проводились за допомогою статистичних пакетів програми STATISTICA 13.0 (TISCO, США) [8, 102]. Рівень прийняття нульової гіпотези для всіх обчислень прийнятий, як $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ І ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН ОКА КРОЛІВ ПІСЛЯ БЛОКЕКСЦІЗІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РАДІОХВИЛЬОВОГО НОЖА ТА РІЖУЧОГО МІКРОХІРУРГІЧНОГО ІНСТРУМЕНТУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Вивчено клінічні та гістоморфологічні особливості структур судинної оболонки очей кролів при проведенні підгострого експерименту з моделюванням операційної травми, отриманої стандартним ріжучим мікрохірургічним інструментом і радіохвильовим ножем.

3.1. Результати клінічних особливостей тканин ока кролів після блокекскізії з застосуванням радіохвильового ножа і ріжучого мікрохірургічного інструменту

Через добу після оперативного втручання на очах тварин в обох групах спостерігалась гіперемія кон'юнктиви, інфільтрація тканин райдужної оболонки, циліарного тіла та хоріоїдеї (запальна інфільтрація країв рани). Порівняння ступеня вираження основних клінічних ознак запалення в першу добу після операції не виявило достовірних відмінностей між основною і контрольної групами. Виняток становить тільки поява гіфеми у 2-х кролів контрольної групи. У кролів після операції радіохвильовим ножем (основна група) гіфеми не виявлено.

Починаючи з п'ятої доби перебігу післяопераційної запальної реакції в контрольній групі проходило легше і купірувалося швидше, ніж в основній (табл. 3.1). Як видно з даних таблиці 3.1 термін купірування клінічних ознак запалення в контрольній групі відбувався швидше, ніж в основній. Так, інтенсивність кон'юнктивальної реакції завершувалась в основній групі на $(8,4 \pm 0,31)$ добу, а в контрольній – на $(6,4 \pm 0,31)$ добу, але значимо не відрізнялися ($p = 0,14$).

Термін завершення запальної реакції країв ранового каналу (райдужки і циліарного тіла) ока кролів після хірургічного втручання в досліджуваних групах (в добі)

| Клінічні ознаки запальної реакції країв ранового каналу ока кролів після хірургічного втручання | Термін завершення запальної реакції країв ранового каналу ока кролів після хірургічного втручання | | χ^2 | p |
|---|---|-----------------------------|----------|------|
| | Основна група (n = 6) | Контрольна група (n = 6) | | |
| Гіперемія кон'юнктиви | 8,4 ± 0,31 | 6,4 ± 0,31 | 1,5 | 0,14 |
| Інфільтрація | 14,1 ± 0,72 | 8,2 ± 0,47 | 4,3 | 0,05 |
| Набряк | 25,8 ± 0,71 | 15,9 ± 0,22 | 3,2 | 0,04 |
| Ексудація | 27,0 ± 0,58 | 13,7 ± 0,58 | 4,9 | 0,01 |
| Крововиливи * | Немає | 5,2 ± 0,22 | | |

Примітка: * – спостерігався у 2-х кролів контрольної групи.

Початок розсмоктування інфільтрації країв рани в контрольній групі відзначено в середньому на (8,2 ± 0,47) добу, а в основній – на (14,1 ± 0,72) добу (p = 0,05). Клінічно видиме завершення розсмоктування набряку і ексудації в контрольній групі спостерігалось відповідно на (15,9 ± 0,22) і на (13,7 ± 0,71) добу. В основній групі завершення запальної реакції країв ранового каналу відбувалось відповідно на (25,8 ± 0,71) і на (27,0 ± 0,58) добу.

Тобто завершення запальної реакції країв ранового каналу ока кролів після хірургічного втручання в контрольній і основній групі значимо відрізнялись (p = 0,04; p = 0,01).

Динаміка ступеня виразності післяопераційного запалення в основній і контрольній групах представлено на рис. 3.1.

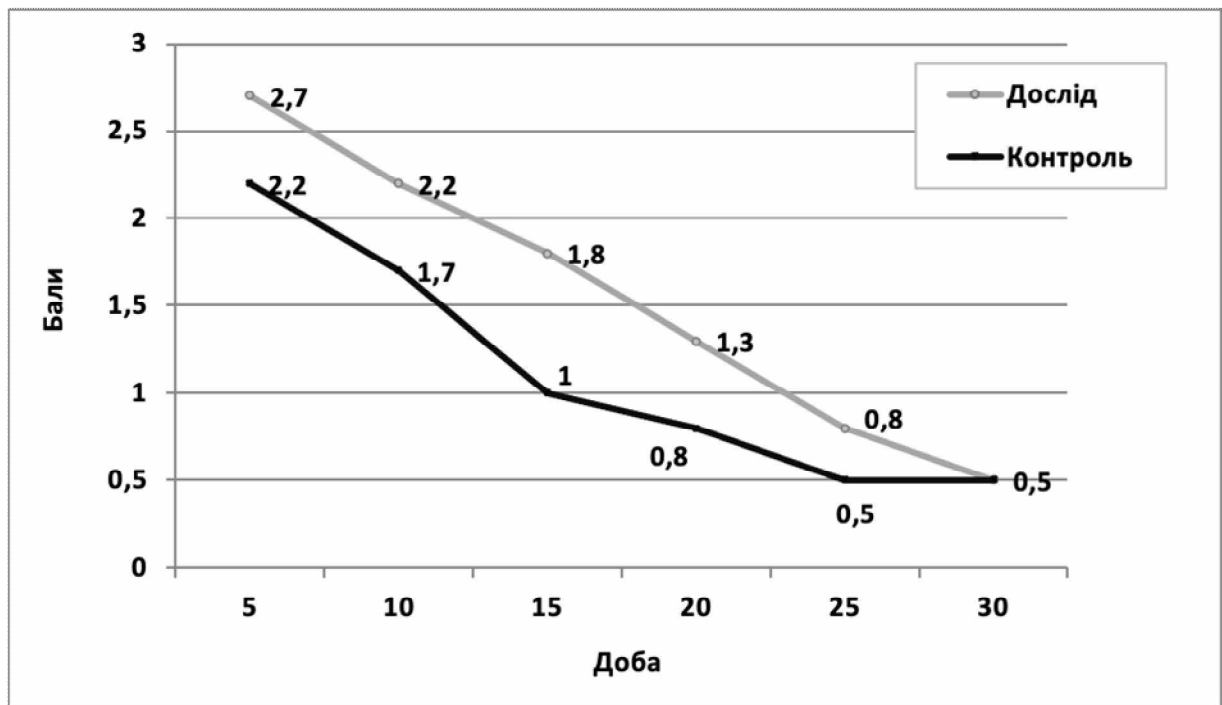


Рис. 3.1. Динаміка ступеня виразності післяопераційного запалення в райдужці і циліарному тілі в основній і контрольній групах.

Процес загоювання післяопераційної рани починаючи з 15 доби у кролів в контрольній групі попереджав загоювання рани в основній групі. Завершення післяопераційної запальної реакції у тварин в контрольній групі спостерігалось на 20 добу, тоді як в основній групі післяопераційне запалення проходило тільки на 25 добу і ця відмінність була статистично значуща ($p = 0,02$).

Треба відзначити, що ні в основній, ні в контрольній групах пошкодження оточуючих операційну рану тканин ока у кролів не спостерігалось. При клінічному спостереженні за кролями після блокексізії з використанням радіохвильового ножа ступень інтенсивності післяопераційної запальної реакції була більш виражена і тривала на 5 діб довше, ніж при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту.

Однак, при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту спостерігалось таке ускладнення як гіфема, тоді як при застосуванні радіохвильового ножа такого ускладнення не було.

3.2. Результати гістоморфологічних особливостей тканин ока кролів після блокексії із застосуванням мікрохірургічного інструменту

Дані клінічних спостережень підтверджені гістоморфологічними дослідженнями. Для цього були проведені дослідження тканин райдужної оболонки, циліарного тіла і склери, які видалялись з очей кролів з використанням ріжучого мікрохірургічного інструменту на 10 і 30 добу після операції. В усіх вище названих структурах визначались однотипні зміни. Мікроскопічно спостерігались чіткі краї ранового каналу. Яких-небудь виражених особливостей в стані тканин після використання мікрохірургічного інструменту не виявлено. Так в райдужній оболонці на 10 добу після операції визначався чіткий край ранового каналу і спостерігалась незначно виражена лімфоцитарна інфільтрація строми (рис. 3.2).

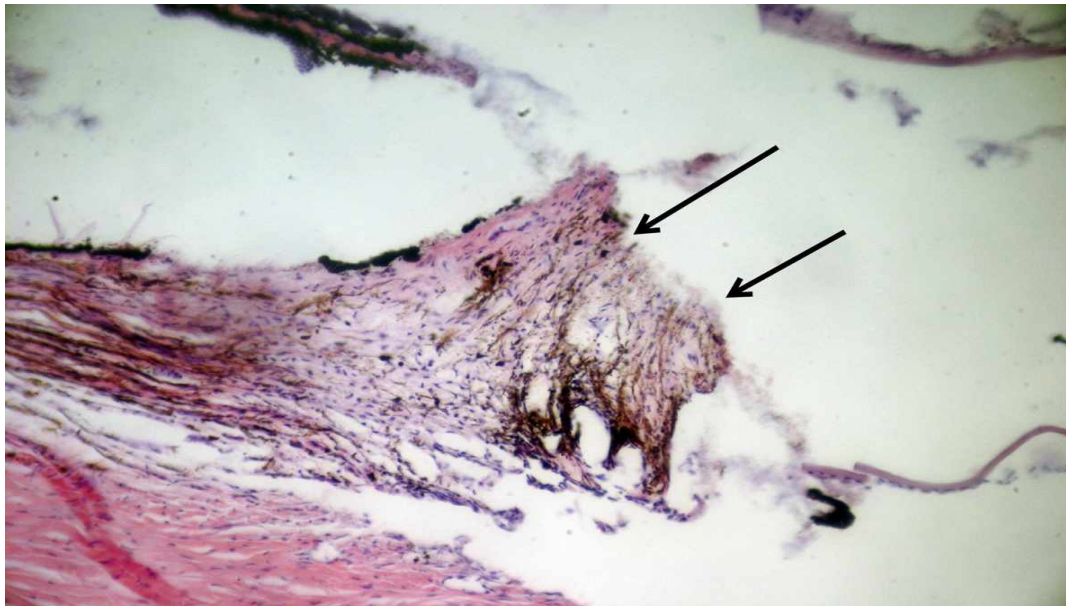


Рис. 3.2. Фрагмент райдужної оболонки видалений на 10 добу ріжучим мікрохірургічним інструментом. Визначається чіткий край розрізу (стрілки) і незначна лімфоцитарна інфільтрація строми. Гематоксилін-еозин; x 70.

На 30 добу після хірургічного втручання ріжучим мікрохірургічним інструментом в рановому каналі райдужної оболонки ознак запалення не

виявлено, проте спостерігався помірний набряк строми, визначався тканинний детрит, що утворився в результаті механічного пошкодження тканин. При тому, некротичні зміни в райдужній оболонці були мінімальні, ознаки фібротизації строми були відсутні. В оточуючих рановий канал тканинах райдужки суттєвих структурних змін не знайдено (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Фрагмент райдужної оболонки видалений на 30 добу ріжучим мікрохірургічним інструментом. Спостерігається набряк строми (стрілка). Гематоксилін-еозин; x 120.

Після видалення ріжучим мікрохірургічним інструментом циліарного тіла (ізолювано і з ділянкою склери) в тканинах визначались аналогічні, як і в радужній оболонці, зміни. Краї розрізу були рівні, запальна реакція з боку ранового каналу і оточуючих його тканин була відсутня.

Так, через 10 діб після хірургічного втручання ріжучим мікрохірургічним інструментом в тканинах циліарного тіла і циліарного тіла з ділянкою склери визначався достатньо рівний край розрізу без ознак запальної реакції і регенерації (рис. 3.4, 3.5, 3.6).

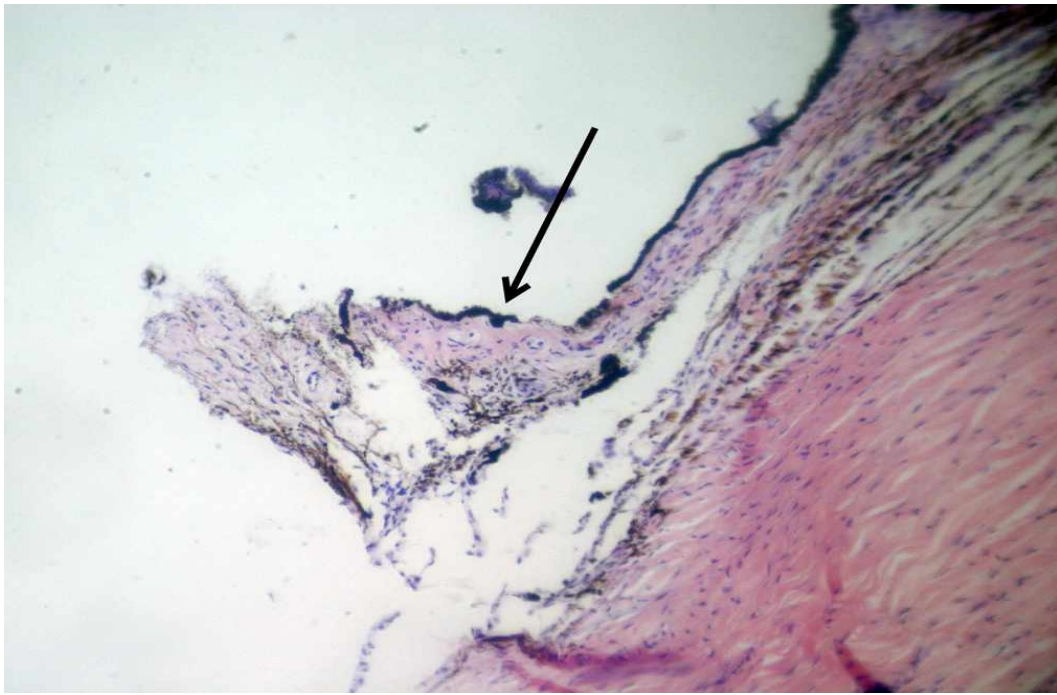


Рис. 3.4 Фрагмент циліарного тіла видалений на 10 добу ріжучим мікрохірургічним інструментом. Визначається чіткий край розріз (стрілка). Гематоксилін-еозин; x 70.

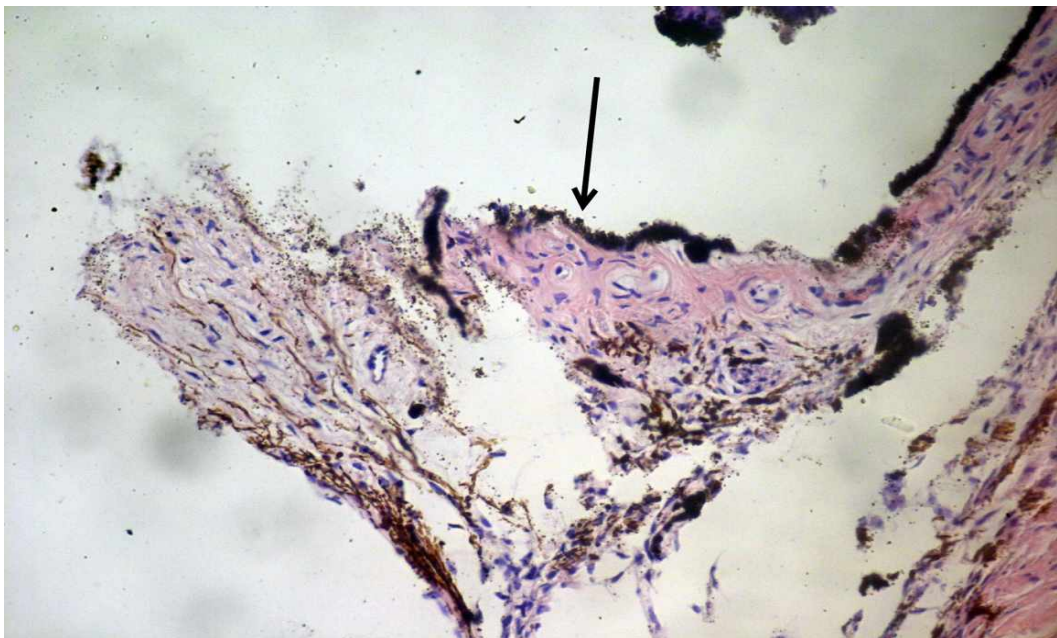


Рис. 3.5. Фрагмент циліарного тіла після використання ріжучого мікрохірургічного інструмента через 10 днів після операції. Визначається рівний край розрізу і частина циліарного тіла, що збереглися без суттєвих структурних змін (стрілка). Гематоксилін-еозин; x 120.

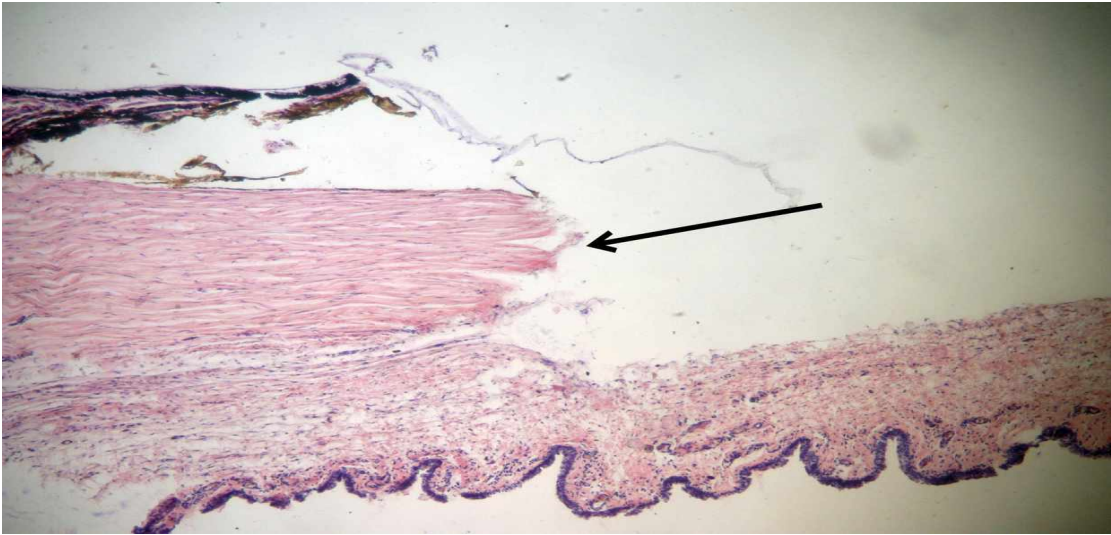


Рис. 3.6. Фрагмент циліарного тіла зі склерою і субкон'юнктивою через 10 днів після операції з використанням ріжучого мікрохірургічного інструменту. Видно чіткий край розрізу склери (стрілка) без ознак запалення і регенерації. Гематоксилін-еозин; х 120.

Через місяць після операції рановий канал і ділянки розсіченого циліарного тіла зі склерою виповнювались волокнистою сполучною тканиною, яка розповсюджувалась субкон'юнктивально з формуванням в ній ділянок масивної фібротизації (рис. 3.7).

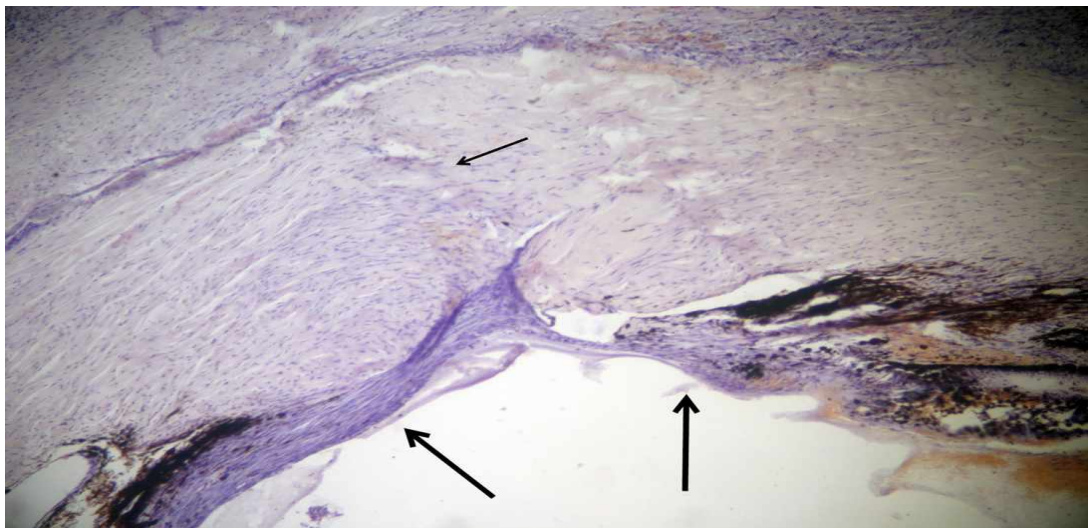


Рис. 3.7. Фрагмент циліарного тіла через 30 днів після оперативного втручання ріжучим мікрохірургічним інструментом. Рановий канал місцями заповнений щільною волокнистою сполучною тканиною (тонка стрілка посередині), а місцями – незрілою волокнистою сполучною тканиною (дві товсті стрілки). Гематоксилін-еозин; х 120.

У деяких випадках спостерігалось утворення волокнистої сполучної тканини з ділянками гіперплазії. На цьому етапі експериментального дослідження кон'юнктивальний епітелій вже покривав поверхню ранового каналу і мав звичайну будову.

В прилеглих до ранового каналу тканинах відзначалась дезорганізація окремих ділянок судинної оболонки і проліферація меланоцитів (рис. 3.8).

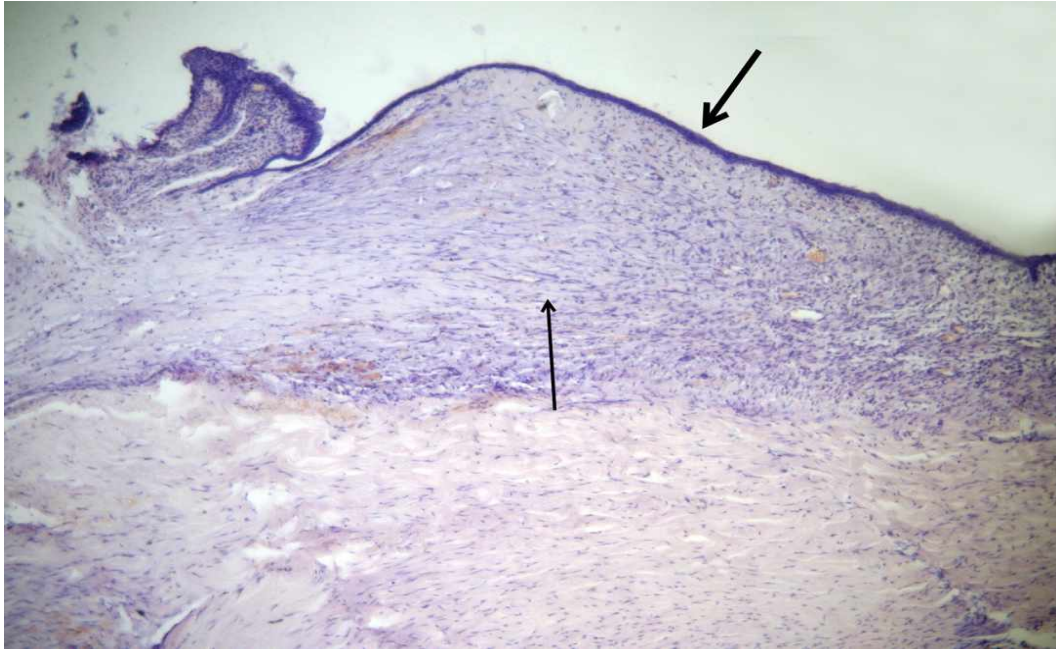


Рис. 3.8. Фрагмент циліарного тіла після використання ріжучого мікрохірургічного інструменту на 30 добу після операції. Видно масивну фібротизацію субкон'юнктивальної тканини (стрілка) покритою епітелієм (товста стрілка). Гематоксилін-еозин; x 120.

Необхідно відзначити, що істотних дегенеративних і запальних змін в тканинах, збережених після хірургічного втручання ріжучим мікрохірургічним інструментом через 30 днів після операції не відзначалось, всі оточуючі тканини мали звичайну для них будову [37,135].

Таким чином, як показали гістоморфологічні дослідження, використання традиційного ріжучого мікрохірургічного інструменту призводить до мінімальних змін в рановому каналі і оточуючих його тканинах, а також в

структурах видалених тканинах судинного тракту кролів.

Отримані дані дозволяють розглядати даний метод як стандарт при порівняльній оцінці впливу на процеси загоєння тканин ока інших методів хірургічного втручання.

3.3. Результати гістоморфологічних особливостей тканин ока кролів після блокексії із застосуванням радіохвильового ножа

Гістоморфологічні дослідження тканин очей кролів після іридоциклектомії і ціліохоріоідектомії (блокексії) з використанням радіохвильового ножа через 10 днів після хірургічного втручання показали, що в місці видалення тканин (циліарне тіло, судинна оболонка і склера) виявлялись суттєві зміни анатомічних структур. В той же термін після оперативного втручання радіохвильовим ножом в безпосередній близькості від місця розрізу визначалась смужка гомогенізації і сухого некрозу стріми циліарного тіла і його пігментного епітелію. Також спостерігалась дезорганізація структури склери з інтенсивно вираженою запальною інфільтрацією. Відмічались ділянки сухого і вологого некрозу прилеглої судинної оболонки, сітківки і залишків циліарного тіла (рис. 3.9, 3.10).

Також відзначалося повнокров'я кровоносних судин циліарних відростків, які частково зберегалися після застосування радіохвильового ножа. Виявлялась також виражена запальна інфільтрація склери. В деяких випадках відзначалась досить виражена запальна реакція всіх тканин, оточуючих рановий канал.

Навколо зон гомогенізації і некрозу спостерігалась виражена лімфоцитарна інфільтрація. На віддалені від місця хірургічного втручання радіохвильовим ножом спостерігалися ділянки з кровоносними судинами з розширеним просвітом і з наявністю діapedезних крововиливів та гемолізом крові (рис. 3.11).

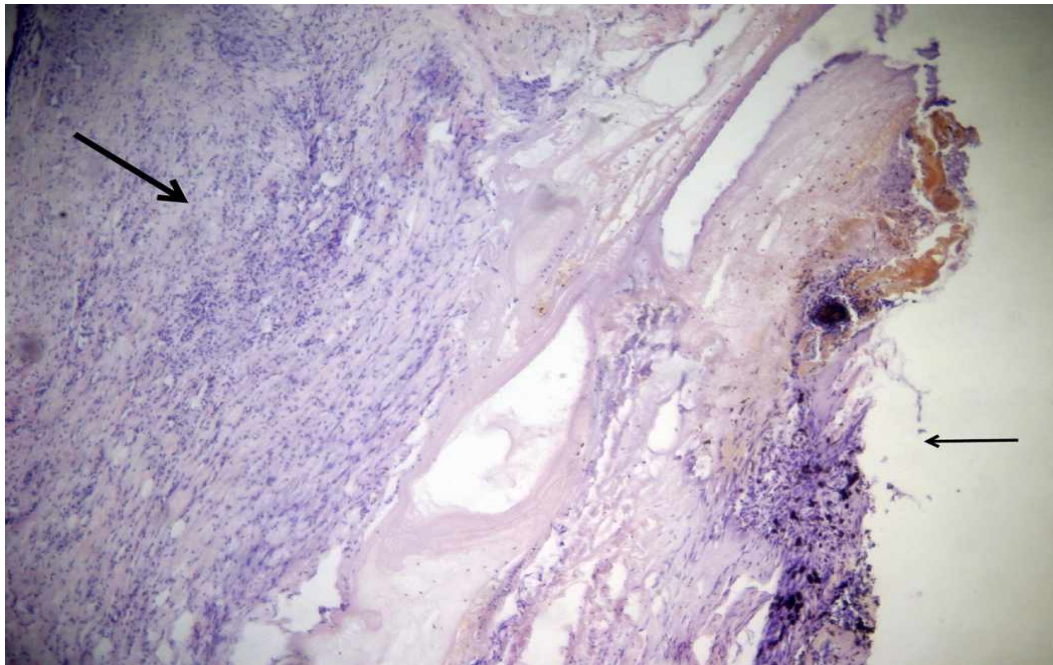


Рис. 3.9. Фрагмент циліарного тіла на 10 добу після хірургічного втручання радіохвильовим ножем. Видно ділянки сухого і волого некрозу прилеглої судинної оболонки і сітківки (стрілка праворуч), дезорганізація структури склери з інтенсивною запальною інфільтрацією (стрілка ліворуч). Гематоксилін-еозин; х 120.

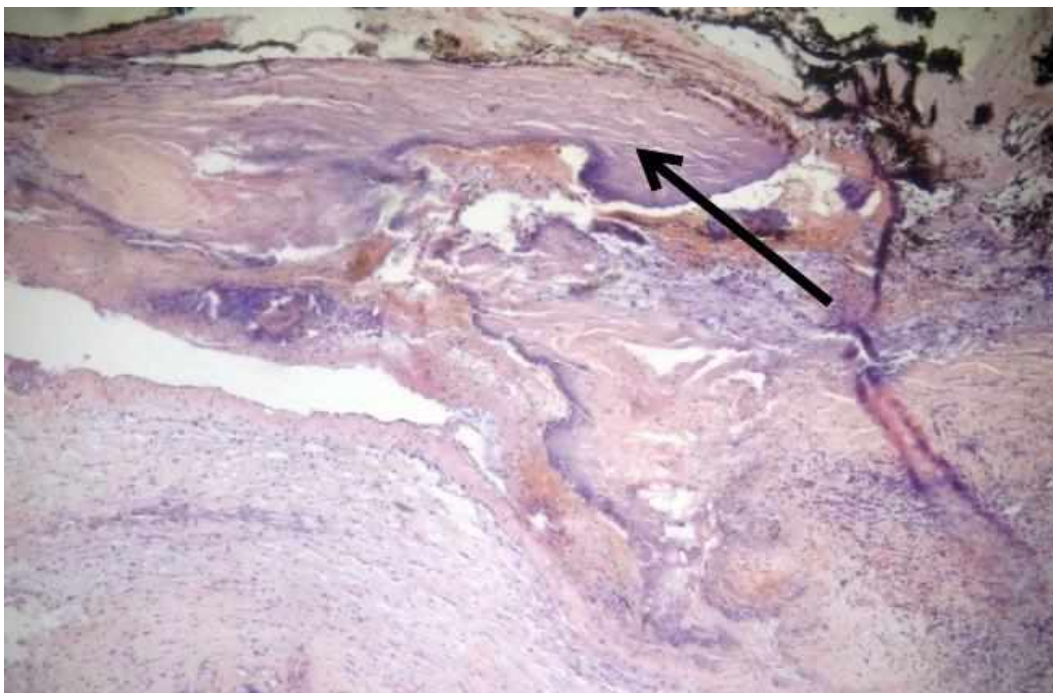


Рис. 3.10. Фрагмент судинного тракту на 10 добу після застосування радіохвильового ножа. Зберігається гомогенізація склери, увеального тракту, сітківки і залишків циліарного тіла. Гематоксилін-еозин; х 120.

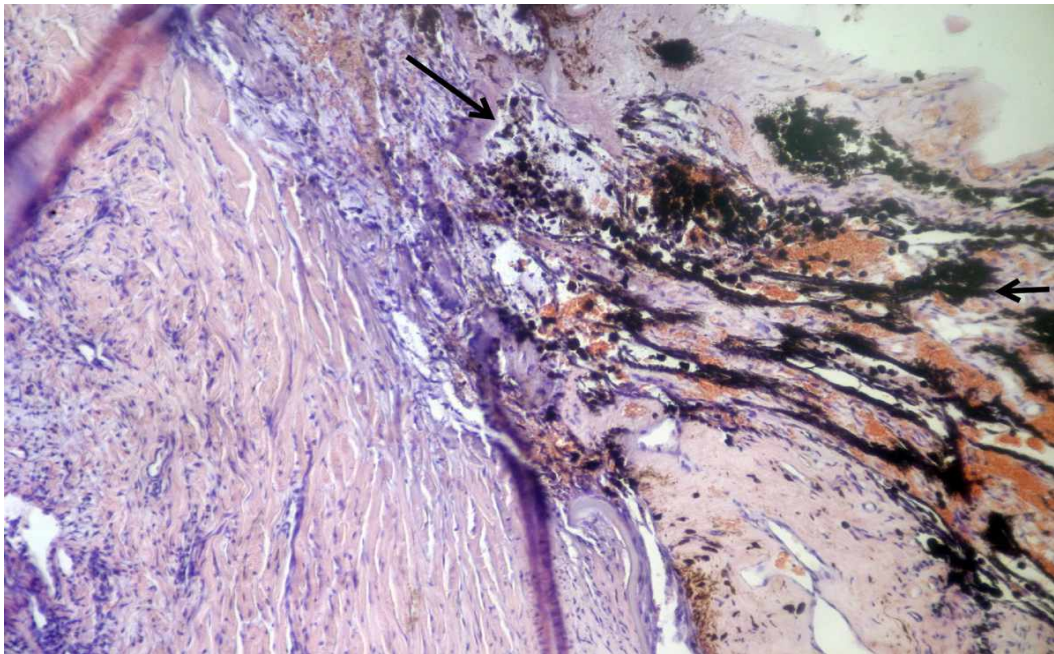


Рис. 3.11. Зона навколо ранового каналу через 10 днів після хірургічного втручання радіохвильовим ножем. Видно залишки циліарного тіла, повнокров'я кровонесних судин, збережених циліарних відростків (стрілка), виражена запальна інфільтрація склери. Гематоксилін-еозин. X 120.

Запальна реакція в тканинах судинної оболонки оточуючих рановий канал поширювалась на досить великій відстані від місця хірургічного розрізу, навіть, до сітківки. Там спостерігались зони гомогенізації і виражена лімфоцитарна інфільтрація, дезорганізація структур окремих ділянок судинної оболонки. В деяких випадках відзначались ознаки вологого некрозу (рис. 3.12).

Гістоморфологічне дослідження очей кролів через 30 днів після хірургічного втручання радіохвильовим ножем виявило наявність рубцювання ранового каналу. Рановий канал і місце висічення тканин ока виконувались незрілою волокнистою сполучною тканиною з ознаками запальної реакції. При цьому визначалось збереження гомогенізації ділянок склери і залишків строми райдужної оболонки зі скупченнями дистрофічно змінених клітин пігментного епітелію з оточенням зрілою волокнистою сполучною тканиною.

На цьому етапі також зберігалась запальна інфільтрація ранового каналу. Спостерігалось збереження ділянок дезорганізації структур, розташованих поблизу розрізу (рис. 3.13).

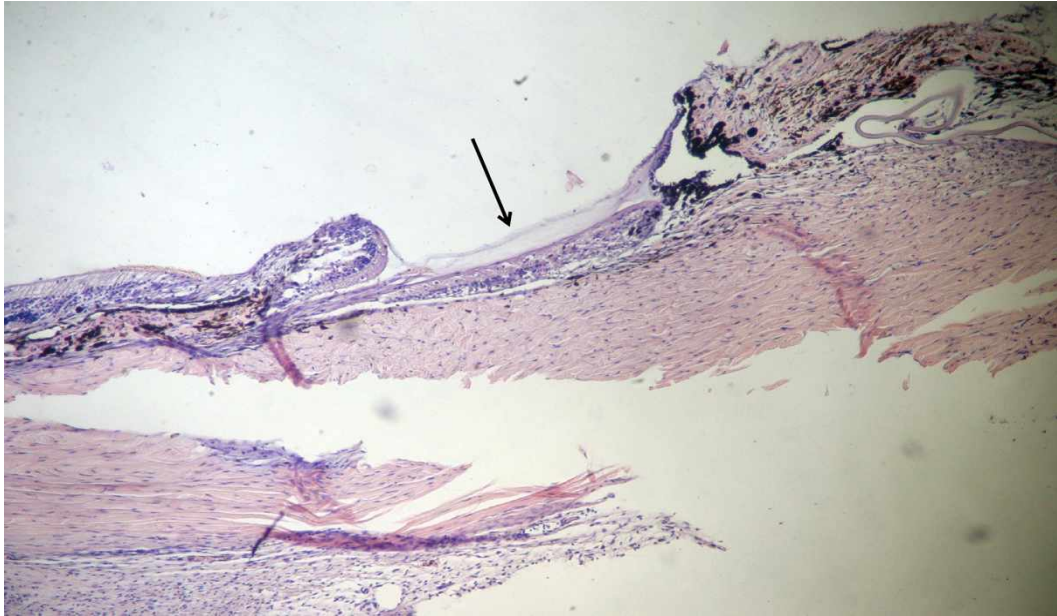


Рис. 3.12. Фрагмент циліарного тіла і судинної оболонки через 10 днів після хірургічного втручання радіохвильовим ножем. Вологий некроз сітківки і судинної оболонки (стрілка), зберігається дезорганізація структури частини циліарного тіла. Гематоксилін-еозин. X 70.

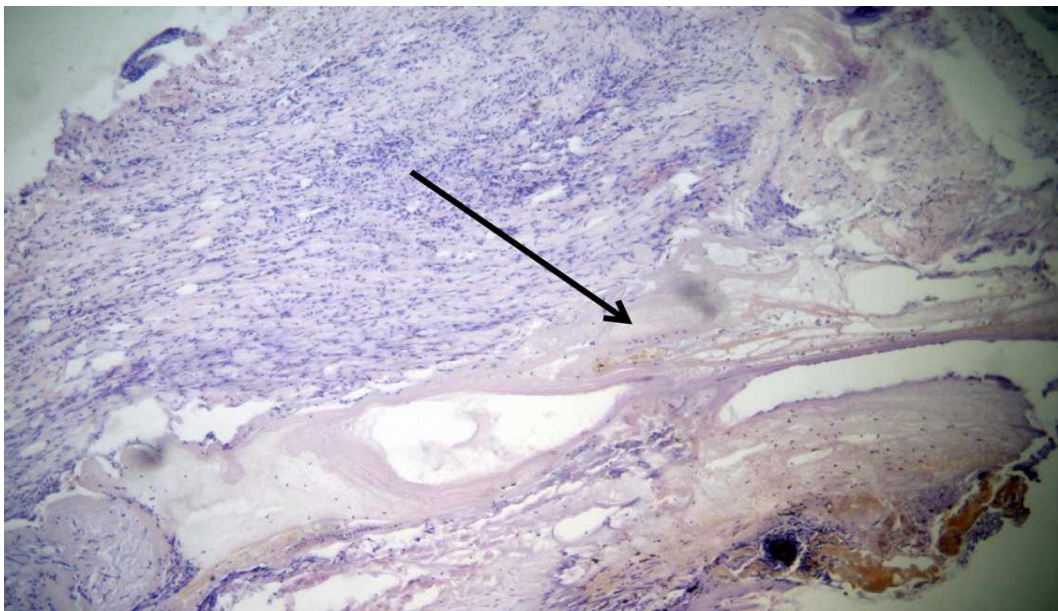


Рис. 3.13. Фрагмент циліарного тіла і судинної оболонки через 30 днів після хірургічного втручання радіохвильовим ножем. Рановий канал і місце висічення тканин ока виконані незрілою волокнистою сполучною тканиною з ознаками запальної реакції. Поблизу розрізу розташовані ділянки дезорганізації структур. Гематоксилін-еозин. X 120.

Виявлені при гістоморфологічному дослідженні зміни в тканинах циліарного тіла і судинної оболонки після застосування радіохвильового ножа визначаються як безпосередньо поблизу ранового каналу, так і на видаленні від нього, але істотних деструктивних змін в тканинах, збережених після хірургічного втручання радіохвильовим ножом через 30 днів після операції не відзначалось, всі тканини мали звичайну для них будову.

Таким чином, гістоморфологічні дослідження тканин ока (циліарного тіла, судинної оболонки) у експериментальних тварин (кролів), показали, що при хірургічному втручанні з використанням радіохвильового ножа явища рубцювання ранового каналу супроводжувалися зберіганням запальної інфільтрації, вираженими дистрофічними і некротичними змінами тканин ранового каналу, поблизу і на видаленні від нього, саме до сітчастої оболонки. Виявлені зміни в тканинах ранового каналу, безпосередньо, поблизу і на відстані від нього були стійкими і зберігалися протягом 30 днів [37, 135].

Застосування радіохвильового хірургічного методу при втручанні на структурах судинної оболонки ока кролів не викликало технічних труднощів.

Резюме

Отримані нами дані при вивченні клінічних та гістоморфологічних особливостей структур судинної оболонки очей кролів в експерименті при моделюванні операційної травми стандартним ріжучим мікрохірургічним інструментом і радіохвильовим ножом свідчать про те, що використання ріжучого мікрохірургічного інструменту є більш щадним. Використання ріжучого мікрохірургічного інструменту призводить до мінімальних змін в рановому каналі і оточуючих його тканинах, а також в структурах видалених тканин судинного тракту кролів.

Після застосування, для блокексізії (райдужки і циліарного тіла), радіохвильового ножа в тканинах очей оперованих кролів відзначалась виражена запальна реакція. Рубцювання ранового каналу супроводжувалось

зберіганням запальної інфільтрації, вираженими дистрофічними і некротичними змінами тканин ранового каналу, поблизу і на видаленні від нього, саме до сітчастої оболонки. Виявлені зміни в тканинах ранового каналу, безпосередньо, поблизу і на відстані від нього були стійкими і зберігались на протязі 30 днів.

Таким чином, застосування традиційного ріжучого мікрохірургічного інструменту в експерименті виглядає більш безпечним в короткостроковій перспективі, але завдяки дії радіохвильового ножа відбувається більш об'ємне і тривале пошкодження тканин ока в зоні розрізу з тенденцією до поглиблення некротично-дегенеративних змін з часом. При цьому створюється смуга відмежування у вигляді некрозу і дистрофічних змін збережених тканин, які поширюються на відстані і формують бар'єр зі здоровими оточуючими тканинами, як того потребують принципи абластики.

Наявність вираженої лімфоцитарної інфільтрації навколишніх тканин свідчить про активацію механізмів клітинного імунітету.

Представлені в цьому розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Вит В. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения радиоволнового ножа в лечении меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей / В. В. Вит, Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий, И. А. Карлюга // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, 25-26 травня 2017 г. : матеріали. – Одеса, 2017. – С. 162.

2. Хомякова О. В. Порівняльні особливості структурних змін у судинному тракті ока після застосування радіохвильового ножа або ріжучого інструмента в експерименті / О. В. Хомякова, В. В. Віт, А. П. Малецький // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 43-47 .

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАНОМ ІРИДОЦИЛІАРНОЇ І ЦИЛІОХОРІОІДАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Цей розділ присвячений вивченню клініко-морфологічних особливостей УМ іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації у хворих, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за період з 1970 року по 2000 рік і з 2006 року по 2018 рік.

4.1. Клініко-морфологічні особливості меланом іридоциліарної локалізації хворих, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період з 1970 року по 2000 рік

За період з 1970 року по 2000 рік у відділі офтальмоонкології «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» 18 хворим на меланому іридоциліарної локалізації проведено органозберігаюче лікування – блокекссизія ріжучим мікрохірургічним інструментом. Ця група пацієнтів у подальшому дослідженні буде служити контролем для порівняння ефективності лікування.

З 18 обстежених хворих переважали чоловіки – 10 (54,8%) у віці від 39 до 68 років (медіана 54). Жінок було 8 (45,2%) у віці від 44 до 69 років (медіана 55) ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,05$). Частіше уражалось ліве око – у 10 хворих (55,6%), а праве – у 8 (45,4%) ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,05$).

Найбільш поширеною локалізацією був нижньо-латеральний відділ (33,3%) і верхньо-медіальний (27,8%) (відповідно $\chi^2 = 9,1$; $p = 0,03$ і $\chi^2 = 12,1$; $p = 0,04$) (рис. 4.1).

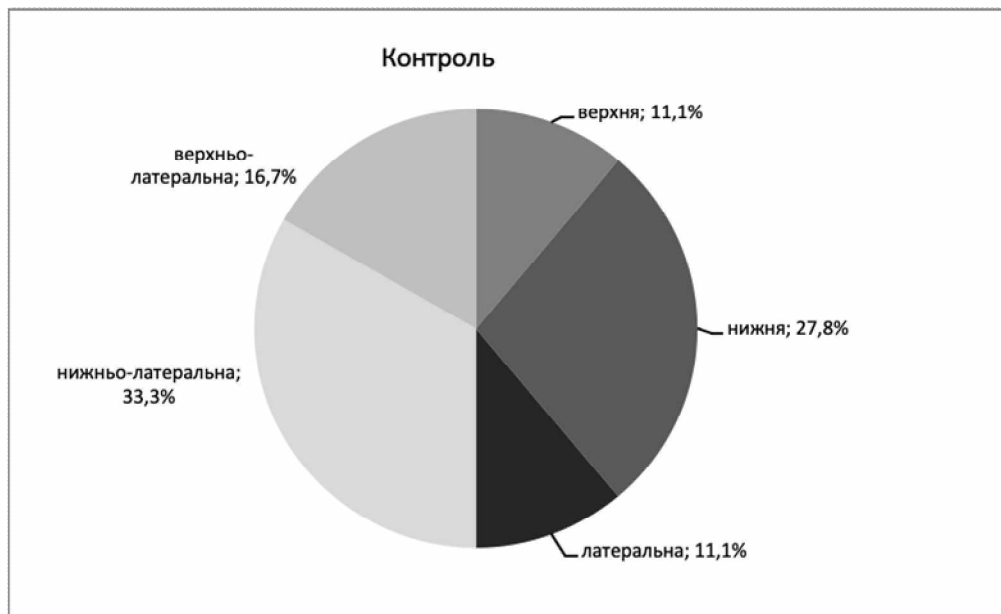


Рис. 4.1. Розподіл хворих на меланому іридоциліарної області за локалізацією пухлини (1970-2000 роки).

За клінічним типом зростання пухлини частіше зустрічалась вузлова форма новоутворення – 12 (66,6%) і значно рідше площинна – 6 (44,4%) ($\chi^2 = 19,1$; $p = 0,02$).

За класифікацією pTNM (8-е видання, 2018 р.) Міжнародного Протиракowego Союзу (UICC) і Американського Об'єданого Комітету з Раку (AJCC) на момент звернення T_{2a} стадія пухлинного процесу була у 18 (40%), T_{2b} – у 9 (50,0%) і у 4 (22,2%) – T_{3a} . Таким чином, більшість пацієнтів були з пухлинами T_{2b} стадії ($\chi^2 = 17,9$; $p = 0,01$).

Встановлено, що більшість хворих на меланому іридоциліарної локалізації зверталися за медичною допомогою в строки ($3,3 \pm 0,3$) місяці після появи перших скарг.

При іридоциліарній локалізації меланоми розміри пухлини були слідуючими: діаметр основи пухлини становив ($5,5 \pm 2,0$) мм (min = 3,5 мм; max = 6,1 мм; медіана = 4,6 мм), проміненція – ($2,4 \pm 1,6$) мм (min = 1,7 мм; max = 4,2 мм; медіана = 2,6 мм).

Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за гостротою зору представлено на рис. 4.2.

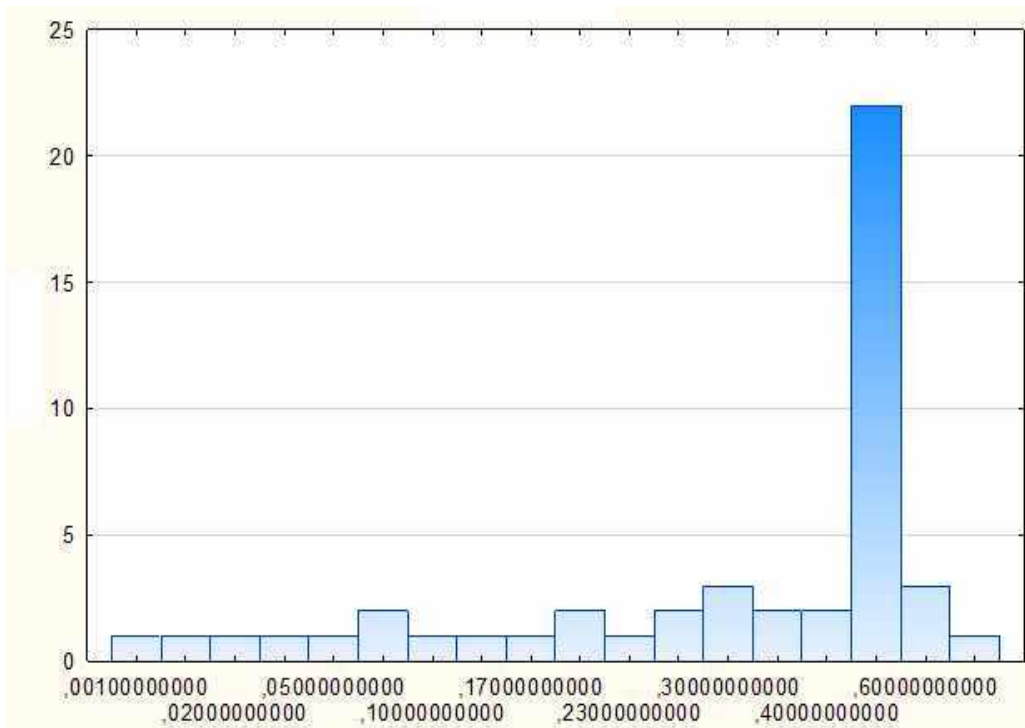


Рис. 4.2. Гострота зору на ураженому оці у хворих на меланому іридоциліарної локалізації (1970-2000 роки).

Як видно з даних рис. 4.2 у хворих на меланому іридоциліарної локалізації на ураженому оці частіше відзначалась гострота зору 0,1-0,5 (55,1%), а гострота зору 0,5-0,6 – у 44,9% ($\chi^2 = 8,1$; $p = 0,04$).

У 6 (33,3%) хворих з меланомою іридоциліарної локалізації виявлена вторинна глаукома. Внутрішньоочний тиск складав ($25,5 \pm 2,7$) мм рт ст.

Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за ступенем пігментації представлено на рис. 4.3, з якого видно, що у більшості випадків пухлини іридоциліарної локалізації були пігментовані 15 (83,4%): з помірною пігментацією – 12 (66,9%) і вираженою пігментацією 3 (16,5%), безпігментні пухлини зустрічались у 3 (16,5%) випадках ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,0002$).



Рис. 4.3. Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за ступенем пігментації (1970-2000 роки).

За даними гістоморфологічного дослідження видалених пухлин у хворих на меланому іридоциліарної локалізації встановлено, що значимо частіше зустрічався змішаний клітинний тип меланому – 9 (50%) ($\chi^2 = 41,1$; $p = 0,03$). Веретеноклітинний А тип виявлений у 2 (11%), веретеноклітинний В тип – у 3 (17%) і веретеноклітинний А-В – у 4 (22%) випадках (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за клітинним типом (1970-2000 роки).

Необхідно відзначити, що на момент звернення хворих на УМ іридоциліарної локалізації у жодному випадку не було виявлено регіонарних та віддалених метастазів.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що за період з 1970 року по 2000 рік серед хворих на меланому іридоциліарної локалізації переважали особи 54-55 років, з тенденцією до переважання чоловіків (54,8%) і з ураженням лівого ока (55,6%).

Найбільш поширеною локалізацією пухлини був нижньо-латеральний і (33,3%) і верхньо-медіальний (27,8%) відділи. Найбільш часто у пацієнтів на ураженому оці відзначалась гострота зору 0,1-0,5 (51,1%).

За клінічним типом зростання у 1,5 рази частіше зустрічалась вузлова форма новоутворення (66,6%), у 5 разів частіше пухлини були пігментовані (83,4%), у 2,3 рази переважали пухлини T_{2b} стадії (50%). У 50% хворих виявлялась вторинна глаукома. За клітинним типом у 4,5 разів переважав змішаний тип УМ (50%).

4.2. Клініко-морфологічні особливості хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації, яким була проведена енуклеація у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період з 1970 року по 2000 рік

За період з 1970 року по 2000 рік у відділі офтальмоонкології «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» 20 хворим на меланому цилиохоріоїдальної локалізації за показаннями (згідно до протоколу: наказ МОЗ України № 117 від 15.03.2007.) проведено енуклеацію очного яблука (контрольна група).

Серед них було 11 (55,0%) чоловіків у віці від 40 до 65 років (медіана 55) і 9 (45,0%) жінок у віці від 42 до 67 років (медіана 55), тобто спостерігалась тенденція до переваження чоловіків ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,05$). Ліве і праве око уражались однаково часто – у 10 хворих (50,0%).

Найбільш поширеною локалізацією пухлини був нижньо-латеральний (25,0%) і верхньо-латеральний (20,0%) відділи (відповідно $\chi^2 = 8,1$; $p = 0,04$ і $\chi^2 = 12,1$; $p = 0,05$) (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної області за локалізацією пухлини (1970-2000 рік).

За клінічним типом зростання пухлини частіше зустрічалась вузлова форма новоутворення 14 (70,0%), а значно рідше – грибоподібна 6 (30,0%) ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,001$). За класифікацією pTNM (8-е видання, 2018 р.) Міжнародного Протиракового Союзу (UICC) і Американського Об'єднаного Комітету з Раку (AJCC) на момент звернення T_{2a} стадія пухлинного процесу була у 7 (35,0%), T_{2b} – у 9 (45,0%) і у 4 (20,0%) – T_{3a} . Таким чином, більшість пацієнтів були з пухлинами T_{2b} стадії ($\chi^2 = 7,9$; $p = 0,041$).

Встановлено, що більшість пацієнтів на меланому циліохоріоїдальної локалізації звертались за медичною допомогою в середньому через $(6,4 \pm 0,2)$ місяців після появи перших скарг на зниження зору.

Слід зазначити, що при циліохоріоїдальній локалізації діаметр основи пухлини в середньому склав $(9,6 \pm 1,3)$ мм, а проміненція – $(6,1 \pm 0,5)$ мм. (min = 4,8 мм, max = 11 мм; медіана = 6,7 мм), проміненція $6,1 \pm 1,5$ мм (min = 3,7 мм, max = 9,2 мм; медіана = 5,4 мм).

Таким чином, меланоми циліохоріоїдальної локалізації мали більші розміри, ніж меланоми іридоциліарної локалізації (відповідно $\chi^2 = 8,1$; $p = 0,04$ і $\chi^2 = 6,1$; $p = 0,01$).

Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за гостротою зору наведено на рис. 4.6.

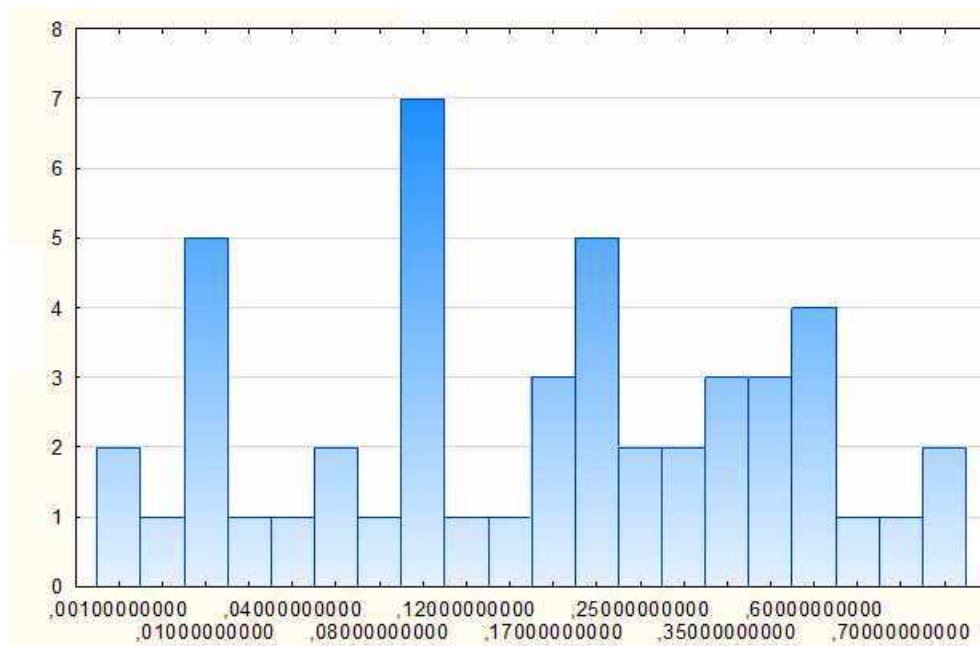


Рис. 4.6. Гострота зору на ураженому оці у пацієнтів на меланому циліохоріоїдальної локалізації (1970 - 2000 роки).

Як свідчать дані рис. 4.6 частіше у пацієнтів на ураженому оці відзначалась гострота зору $< 0,1$ (64,4%), а гострота зору $> 0,35$ – у 35,6% ($\chi^2 = 18,1$; $p = 0,01$). У більшості випадків пухлини були пігментовані 17 (85%): з помірною пігментацією – 12 (60%), а з вираженою пігментацією – 5 (25%). Пухлини безпігментні склали 3 (15%) випадків ($\chi^2 = 29,3$; $p = 0,002$) (рис. 4.7).

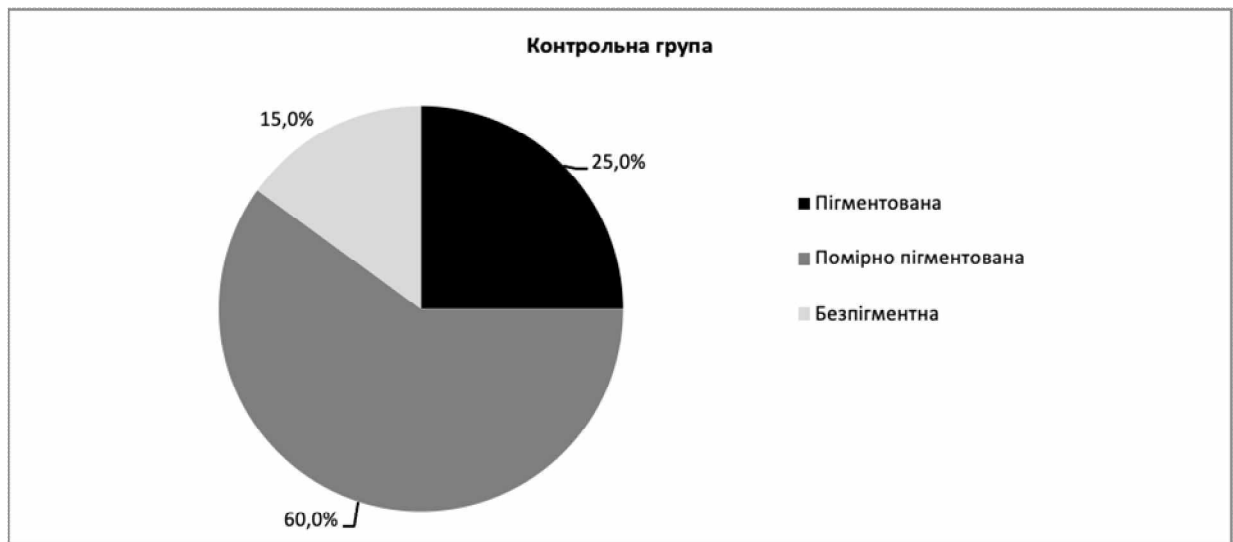


Рис. 4.7. Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за ступенем пігментації (1970-2000 роки).

За даними гістоморфологічного дослідження енокліюваних очей у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації встановлено, що значимо частіше зустрічався змішаний клітинний тип меланому – 11 (55%) ($\chi^2 = 41,1$; $p = 0,03$). Веретеноклітинний А тип виявлений у 3 (15%), веретеноклітинний В тип – у 1 (5%), веретеноклітинний А - В – у 4 (20%) і епітеліоїдний – у 1(5%) (рис. 4.8).

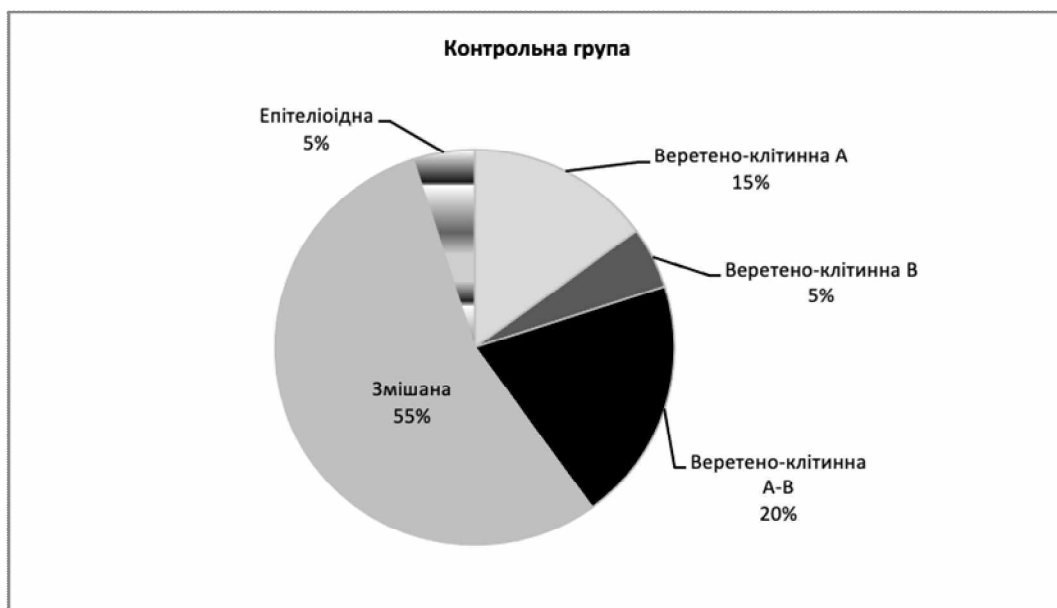


Рис. 4.8. Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за клітинним типом (1970-2000 роки).

У 9 (45%) пацієнтів з меланою циліохоріоїдальної локалізації була виявлена вторинна глаукома. Внутрішньоочний тиск був ($28,5 \pm 2,5$) мм рт ст.

Необхідно відзначити, що на момент звернення хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації у жодному випадку не було виявлено метастазів як регіонарних, так і віддалених.

Таким чином, встановлено, що за період з 1970 року по 2000 рік серед хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації зустрічались особи до 55 років, з тенденцією до переважання чоловіків (55%). Найбільш поширеною локалізацією пухлини був нижньо-латеральний (25,0%) і верхньо-латеральний (20,0%) відділи. У більшості випадків пухлини були пігментовані (85%), а за клінічним типом зростання пухлини переважала вузлова форма новоутворення (70%). У 2,3 рази (45,0%) переважали пацієнти з пухлинами T_{2b} стадії. Меланоми циліохоріоїдальної локалізації мали значимо більші розміри, ніж меланоми іридоциліарної локалізації. У 30% хворих виявлено вторинну глаукому. За клітинним типом у 3,7 разів переважав змішаний тип УМ (55%).

4.3. Клініко-морфологічні особливості хворих на меланому іридоциліарної локалізації, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за період за період за період з 2006 року по 2018 рік

За період з 2006 року по 2018 рік у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» 45 хворим на меланому іридоциліарної локалізації проведено органозберігаюче лікування – блокексізія радіохвильовим ножом. Ця група пацієнтів у подальшому дослідженні буде служити основною для порівняння ефективності лікування.

Із 45 обстежених хворих була тенденція до переважання чоловіків - 24 (53,3%) у віці від 41 до 69 років (медіана = 60). Жінок було 21 (46,7%) у віці від 43 до 68 років (медіана 60). У 1,5 раза частіше уражалось ліве око – у 27 хворих

(60%), а праве – у 18 (40%) ($\chi^2 = 16,1$; $p = 0,04$).

Найбільш поширеною локалізацією був нижньо-латеральний відділ (28,9%) і верхньо-медіальний (24,4%) (відповідно $\chi^2 = 8,1$; $p = 0,03$ і $\chi^2 = 11,1$; $p = 0,04$) (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Розподіл хворих на меланому іридоциліарної області за локалізацією пухлини (2006-2018 роки).

За клінічним типом зростання пухлини у 1,5 рази частіше зустрічалась вузлова форма новоутворення 27 (60%), значно рідше – площинна 18 (40%) ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,001$).

За класифікацією pTNM (8-е видання, 2018 р.) Міжнародного Протираккового Союзу (UICC) і Американського Об'єднаного Комітету з Раку (AJCC) на момент звернення у 18 (40%) була T_{2a} стадія пухлинного процесу, T_{2b} – у 17 (37,8%) і у 10 (22,2%) – T_{3a}.

Таким чином, більшість пацієнтів були з пухлинами T_{2a} і T_{2b} стадії (відповідно $\chi^2 = 6,9$; $p = 0,02$; $\chi^2 = 7,1$; $p = 0,04$).

За клінічним типом зростання пухлини частіше зустрічалась вузлова

форма новоутворення 27 (60%), значно рідше – площинна 18 (40%) ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,001$).

Гострота зору на ураженому оці у більшості пацієнтів дорівнювалась 0,5 - 0,6 (68,9%), а гострота зору 0,1 - 0,4 – у (31,1%) ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,03$) (рис. 4.10).

Протяжність пухлини була ($6,7 \pm 0,8$) мм (min = 5,1 мм, max = 7,1 мм; медіана = 5,3 мм), проміненція – ($3,9 \pm 0,7$) мм (min = 2,9 мм, max = 6,2 мм; медіана = 5,3 мм).

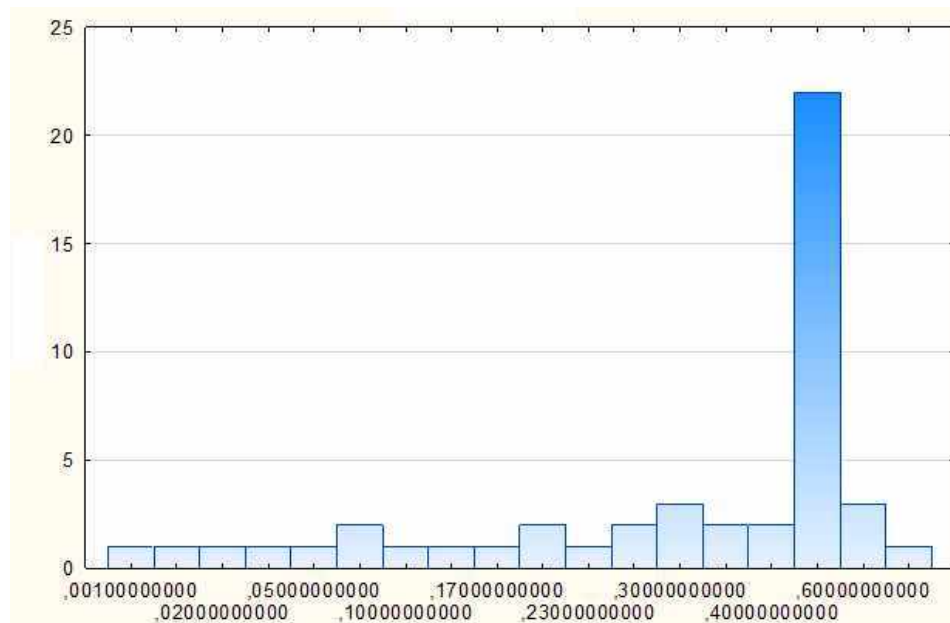


Рис. 4.10. Гострота зору на ураженому оці у пацієнтів з меланомою іридоциліарної локалізації (2006-2018 роки).

У більшості 3,1 разів частіше зустрічались пігментовані пухлини – 34 (75,6%). З них з помірною пігментацією було 27 (60,0%), а з вираженою пігментацією – 7 (15,6%). Безпігментні пухлини були у 11 (24,4%) хворих ($\chi^2 = 4,4$; $p = 0,001$) (рис. 4.11).

У 17 (37,8%) пацієнтів була виявлена вторинна глаукома. Внутрішньоочний тиск складав ($26,1 \pm 2,2$) мм рт ст.

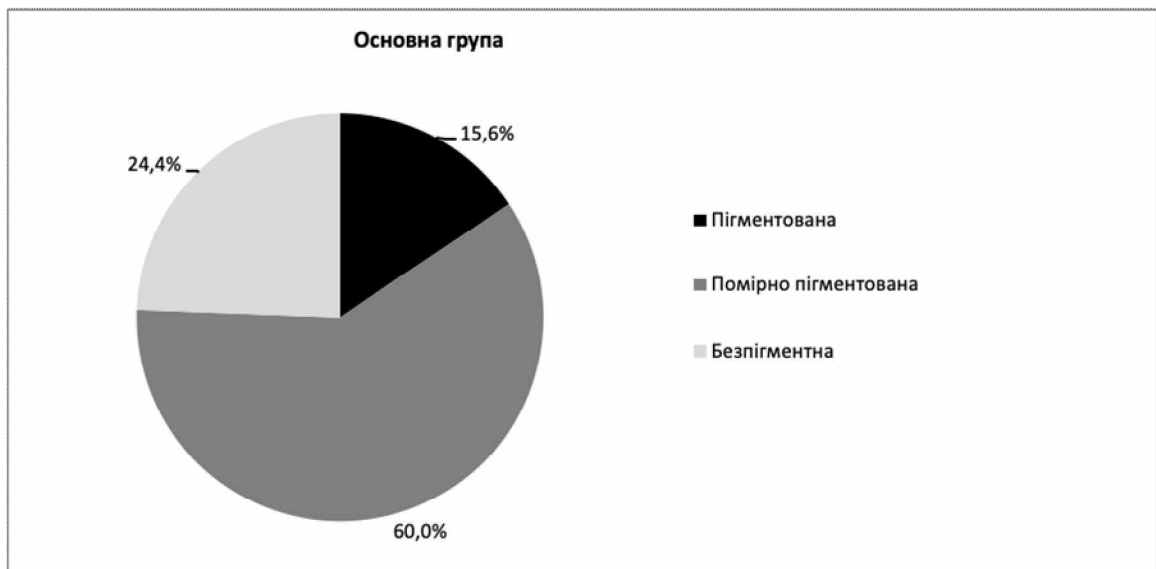


Рис. 4.11. Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за ступенем пігментації (2006-2018 роки).

За даними гістоморфологічного дослідження видалених пухлин у хворих на меланому іридоциліарної локалізації встановлено, що в 5,7 разів частіше зустрічався змішаний клітинний тип меланоми – у 23 (51%) ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,004$). Веретеноклітинний А був у 7 (16%), веретеноклітинний В – у 5 (11%), веретеноклітинний А - В – у 6 (13%) та епітеліоїдний – у 4 (9%) (рис. 4.12).

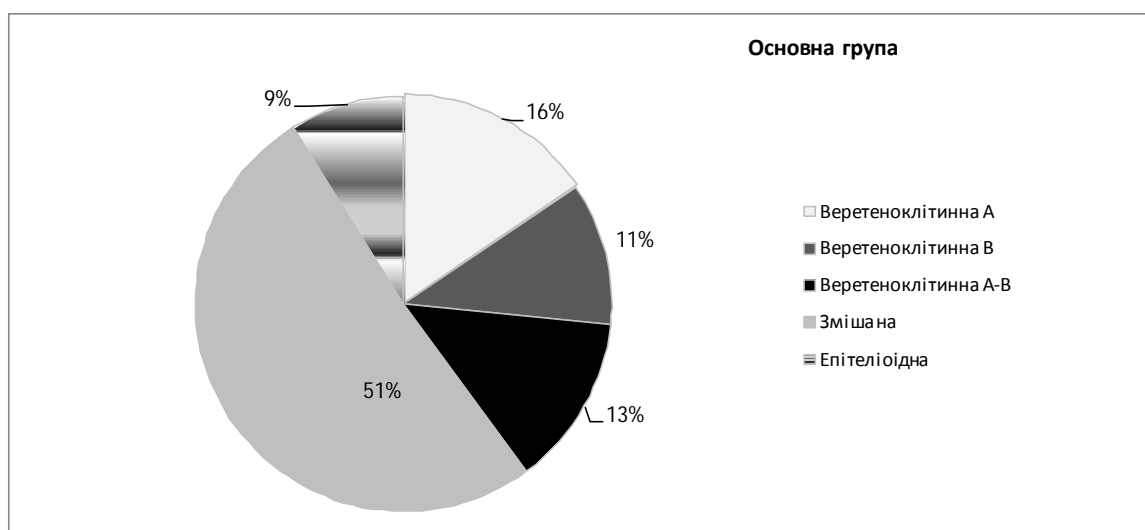


Рис. 4.12. Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за клітинним типом (2006-2018 роки).

Більшість пацієнтів на меланому іридоциліарної локалізації в період з 2006 року по 2018 рік зверталися за медичною допомогою в строки ($3,5 \pm 0,4$) місяці після появи перших скарг. На момент звернення хворих на УМ іридоциліарної локалізації за цей період ні в жодного пацієнта не було виявлено регіонарних та віддалених метастазів.

Таким чином, встановлено, що за період з 2006 по 2018 роки серед хворих на меланому іридоциліарної локалізації переважали особи до 60 років, з тенденцією до більшості чоловіків (53,3%).

В 1,5 раза частіше уражалось ліве око (60%), а найбільш поширеною локалізацією пухлини був нижньо-латеральний (28,9%) і верхньо-медіальний (24,4%) відділ.

У 3,1 разів частіше пухлини були пігментовані (75,6%), а за клінічним типом зростання пухлини у 1,8 разів частіше зустрічалась вузлова форма (70%). 40% пухлин були T_{2a} стадії, а 37,8% – T_{2b} стадії.

Вторинна глаукома виявлена у 30% хворих. За клітинним типом у 5,7 разів переважав змішаний тип УМ (51%).

За період з 2006 року по 2018 рік у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» 28 хворим на меланому циліохоріоїдальної локалізації проведено блокексізію радіохвильовим ножем.

Серед них чоловіків було 16 (57,1%) у віці від 44 до 72 років (медіана 59), а жінок – 12 (42,9%) у віці від 42 до 69 років (медіана 57). Тобто в 1,3 рази переважали чоловіки ($\chi^2 = 7,6$; $p = 0,03$).

Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної області за локалізацією пухлини (2006-2018 роки) представлено на рис. 4.13.

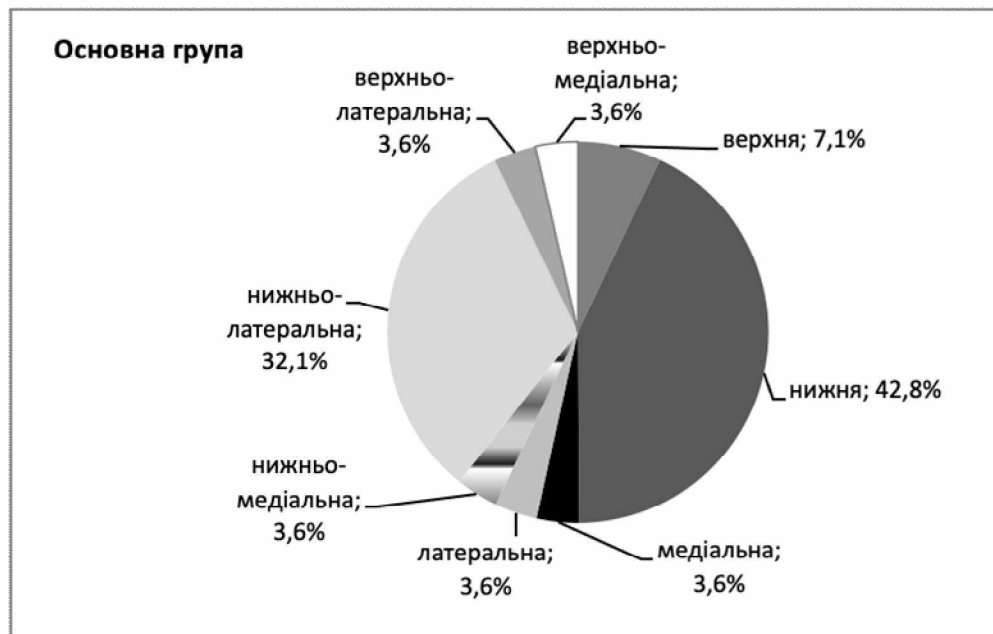


Рис. 4.13. Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної області за локалізацією пухлини (2006–2018 роки).

За класифікацією pTNM (8-е видання, 2018 р.) Міжнародного Протиракового Союзу (UICC) і Американського Об'єднаного Комітету з Раку (AJCC) на момент звернення T_{2a} стадія пухлинного процесу була у 13 (46,4%), T_{2b} – у 13 (46,4%) і у 2 (7,2%) – T_{3a} ($\chi^2 = 11,1$; $p = 0,005$).

Таким чином, кількість пацієнтів з пухлинами T_{2a} і T_{2b} стадії було однаково частіше, у 6,4 рази.

Протяжність пухлини була ($9,9 \pm 1,2$) мм (min = 6,4 мм, max = 11 мм; медіана = 9,1 мм), проміненція ($6,4 \pm 1,7$) мм (min = 4,9 мм, max = 10,8 мм); медіана = 7,9 мм).

Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за ступенем пігментації представлено на рис. 4.14.

Як видно з даних рис. 4.14 практично однаково часто зустрічалась помірно пігментована пухлина – у 11 (39,3%) хворих і з вираженою пігментацією – у 10 (35,7%), а безпігментну виявлено в 7 (25,0%) випадках. Таким чином, у 3 рази переважали пухлини з пігментацією – 21 (75%) (відповідно $\chi^2 = 14,4$; $p = 0,06$; $\chi^2 = 4,4$; $p = 0,001$).

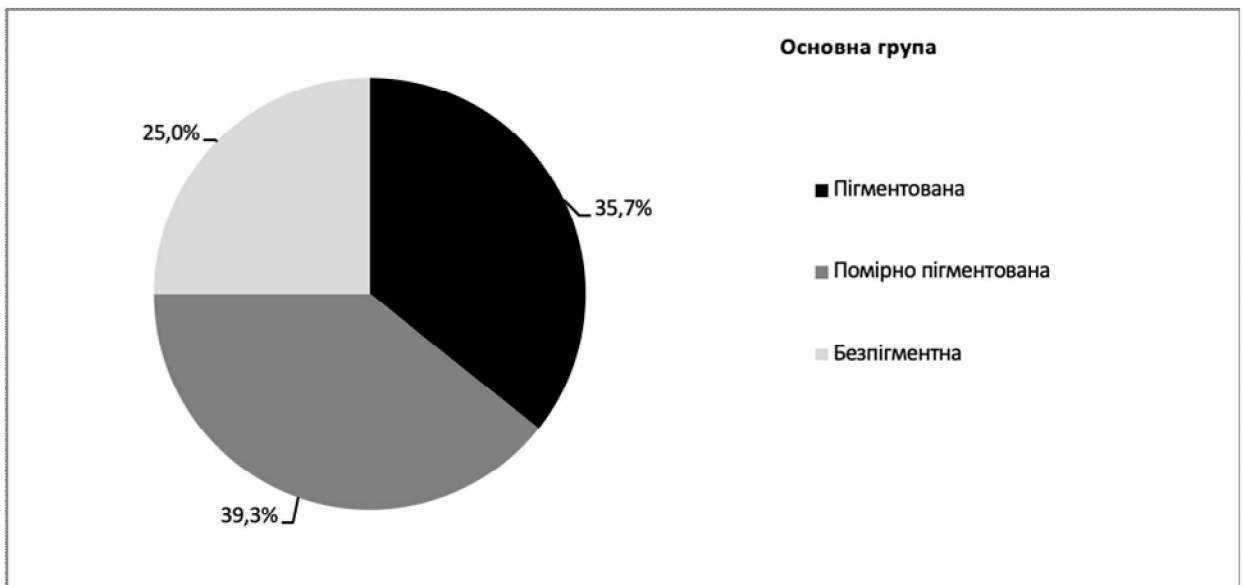


Рис. 4.14. Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за ступенем пігментації (2006-2018 роки).

У 5 (17,8%) пацієнтів був виявлено вторинну глаукому. Внутрішньоочний тиск складав $(26,1 \pm 2,2)$ мм рт. ст.

Гостроту зору на ураженому оці у пацієнтів з меланомою циліохоріоїдальної локалізації (2006-2018 роки) наведено на рис. 4.15.

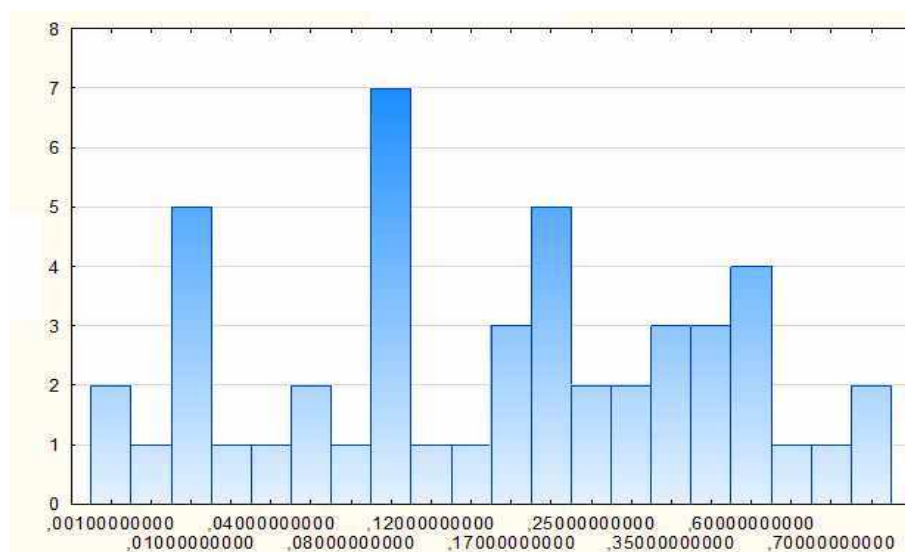


Рис. 4.15. Гострота зору на ураженому оці у пацієнтів з меланомою циліохоріоїдальної локалізації (2006-2018 роки).

Як свідчать дані рис. 4.15 частіше у пацієнтів на ураженому оці відзначалася гострота зору $< 0,1$ (65,1%), а гострота зору $> 0,35$ – у 34,9% ($\chi^2=8,9$; $p = 0,03$).

За даними гістоморфологічного дослідження видалених пухлин у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації встановлено, що у 16 разів частіше зустрічався змішаний тип меланоми – у 18 (64%) ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,001$). Веретенноклітинний А тип був у 3 (11%), веретено клітинний В тип – у 4 (14%), (14%), веретенноклітинна А-В – у 2 (7%) і епітеліоїдний – у 1 (4%) (рис. 4.16).



Рис. 4.16. Розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за клітинним типом (2006-2018 рік).

Більшість пацієнтів на меланому циліохоріоїдальної локалізації в період з 2006 року по 2018 рік звертались за медичною допомогою в строки ($5,5 \pm 0,5$) місяці після появи перших скарг. На момент звернення хворих на УМ циліохоріоїдальної локалізації у жодному випадку не було виявлено регіонарних або віддалених метастазів.

Таким чином, встановлено, що за період з 2006 року по 2018 рік серед хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації переважали особи 57-59 років, з тенденцією до більшості чоловіків (57,1%).

Найбільш поширеною локалізацією пухлини був нижній (42,8%) і нижньо-латеральний (32,1%) відділи. Значно частіше було уражене ліве око – 57,1% і зустрічалась вузлова форма новоутворення (67,8%). У 3,1 разів перевищували пігментовані пухлини (75%). Однаково часто зустрічались хворі з T_{2a} і T_{2b} стадією пухлинного процесу – у 46,4%. У 37,8% хворих виявлялась вторинна глаукома. За клітинним типом у 5,7 разів переважав змішаний тип УМ (64%).

4.4. Узагальнені клініко-морфологічні особливості хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за 1970-2000 роки і за 2006-2018 роки

Нами було проаналізовано дані про клініко-морфологічні особливості хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації, які проходили лікування у відділі офтальмоонкології ДУ «Інституті ОХ і ТТ ім. В.П.Філатова НАМН України» за період з 1970 по 2000 роки і з 2006 по 2018 роки.

Серед 63 хворих на меланому іридоциліарної локалізації середній вік пацієнтів склав 55,2 (SD 11,8), а серед 46 пацієнтів на меланому цилиохоріоїдальної локалізації цей показник складав 54,3 (SD 12,2). Значущого переваження чоловіків над жінками в обох групах не було.

Узагальнені дані клініко-морфологічні особливостей хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації за період з 1970 року по 2000 рік і з 2006 року по 2018 рік представлено в таблиці 4.1.

Як свідчать дані табл. 4.1, за період з 1970 року по 2000 рік і з 2006 року по 2018 рік розподіл хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації за віком, локалізацією пухлини, формою зростання, пігментацією, стадією пухлинного процесу і клітинному типі новоутворення були ідентичними.

**Узагальнені дані клініко-морфологічних особливостей меланоми
іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації**

| Клініко- морфологічні характеристики пухлини | Часовий період | | Середнє значення | χ^2 | p |
|---|-------------------------------|---------------|---------------------|----------|------|
| | 1970–2000 рр. | 2006–2018 рр. | | | |
| | Іридоциліарна локалізація | | | | |
| 51-60 років | 66,2% | 60,5% | 63,4% | 0,28 | 0,55 |
| Ліве око | 55,6% | 60,5% | 57,8% | 1,21 | 0,45 |
| Нижньо-латеральний | 33,3% | 28,9% | 31,1% | 0,37 | 0,54 |
| Верхньо-медіальний | 27,8% | 24,4% | 26,1% | 0,42 | 0,52 |
| Вузлова форма | 66,6% | 70% | 68,3% | 0,21 | 0,65 |
| Пігментовані | 83,4% | 75% | 63,5% | 7,06 | 0,05 |
| Змішаний клітинний тип | 50% | 51% | 50,5% | 0,02 | 0,89 |
| T _{2в} стадія пухлини | 50% | 40% | 45,0% | 2,02 | 0,16 |
| | Циліохоріоїдальна локалізація | | | | |
| 51-60 років | 65,1% | 60,5% | 62,3% | 1,09 | 0,56 |
| Ліве око | 50% | 57,1% | 53,6% | 1,11 | 0,47 |
| Нижньо-латеральний | 25,0% | 32,1% | 28,6% | 1,20 | 0,27 |
| Вузлова форма | 70% | 67,8% | 68,9% | 0,09 | 0,76 |
| Пігментовані | 85% | 75% | 49,7% | 6,82 | 0,05 |
| Змішаний клітинний тип | 55% | 64% | 59,5% | 1,68 | 0,19 |
| T _{2в} стадія пухлини | 45,0% | 46,4% | 45,7% | 0,02 | 0,89 |

Таким чином, встановлено, що меланома іридоциліарної локалізації частіше вражає ліве око (57,8%) і нижньо-латеральний (31,1%), і верхньо-медіальний (26,1%) його відділи з перевагою вузлової форми зростання (68,3%); пігментовані (63,45%) і змішаного клітинного типу (50,5%), на момент діагностики мають T_{2в} стадію (45,0%) і вражають осіб працездатного віку 52,3 (SD 12,8).

Меланоми циліохоріоїдальної локалізації переважно вражається ліве око (53,6%) і нижньо-латеральний відділ (28,6%), мають вузлову форму зростання (68,9%) і пігментацію (49,7%), змішаного клітинного типу (50,5%), мають T_{2B} стадію пухлинного процесу (45,0%) і так само зустрічались переважно у осіб працездатного віку 55,7 (SD 11,2).

Резюме

Встановлено, що за період з 1970 року по 2000 рік серед хворих на меланому іридоциліарної локалізації переважали особи працездатного віку – 54-55 років і з враженням лівого ока (55,6%), з локалізацією пухлини в нижньо-латеральному (33,3%) і верхньо-медіальному (27,8%) відділах, з вузловою формою зростання (66,6%), з помірною пігментацією (66,9%), з T_{2B} стадією пухлинного процесу (50%) та із змішаним клітинним типом УМ (50%).

За період з 2006 року по 2018 рік серед хворих на меланому іридоциліарної локалізації переважали особи 60 років і з враженням лівого ока (60%), з локалізацією пухлини в нижньо-латеральному (28,9%) і верхньо-медіальному (24,4%) відділах, з вузловою формою новоутворення (70%), з помірною пігментацією (60%), з T_{2a} (40%) і з T_{2B} (37,8%) стадією пухлинного процесу, зі змішаним клітинним типом УМ (51%).

Таким чином, за період з 1970 року по 2000 рік і з 2006 року по 2018 рік розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації за віком, локалізацією і формою зростання пухлини, пігментацією і стадією пухлинного процесу, а також по клітинному типі був однаковим.

За період з 1970 року по 2000 рік серед хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації переважали особи віком 55 років з локалізацією пухлини в нижньо-латеральному (25,0%) і верхньо-латеральному (20,0%) відділах. У більшості випадків пухлини мали помірну пігментацію (60%) і вузлову форму зростання (70%). В 45% пацієнтів вони були з пухлинами T_{2B} стадії. За клітинним типом переважав змішаний (55%).

За період з 2006 року по 2018 рік серед хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації переважали особи 57-59 років, з ураженням лівого ока (57,1%) і з локалізацією пухлини в нижньому (42,8%) і нижньо-латеральному (32,1%) відділах; з ураженням лівого ока (57,1%) і з вузловою формою новоутворення (67,8%); з помірною (39,3%) і з вираженою пігментацією (35,7%); з T_{2a} і T_{2b} стадія пухлинного процесу (46,4%) та зі змішаним клітинним типом пухлини (64%).

Таким чином, за період з 1970 року по 2000 рік і з 2006 року по 2018 рік розподіл хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за віком, локалізацією пухлини, формою зростання, пігментацією і клітинному типі новоутворення був ідентичним. Обидві клінічні групи на момент включення пацієнтів в дослідження було порівняно за всіма досліджуваними показниками.

Крім того, встановлено узагальнені клініко-морфологічні характеристики меланоми іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації. Так, меланоми іридоциліарної локалізації мали тенденцію до розташування у лівому оці (57,8%), в нижньо-латеральному (31,1%) і верхньо-медіальному (26,1%) відділах, мали вузлову форму зростання (68,3%), були пігментовані (63,45%) та змішаного клітинного типу (50,5%) і на момент діагностики мали T_{2b} стадію (45,0%) та вражали осіб працездатного віку 52,3 (SD 12,8).

Меланоми циліохоріоїдальної локалізації також мали тенденцію до розташування у лівому оці (53,6%) і в нижньо-латеральному відділі (28,6%), мали вузлову форму зростання (68,9%) і були пігментовані (49,7%), переважно змішаного клітинного типу (50,5%), мали T_{2b} стадію (45,0%) і так само зустрічались у осіб працездатного віку 55,7 (SD 11,2).

Отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації розподіл за віком, локалізацією пухлини, формою зростання, пігментацією і клітинному типі новоутворення був схожим.

Представлені в даному розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Малецкий А. П. Использование радиоволнового ножа «Surgitron» при блокексии меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи (предварительные результаты) / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2009. – № 5.
2. Малецький А. П. Ефективність радіохвильової хірургії в лікуванні хворих з меланою райдужки та цилиарного тіла / А. П. Малецький, О. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С.31-36
3. Хомякова О. В. Ефективність радіохвильової (3,8–4 МГц) блокексії меланоми цилиохоріоїдальної локалізації / О. В. Хомякова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – № 3. – С. 173-178.
4. Maletsky A. The effectiveness of radiowave surgery in the treatment of patients with melanoma of iris, ciliarybody and choroid / A. Maletsky, O. Khomyakova // Ophthalmology Research : An international Journal. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 17-22

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ІРИДОЦИЛІАРНОЇ І ЦИЛІОХОРІОІДАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ РІЖУЧИМ МІКРОХІРУРГІЧНИМ ІНСТРУМЕНТОМ І РАДІОХВИЛЬОВИМ НОЖЕМ З ПОПЕРЕДНЬОЮ БРАХІТЕРАПІЄЮ РЕДУКОВАНИМИ ДОЗАМИ

На підставі власних клінічних спостережень і вивчення даних архівних історій хвороби нами проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації.

При вивченні безпосередніх результатів лікування було звернуто увагу на виникнення операційних і післяопераційних ускладнень, а при вивченні віддалених результатів – на частоту і характер ускладнень і рецидивів. Запропоновано новий підхід до лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації із застосуванням радіохвильового ножа і циліохоріоїдальної локалізації із застосуванням радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією.

5.1. Аналіз ефективності лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації мікрохірургічним інструментом і радіохвильовим ножем

Було проаналізовано архівні історії хвороби за період з 1970 року по 2000 рік. За цей період було 18 хворих на меланому іридоциліарної локалізації, які лікувались у відділі офтальмоонкології «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» і яким було проведено органозберігаюче лікування – блокексізія ріжучим мікрохірургічним інструментом. Як показано у розділі 4, ця група пацієнтів служила контролем для порівняння ефективності лікування.

45 хворим на меланому іридоциліарної локалізації, які лікувалися у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» у 2006-2018 роках, було проведено блокексізію радіохвильовим ножем. Ця група пацієнтів була основною (власні результати) для порівняння ефективності лікування.

За даними, наведеними у розділі 4, розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації в основній і контрольній групі за віком, локалізацією пухлини, формою зростання, пігментацією, стадією пухлинного процесу і клітинному типі новоутворення були ідентичними. Таким чином, обидві клінічні групи на момент включення пацієнтів в дослідження були порівняні за всіма досліджуваними показниками, що свідчить про коректність процедури рандомізації. Характеристику хворих на меланому іридоциліарної локалізації в основній і контрольній групі представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих на меланому іридоциліарної локалізації в основній і контрольній групі за класифікацією pTNM (AJCC, 8 th ed. 2018)

| Стадія процесу | Лінійний розмір пухлини (мм) | | Характеристика пухлини | Кількість хворих в групах (n) | |
|-----------------|------------------------------|------------------|--|-------------------------------|------------------|
| | Основа | Висота | | Основна (n=45) | Контроль (n =18) |
| T _{2a} | 3,5-4,2 [3,8] | 1,7-2,2 [2,0] | вражає райдужку і циліарне тіло | 12(26,7%) | 5 (27,8%) |
| T _{2b} | 3,9-5,7 [4,3] | 2,1-2,6 [2,3] | вражає райдужку і циліарне тіло, вторинна глаукома | 23(51,1%) | 9 (50,0%) |
| T _{3a} | 4,1-6,1 [5,3] | 2,7-4,2 [3,2] | вражає райдужку і циліарне тіло | 10(22,2%) | 4 (22,2%) |

Примітка: в квадратних дужках вказано розмір пухлини (медіана).

Як видно з даних таблиці 5.1 більшість пацієнтів основної і контрольної

груп були з T_{2в} стадією пухлинного процесу відповідно 51,1% і 50%. Обтяжуючою обставиною цієї стадії була наявність пацієнтів зі вторинною глаукомою. Так, у хворих основної і контрольної груп підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) було виявлено відповідно в 17 (37,8%) і в 9 (50%) випадках і становило відповідно (25,2 ± 2,2) і (24,9 ± 4,3) мм рт.ст.

Безпосередні (наявність інтраопераційних і післяопераційних ускладнень) результати лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації основної і контрольної групи представлено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Інтраопераційні і післяопераційні ускладнення у хворих на меланому іридоциліарної локалізації в основній і контрольній групі

| Ускладнення | Групи хворих | | χ^2 | р |
|-----------------------|-----------------------------|------------|----------|-------|
| | Основна | Контрольна | | |
| | Інтраопераційні ускладнення | | | |
| Гіфема | - | 2 (11,1%) | | |
| Дислокація кришталика | - | 2 (11,1%) | | |
| | Післяопераційні ускладнення | | | |
| Гіфема | 2 (4,4%) | 5 (27,8%) | 9,71 | 0,03 |
| Гемофтальм | 1 (2,2%) | 7 (38,9%) | 4,46 | 0,001 |
| Відшарування сітківки | - | 3 (16,7%) | | |

Як свідчать дані таблиці 5.2 при проведенні блокексізії у хворих на меланому іридоциліарної локалізації за допомогою радіохвильового ножа (основна група) під час операції будь-які ускладнення були відсутні. Тоді як при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту (контрольна група) у 2 (11,1%) випадках спостерігалась гіфема і у 2 (11,1%) – дислокація кришталика.

Треба відмітити, що дислокація кришталика в контрольній групі виникла у зв'язку з пошкодженням цинових зв'язок в зоні видалення меланоми в

циліарному тілі. В одному випадку тканина пухлини була щільно зрощена з капсулою кришталика, що змусило хірурга одномоментно з блокекссцизією виконати екстракцію кришталика.

В післяопераційний період після застосування радіохвильового ножа частота таких ускладнень, як гіфема (4,4%) і гемофтальм (2,2%), була значимо менше, ніж в контрольній групі, відповідно 27,8% і 38,9% (відповідно $\chi^2 = 9,71$; $p = 0,03$; $\chi^2 = 4,47$; $p = 0,001$), а таке ускладнення, як відшарування сітківки – відсутнє. Це пов'язано з більш щадним впливом радіохвильового ножа на тканини пухлини та оточуючі здорові тканини. При видаленні пухлини одночасно проводилась коагуляція судин.

В контрольній групі локальне відшарування сітківки в 3-х випадках, самостійно прилягло і при огляді через 3 місяці було відсутнє.

Гіфема у всіх хворих як в основній, так і в контрольній групах, після проведення відповідного лікування на момент виписки повністю розсмоктувалась.

Необхідно відмітити, що таке ускладнення, як гемофтальм, що виник в післяопераційному періоді у хворих основної групи, був частковим і після проведення відповідного лікування, повністю розсмоктувався на момент виписки.

В контрольній групі частковий гемофтальм виник у 2-х хворих, а у 5 – гемофтальм був повним. Це вимагало більш тривалого лікування. Після його проведення повне його розсмоктування спостерігалось в 3-х випадках, а в 2-х – ще залишились грубі помутніння в склоподібному тілі, що позначилось на гостроті зору.

У хворих на меланому іридоциліарної локалізації в основній групі значущого порушення зорових функцій не спостерігалось. Динаміку гостроті зору протягом першого року спостереження у пацієнтів цієї групи представлено на (рис. 5.1).

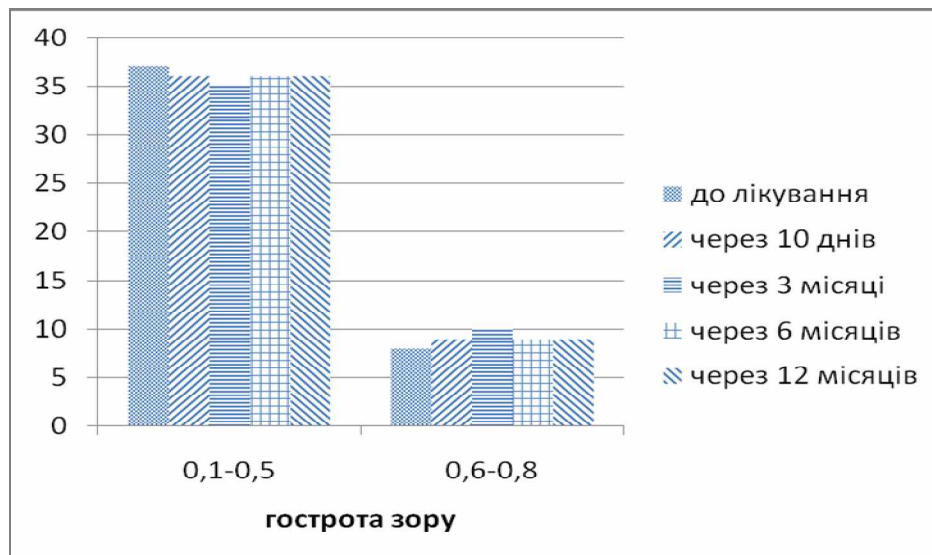


Рис. 5.1. Динаміка гостроти зору у хворих на меланому іридоциліарної локалізації основної групи на протязі першого року спостереження.

Незважаючи на деяке зниження зорових функцій через 10 днів, а також через 3, 6 і 12 місяців після оперативного втручання критичного зниження гостроти зору в основній групі не відбулося ($p \geq 0,5$).

Так, через 10 днів середня гострота зору становила ($0,32 \pm 0,02$), через 3 місяці – ($0,31 \pm 0,03$), через 6 місяців – ($0,32 \pm 0,02$), а через рік – ($0,34 \pm 0,03$) (рис. 5.7)

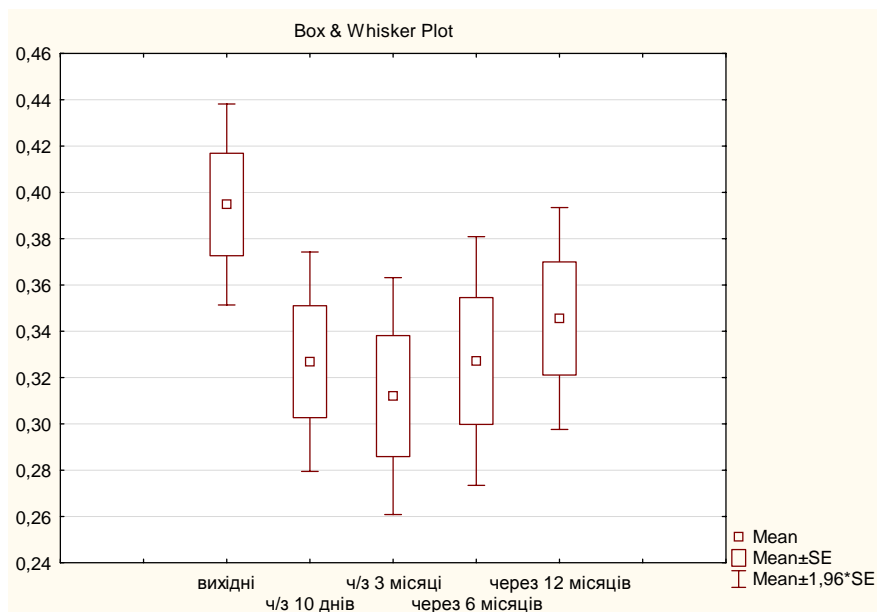


Рис. 5.2. Середні значення та варіабельність даних про гостроту зору у хворих на меланому іридоциліарної локалізації в динаміці.

Таким чином, у всіх хворих основної групи вдалося зберегти вихідну гостроту зору протягом року після операції.

ВОТ у хворих на меланому іридоциліарної локалізації до і після операції представлено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

ВОТ у хворих на меланому іридоциліарної локалізації до і після операції

| Клінічні групи | ВОТ (мм рт.ст.) і кількість хворих (n) | | | |
|-------------------------|--|------------|----------------|------------|
| | До операції | | Після операції | |
| | ВОТ | n (%) | ВОТ | n (%) |
| Основна група (n=45) | 25,2±2,2 | 17 (37,8%) | 21,1±2,1* | 17 (37,8%) |
| Контрольна група (n=18) | 24,9±4,9 | 9 (50,0%) | 25,1±2,2** | 5 (27,8%) |

Примітка: * – $p = 0,04$; ** – $p = 0,12$.

Дані табл. 5.3 свідчать про те, що у всіх 17 (37,8%) хворих основної групи з підвищеним ВОТ після операції тиск нормалізувався, а у 5 (27,8%) хворих контрольної групи із 9 (50,0%), після операції зберігався підвищений рівень ВОТ, який компенсувався гіпотензивними краплями. Однак, через 6 місяців у одного хворого у зв'язку рецидивом меланоми, який супроводжувався розвитком вторинного увеїту і зберіганням вторинної гіпертензії (26,5-30,0 мм рт.ст), було проведено енуклеацію.

Таким чином, у 37,8% хворих основної групи, після операції вдалося нормалізувати ВОТ, а в контрольній групі нормалізувати ВОТ вдалося лише в 4 (22,2%) випадках, тобто ефективність лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації зі вторинною гіпертензією вдалося підвищити на 15,6% або в 1,7 рази у порівнянні з контролем.

Віддалені результати лікування хворих на меланому іридоциліарної

локалізації основної і контрольної групи (за даними літератури) оцінювалися за наявністю локальних рецидивів, кількістю виконаних вторинних енуклеацій та наявністю метастазування.

Локальні рецидиви у хворих на меланому іридоциліарної локалізації виникли у 3 (6,6%) випадках в основній групі і у 5 (27,8%) – в контрольній. Тобто в контрольній групі рецидиви пухлини виникали значимо частіше, в 4,2 рази ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$).

Як в основній, так і в контрольній групі рецидиви супроводжувались розвитком неоваскулярної глаукоми в поєднанні з увеїтом і закінчилися енуклеацією ураженого ока.

При патогістологічному дослідженні в основній групі в усіх 3-х випадках виявлено змішаний тип меланому. В контрольній групі у 3 (16,6%) пацієнтів виявлено змішаний тип меланому, а в 2 (11,1%) – веретенноклітинний А тип.

Протягом перших п'яти років після хірургічного втручання всі пацієнти як в основній, так і в контрольній групі були живі. При подальшому 5-річному спостереженні, в групі контролю зареєстровано 5 (13,1%) смертельних випадків від метастазування в печінку, які підтверджені медичною документацією.

В основній групі за період спостереження від 62 до 108 (медіана = 86) місяців випадків метастазування зареєстровано не було.

Таким чином, при виконанні блокексізії радіохвильовим ножем під час операції будь-які ускладнення були відсутні. Тоді як при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту в 11,1% випадках спостерігалась гіфема і дислокація кришталика.

В післяопераційний період після застосування радіохвильового ножа частота таких ускладнень як гіфема і гемофтальм була значно менше, ніж в контрольній групі (відповідно $\chi^2 = 9,71$; $p = 0,03$; $\chi^2 = 4,47$; $p = 0,001$), а таке ускладнення, як відшарування сітківки – відсутнє.

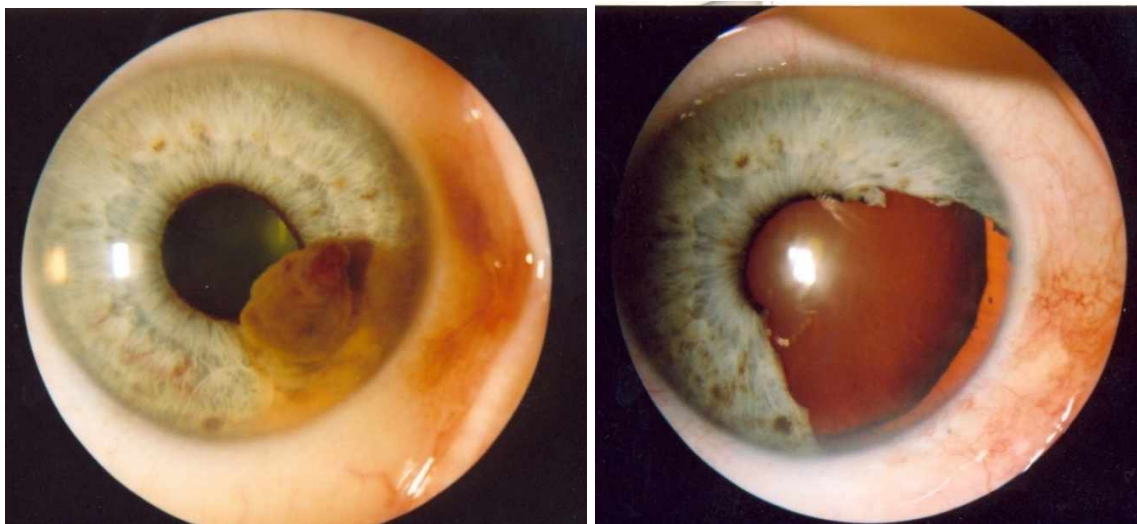
Локальні рецидиви у хворих на меланому іридоциліарної локалізації виникали в 4,2 разів рідше в основній групі (6,6%), ніж у контрольній (27,8%) ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$).

Протягом перших п'яти років після хірургічного втручання всі пацієнти як в основній, так і в контрольній групі були живі. При подальшому спостереженні в групі контролю зареєстровано 13,1% смертельних випадків від метастазування в печінку, які підтверджені медичною документацією [73].

В якості підтвердження результатів запропонованого способу лікування УМ іридоциліарної локалізації представляємо кілька клінічних прикладів.

Клінічний випадок 1. Пацієнт У-ц, 64 р., історія хвороби № 345672. Діагноз: Праве око (ОД): меланома райдужки і цилиарного тіла ($T_{3a}N_0M_0$).

Клінічний опис: Праве око: у райдужці на 3 - 5 години є об'ємне, пігментоване новоутворення, що поширюється на цилиарне тіло. Оптичні середовища ока прозорі. За даними УЗ сканування параметри пухлини наступні: протяжність основи пухлини 5,6 x 6,0 мм, проміненція – 4,1 мм. Гострота зору до операції – 1,0. ВОТ 18,5 мм рт.ст. При транссклеральній опозитній діафаноскопії відмічалась інтенсивна тінь на склері від 3-х до 5 годин із залученням кореня райдужки (рис. 5.3А).



А

Б

Рис. 5.3. Пацієнт У-ц., 64 р. ОД: меланома райдужки і цилиарного тіла ($T_{3a}N_0M_0$). А – до лікування; Б – після лікування через 6 місяців. Термін спостереження 7 років 8 міс.

Лікування: операція – блокексізія з використанням радіохвильового ножа "Surgitron".

Дані патогістологічного дослідження: змішана меланома райдужки і циліарного тіла, яка видалена в межах здорових тканин.

Результат лікування: ускладнень в процесі лікування не відзначалось. Гострота зору після операції з діафрагмою – 1,0. ВОТ в нормі. Рецидивів не було (рис. 5.3Б).

Клінічний випадок 2. Пацієнт Н-к, 32 р., історія хвороби № 581111. Діагноз: Праве око: меланома райдужки і циліарного тіла (T_{2a}N₀M₀).

Клінічний опис: ОД: в корені райдужки на 5-6 годинах було безпігментне новоутворення, яке поширювалось на циліарне тіло (рис. 5.4А).

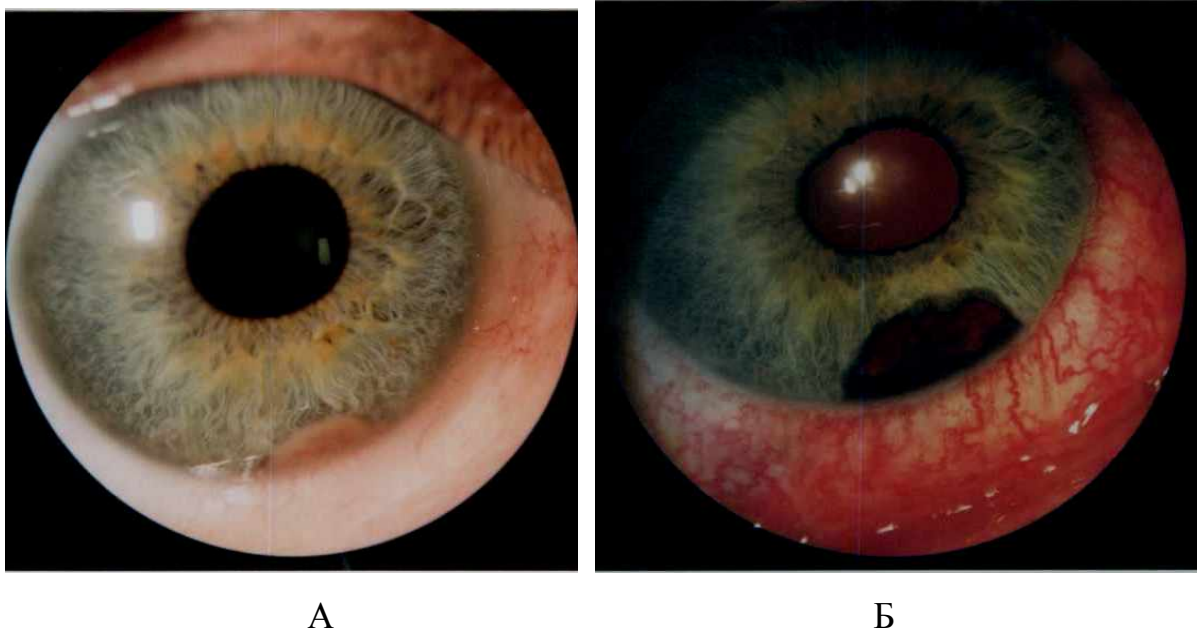


Рис. 5.4. Пацієнт Н-к, 32 р. ОД: меланома райдужки і циліарного тіла (T_{2a}N₀M₀). А – до лікування; Б – після лікування через 6 місяців. Термін спостереження 2 роки 6 міс.

За даними УЗ сканування параметри пухлини наступні: протяжність пухлини 3,4x5, 2 мм, проміненція – 3,2 мм. Гострота зору до операції становила 1,0. ВОТ 20,0 мм рт.ст. При трансклеральній опозитній діафаноскопії відмічалась інтенсивна тінь на склері від 4-х до 6 годин із залученням кореня райдужки.

Лікування: операція блокексізія з використанням радіохвильового ножа "Surgitron".

Дані патогістологічного дослідження: веретенноклітинна А-Б меланома райдужки, цилиарного тіла. Пухлина видалена в межах здорових тканин. Результат лікування: ускладнень в процесі і після операції не відзначалось. Гострота зору після операції – 1,0. ВОР в нормі. Рецидивів не було (рис. 5.4Б).

5.2. Аналіз ефективності лікування хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації радіохвильовим ножем з попередньою брахітерапією

28 хворим на меланому цилиохоріоїдальної локалізації, які лікувались у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» у 2006-2018 роках і яким була проведена блокексізія радіохвильовим ножем з попередньою брахітерапією. Ця група пацієнтів служила основною (власні результати) для порівняння ефективності лікування з даними літератури.

Розподіл хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації в основній групі за класифікацією pTNM (AJCC, 8 th ed. 2018) представлено у табл.5.4.

Таблиця 5.4

Розподіл хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації в основній групі за класифікацією pTNM (AJCC, 8 th ed. 2018)

| Стадія процесу | Лінійний розмір пухлини (мм) | | Характеристика пухлини | Кількість хворих в основній групі (n=28) |
|-----------------|------------------------------|------------------|--|--|
| | Висота | Основа | | |
| T _{2в} | 3,8-5,8 [5,2] | 4,9-6,2 [6,0] | вважає хоріоїдею і цилиарне тіло | 13 (46,4%) |
| T _{3в} | 5,2-6,1 [5,9] | 5,1-6,5 [6,3] | вважає райдужку, цилиарне тіло і хоріоїдею | 13 (46,4%) |
| T _{3в} | 5,5-9,4 [7,8] | 6,7-9,8 [9,2] | вважає хоріоїдею і цилиарне тіло | 2 (7,2%) |

Примітка: в квадратних дужках вказано розмір пухлини (медіана).

Як видно з даних таблиці 5.4, більшість пацієнтів основної групи однаково часто були з T_{2a} і T_{2b} стадією (46,4%) пухлинного процесу (відповідно 46,4% і 45,0%). У 5 (17,8%) хворих цієї групи була вторинна глаукома. ВОТ складав ($24,2 \pm 2,4$) мм рт. ст.

Для порівняння ефективності лікування хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації, яким ми проводили блокексізію за допомогою радіохвильового ножа і попередньої брахітерапії, було використано дані літератури, де подібні операції виконувалися мікрохірургічним ріжучим інструментом [159, 173, 226].

Характеристику хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в основній групі і за даними літератури (контрольна група) представлено у табл. 5.5.

З таблиці 5.5 видно, що на момент постановки діагнозу пацієнти контрольної групи мали більші розміри пухлини, ніж в основній групі, але ці відмінності не були значимі.

Таким чином, хворі на меланому циліохоріоїдальної локалізації в обох групах за віком і параметрами пухлини суттєво не відрізнялися, тому порівняння результатів лікування в цих групах було коректним.

Проводилась оцінка безпосередніх і віддалених результатів лікування.

Безпосередні (наявність інтраопераційних ускладнень) результати лікування хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації основної групи представлено в табл. 5.6. Як свідчать наведені дані, при проведенні блокексізії у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації за допомогою радіохвильового ножа і попередньої брахітерапії під час операції частота ускладнень була меншою, ніж у контрольній групі.

Так, гіфема в основній групі спостерігалася значно рідше в 2,3, а субретинальний крововилив в – 2,5 рази, ніж за даними літератури ($p = 0,01$ і $p=0,005$ відповідно).

Таблиця 5.5

Дані за віком і параметрами пухлини (представлено медіаною) у хворих на меланому циліохоріодальної локалізації за власними даними та за даними літератури

| Вік хворих (роки) і параметри пухлини (мм) | Власні дані | За даними літератури | | | S | p | | | |
|--|-------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | p ₁₋₂ | p ₁₋₃ | p ₁₋₄ | p ₁₋₅ |
| | (n=28) | Damato B.E. (n=87) | Shields J.A. (n=95) | Foulds W.S. (n=59) | | | | | |
| Вік (чоловіки) | 59,0 | 59,6 | 66,2 | 59,9 | | 0,85 | 0,31 | 0,82 | 0,82 |
| Вік (жінки) | 57,0 | 57,2 | 59,1 | 58,0 | | 0,86 | 0,43 | 0,56 | 0,56 |
| Проміненція | 7,9 | 10,1 | 10,2 | 9,0 | | 0,05 | 0,05 | 0,07 | 0,07 |
| Основа по горизонталі | 9,1 | 11,5 | 13,0 | 11,0 | | 0,18 | 0,06 | 0,19 | 0,19 |
| Основа по вертикалі | 9,0 | 11,0 | 12,0 | 10,5 | | 0,19 | 0,06 | 0,21 | 0,21 |

Примітка: n – число досліджень; S– середнє значення показників за даними Damato B.E., Shields J.A., Foulds W.S.

Таблиця 5.6

**Частота інтраопераційних ускладнень після блокексії меланом циліохоріодальної локалізації
за власними даними та за даними літератури**

| Ускладнення | Власні дані | За даними літератури | | | Середнє значення (2-4) | χ^2 | p | | | |
|---------------------------|-------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | p ₁₋₂ | p ₁₋₃ | p ₁₋₄ | p ₁₋₅ |
| | (n=28) | Damato B.E. (n=87) | Shields J.A. (n=95) | Foulds W.S. (n=59) | | | | | | |
| Гіфема | 2 (7,0%) | 16 (18,8%) | 14 (15,2%) | 9 (15,8%) | 16,2% | 4,31 | 0,004 | 0,003 | 0,004 | 0,01 |
| Субретинальний крововилив | 2 (7,0%) | 14 (15,8%) | 33 (15,0%) | 15 (18,5%) | 17,5% | 4,29 | 0,003 | 0,001 | 0,002 | 0,005 |
| Гемофтальм | 1 (4,0%) | 54 (13,0%) | 53 (16,0%) | 35 (11,0%) | 14,5% | 2,42 | 0,0001 | 0,0002 | 0,0001 | 0,001 |
| Відшарування сітківки | 2 (7,1%) | 18 (12,1%) | 26 (18,0%) | 14 (14,1%) | 16,1% | 2,47 | 0,003 | 0,001 | 0,002 | 0,001 |

Примітка: n– число досліджень.

Найчастішим ускладненням за даними літератури був гемофтальм (в середньому він спостерігався в 14,5% випадків) і відшарування сітківки, яке виявлено у 16,1% хворих. В основній групі ці ускладнення склали лише 4% і 7,1% відповідно. Таким чином, в контрольній групі гемофтальм спостерігався в 3,6, а відшарування сітківки – в 2,3 разів частіше, ніж в основній (при обох ускладненнях $p = 0,001$)

Слід відзначити, що гіфема і гемофтальм в основній і контрольній групах після проведення відповідного лікування, на момент виписки повністю розсмоктувалися і в подальшому не виникали.

Таке ускладнення, як відшарування сітківки в основній групі (в 2-х випадках) при огляді через 3 місяці було відсутнє. В контрольній групі для усунення відшарування сітківки в найближчому післяопераційному періоді в половині випадків, щоб досягнути її прилягання, було необхідно проведення операції [161, 164]. У хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в основній групі значущого порушення зорових функцій не спостерігалось. Динаміку гостроти зору протягом першого року спостереження у пацієнтів цієї групи представлено на рис. 5.5.

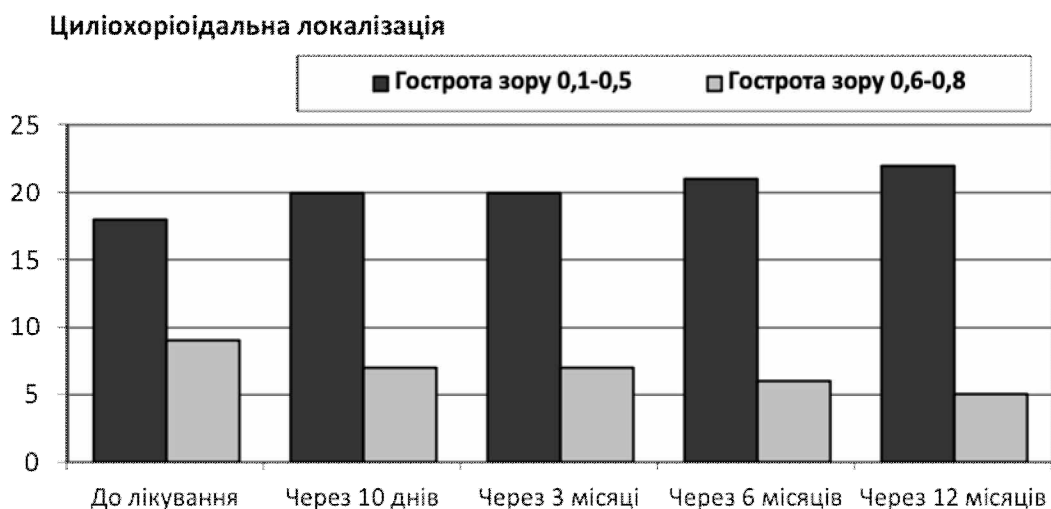


Рис. 5.5. Динаміка гостроти зору у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в основній групі протягом першого року спостереження.

З даних рис. 5.5 видно, що на 10-й день, а також через 3, 6 і 12 місяців після операції відбулось зниження зорових функцій, але критичного зниження гостроти зору в основній групі не відмічалось ($p \geq 0,5$).

Так, через 10 днів середня гострота зору складала $(0,33 \pm 0,04)$, через 3 місяці – $(0,34 \pm 0,04)$, через 6 місяців – $(0,32 \pm 0,04)$, а через 12 місяців – $(0,33 \pm 0,05)$ (рис. 5.6).

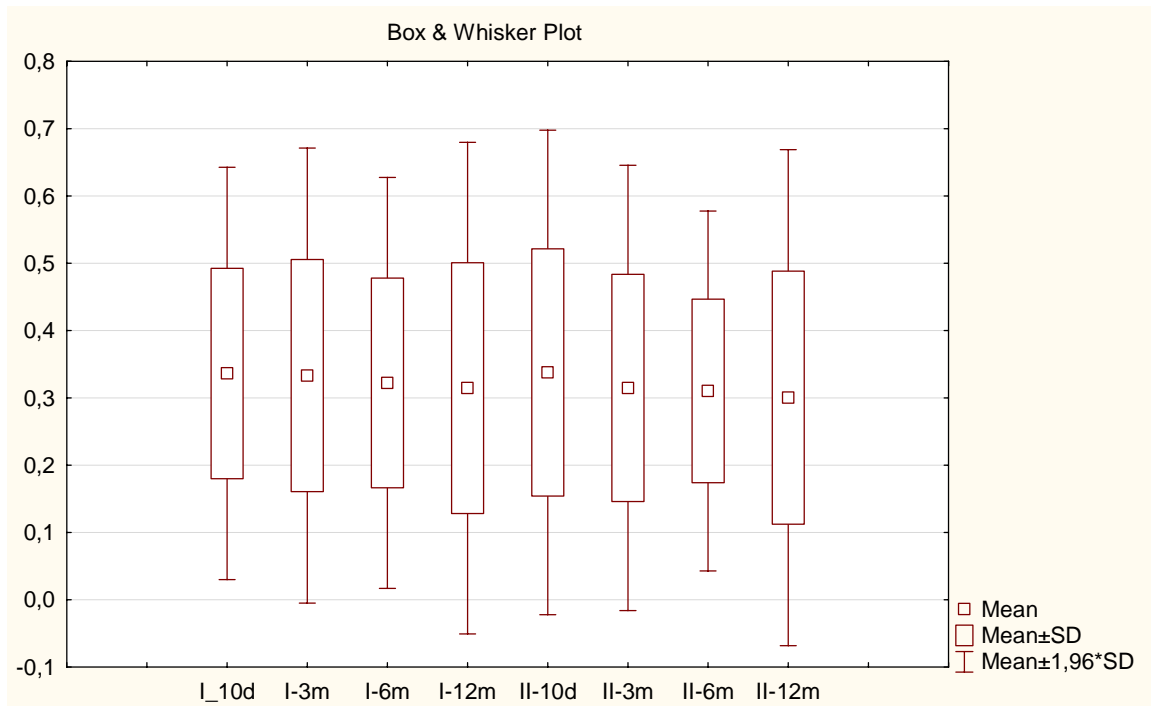


Рис. 5.6. Середні значення та варіабельність даних щодо гостроти зору у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в основній групі протягом першого року спостереження.

За даними літератури висока гострота зору у таких хворих після операції також була збережена.

Треба відмітити, що динаміка гостроти зору у хворих на меланому як іридоциліарної, так і циліохоріоїдальної локалізації в основній групі протягом року значимо не відрізнялася від вихідної, а також між собою (рис. 5.7).

У всіх хворих основної групи з підвищеним ВОТ після операції тиск нормалізувався і склав $(22,1 \pm 2,2$ мм рт.ст.).

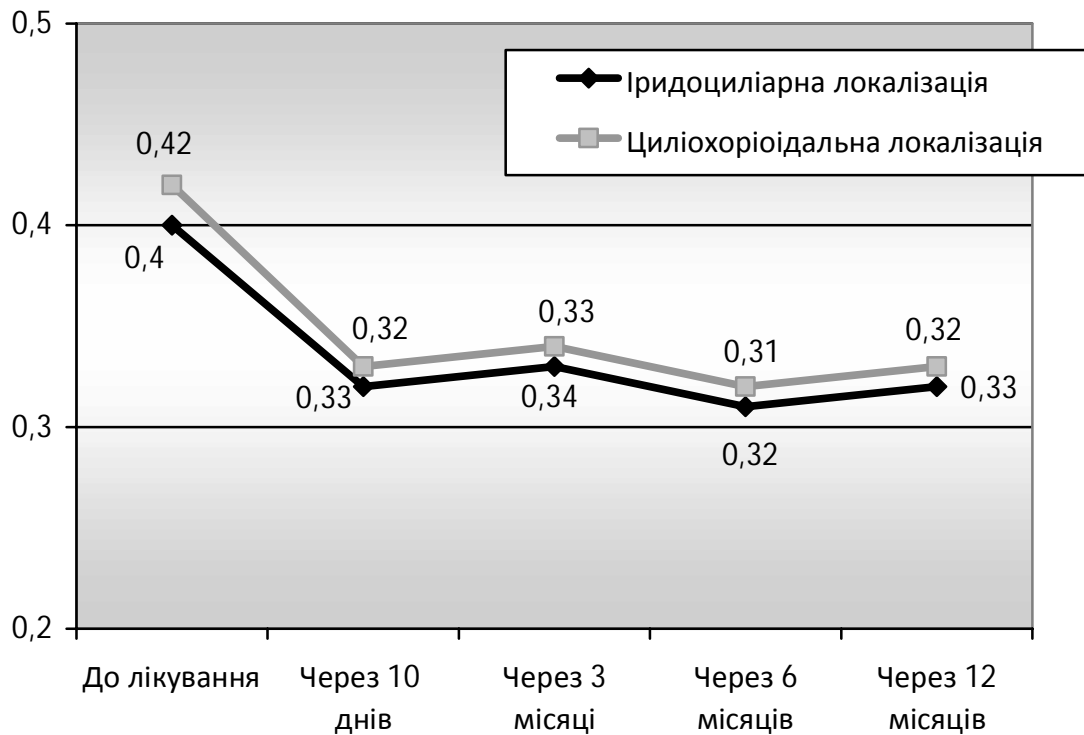


Рис. 5.7. Динаміка гостроти зору у хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації в основній групі протягом першого року спостереження.

Віддалені результати лікування хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації основної і контрольної групи (за даними літератури) оцінювались за наявністю локальних рецидивів відповідно до кількості виконаних вторинних енуклеацій та наявністю метастазування [159, 173, 226].

Віддалені результати лікування хворих на увеальну меланому циліохоріоїдальної локалізації за власними даними та даними літератури представлено в таблиці 5.7.

За 5-річний період спостереження, як свідчать дані таблиці 5.7, локальні рецидиви пухлини у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації виникли у 4 (14,3%) випадках в основній групі, а за даними літератури – в 6,1%. Тобто в контрольній групі рецидиви пухлини виникали частіше, але ця відмінність не є значимою ($p = 0,54$).

Таблиця 5.7

**Віддалені результати лікування хворих на увеальну меланому циліохоріоїдальної локалізації
за власними даними та даними літератури**

| Віддалені результати лікування | Власні дані | За даними літератури | | | S | p | | | |
|--------------------------------|-------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | p ₁₋₂ | p ₁₋₃ | p ₁₋₄ | p ₁₋₅ |
| | (n=28) | Damato B.E. (n=87) | Shields J.A. (n=95) | Foulds W.S. (n=59) | | | | | |
| Рецидив пухлини | 4 (14,3%) | 15 (17,2%) | 15 (15,8%) | 9 (15,3%) | 16,1% | 0,46 | 0,53 | 0,49 | 0,54 |
| Вторинна енуклеція | 4 (14,3%) | 26 (27,9%) | 24 (25,3%) | 14 (23,7%) | 23,6% | 0,03 | 0,01 | 0,04 | 0,04 |
| Катаракта | 1 (4%) | 6 (6,9%) | 6 (6,3%) | 5 (6,8%) | 6,7% | 0,06 | 0,09 | 0,07 | 0,05 |
| Метастази | - | 9 (10,5%) | 9 (9,5%) | 4 (6,8%) | 8,9% | - | - | - | - |

Примітка: n – число досліджень; S – середнє значення показників за даними Damato B.E., Shields J.A., Foulds W.S.

В основній групі у зв'язку з рецидивами пухлини проведено вторинну енуклеацію ураженого ока. Причинами енуклеації в контрольній групі поряд з рецидивами пухлини були: неоваскулярна глаукома, субатрофія, відшарування сітківки.

Як свідчать дані таблиці 5.7, в контрольній групі вторинна енуклеація виконувалася в 1,6 разів частіше (23,6%), ніж в основній (14,3%) і ці відмінності є значущими ($p = 0,04$).

Через 2 роки після блокексії радіохвильовим ножом у 1 (4%) хворі основної групи розвинулася катаракта та їй було виконано екстракапсулярну екстракцію катаракти з імплантацією ІОЛ. Гострота зору після операції була як і на початку лікування – 0,4. Термін спостереження склав 8 років 4 міс. Рецидивів не було.

За даними літератури катаракта виникла у 6,7% хворих, тоді як в основній групі лише у 4,0%, але ця відмінність не є значимою ($p = 0,05$). Слід відмітити, що у контрольній групі катаракта була локальною і не вимагала хірургічного втручання. Також з таблиці 5.7 видно, що за 5-річний період спостереження в основній групі метастазів не виникло, тоді як в контрольній вони були зареєстровані у 8,9% випадків.

Період спостереження за хворими основної групи склав від 60 до 110 (медіана = 82) місяців, випадків метастазування зареєстровано не було.

Таким чином, при виконанні блокексії радіохвильовим ножом з попередньо брахітерапією таке ускладнення як гіфема в основній групі спостерігалася рідше в 2,3, а субретинальний крововилив в – 2,5 рази, ніж за даними літератури ($p = 0,01$ і $p = 0,005$ відповідно). Таке ускладнення як гемофтальм в контрольній групі спостерігався в 3,6, а відшарування сітківки – в 2,3 рази частіше, ніж в основній (при обох ускладненнях $p = 0,001$).

Частота локальних рецидивів у хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації в основній (14,3%) і контрольній групі (16,1%), тобто значимо не відрізнялася ($p = 0,54$).

В контрольній групі вторинна енуклеація (23,6%) виконувалася в 1,7 разів

частіше, ніж в основній (14,3%) ($p = 0,04$) [133,134].

Протягом перших п'яти років після хірургічного втручання всі пацієнти як в основній, так і в контрольній групі були живі. При подальшому спостереженні, в групі контролю зареєстровано 8,9% смертних випадків від метастазування в печінку.

За строк спостереження від 60 до 110 (медіана = 82) місяців за хворими основної групи не було зареєстровано жодного випадку метастазування пухлини.

Для підтвердження результатів запропонованого способу лікування УМ цилиохоріоїдальної локалізації представляємо клінічний приклад.

Клінічний приклад 3. Пацієнтка Т-ва, 59 р., історія хвороби № 357952. Діагноз: Праве око – меланома іридоцилохоріоїдальної локалізації ($T_{3a}N_0M_0$).

Клінічний опис: Праве око – на 7-9 години є пігментоване новоутворення цилиарного тіла, яке поширюється на корень райдужки і хоріоїдею. Оптичні середовища прозорі.

За даними УЗ сканування параметри пухлини наступні: протяжність основи пухлини 10,5x12,5 мм, проміненція – 7,6 мм. Гострота зору до операції становила 0,25. ВОР – 19.0 мм рт.ст. При транссклеральній опозитній діафаноскопії в проекції пухлини цилиарного тіла і хоріоїдеї відмічалась інтенсивна тінь на склері від 6-х до 10 годин.

Лікування: операція блокексізія з використанням радіохвильового ножа «Surgitron».

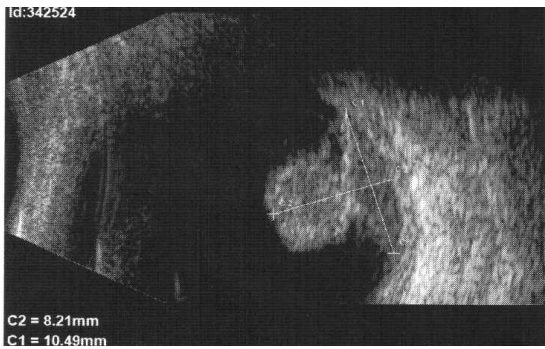
За даними патогістологічного дослідження виявлена змішана меланома райдужки, цилиарного тіла і хоріоїдеї, яка видалена в межах здорових тканин.

Результат лікування: ускладнень в процесі лікування не відзначалося.

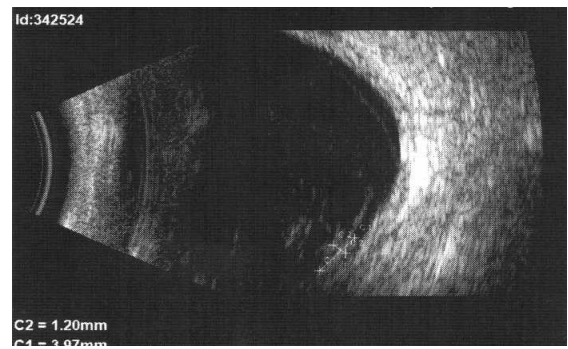
Гострота зору після операції склала 0,25 (з діафрагмою). ВОР в нормі.

Через 3 роки у з'язку з розвитком катаракти проведено екстракцію катаракти з ІОЛ.

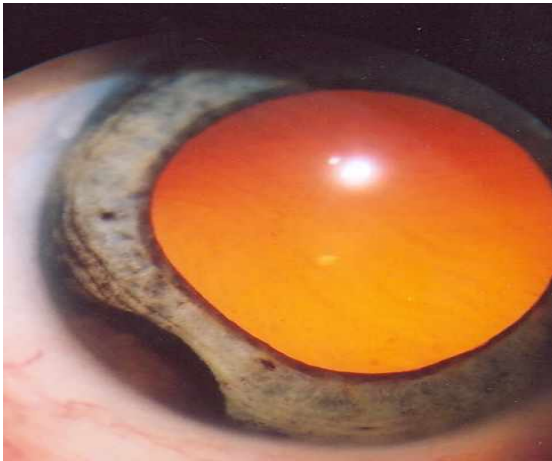
Термін спостереження 7 років 2 міс. Рецидивів не було (рис. 5.8).



УЗД до лікування А

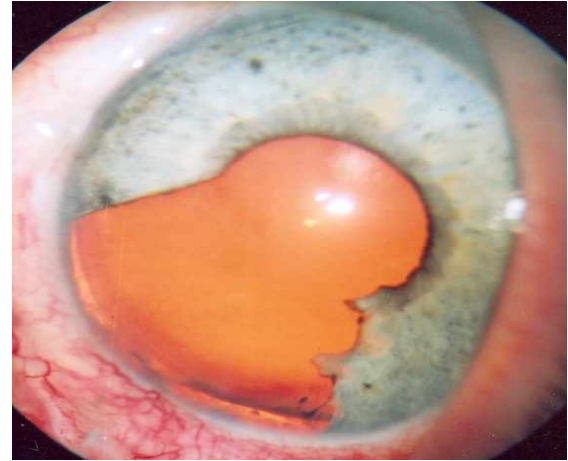


УЗД після лікування Б



До лікування

А



Після лікування

Б

Рис. 5.8. Пацієнтка Т-ва, 59 р. ОД: меланома циліохоріоїдальної локалізації ($T_{3a}N_0M_0$) А – ехограма і клінічна картина до операції; Б – ехограма і клінічна картина після операції. Термін спостереження 7 років 2 міс.

5.3. Гістоморфологічні особливості тканин пухлини у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації після блокексіції із застосуванням радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією

Гістоморфологічне дослідження проведено на тканинах пухлин, отриманих в результаті блок ексцизії, проведеної радіохвильовим ножем після попередньої брахітерапії редукованими дозами у 28 хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації. На підставі результатів дослідження тканин видаленої меланоми циліохоріоїдальної локалізації діагностовано веретенноклітинну А меланому у 3 (10,7%) випадках, веретенноклітинну В – у 4

(14,3%), веретенноклітинну А-В – у 2 (7,1%), змішану – у 18 (64,3%) і епітеліоїдну – у 1 (3,6%). Таким чином, у видалених пухлинах значимо переважав змішаний тип УМ – 64,3% ($p = 0,001$).

Патогістологічна картина всіх видалених меланом була типова для кожного клітинного типу пухлини.

Нами встановлено особливості гістоморфологічних змін тканини меланоми циліохоріоїдальної локалізації після проведення попередньої брахітерапії редукованими дозами. В 64,3% пухлин виявлено виражений ступінь променевих ушкоджень (некробіоз з дисперсією пігменту на межі зі склерою, фіброз і лімфоцитарна інфільтрація в осередку деструкції пухлини, запусіння судин). В 35,7% випадків променевої патоморфоз був мінімальним.

Також встановлено, що при меланомах іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації, ускладнених вторинною глаукомою в зоні циліарного тіла, по краю розрізу спостерігалися явища запалення та часткове запусіння судин. Це відбувалось за рахунок коагуляційного ефекту, який забезпечується радіохвильовим ножем і супроводжувався вираженою запальною реакцією у вигляді цикліту, що в подальшому призвело до часткової атрофії циліарного тіла в зоні хірургічного втручання і до зменшення продукції камерної вологи і як наслідок до нормалізації внутрішньоочного тиску.

Гістоморфологічну картину видалених меланом циліохоріоїдальної локалізації представлено на рис. 5.9-5.12.

На рис. 5.9 (гістопрепарат № 3269) представлено нерівномірно пігментовану меланому хоріоїдеї змішаного типу. У склері по периферії пухлинного вузла були дрібні вогнища неоваскуляризації і фіброзу на тлі дисперсії пігменту. Розміри пухлинного вузла видаленої меланоми становили 8x4 мм. Пухлину видалено у межах здорових тканин.

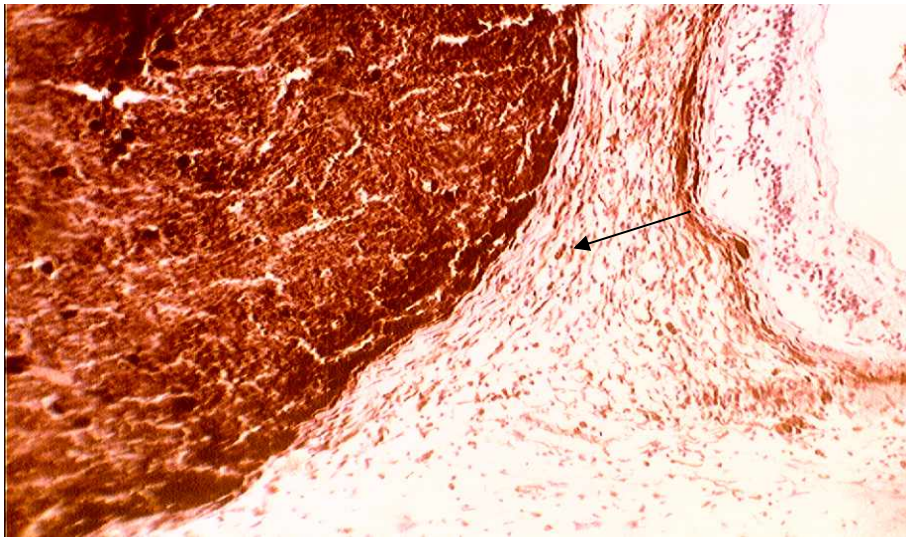


Рис. 5.9. Меланома хоріоїдеї змішаного типу нерівномірно пігментована: видно вогнище фіброзу на тлі набряку строми і дисперсії пігменту на периферії пухлинного вузла. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.100 х.

На рис. 5.10 (гістопрепарат № 4142) представлено меланому хоріоїдеї змішаного типу з переважанням веретенноклітинних слабо пігментованих патернів. Встановлено, що на відстані 0,1-0,3 мм від склери виявлено осередки геморагічного некрозу з некробіотичними змінами пухлинних клітин.

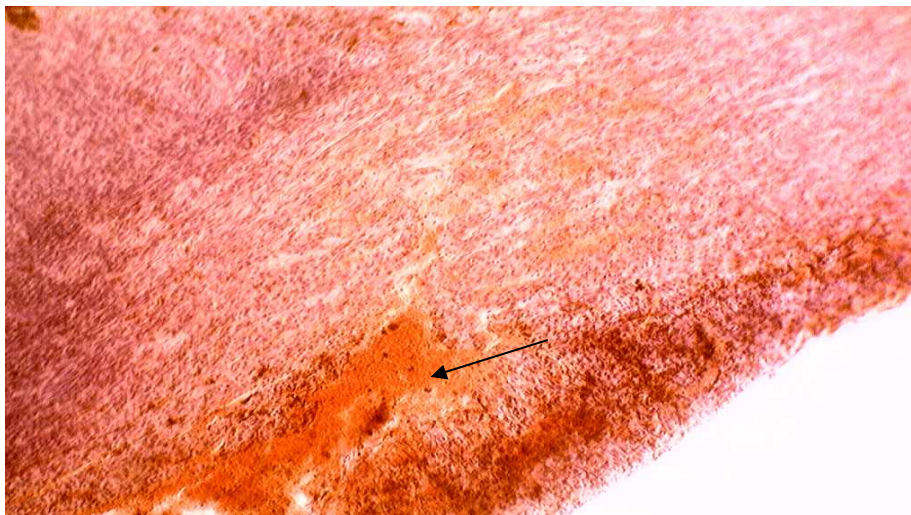


Рис. 5.10. Меланома хоріоїдеї змішаного типу з переважанням веретенноклітинних слабо пігментованих патернів: видно вогнище геморагічного некрозу з некробіотичними змінами пухлинних клітин, дисперсія пігменту. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.100 х.

Розміри пухлинного вузла видаленої меланому становили 16x9 мм. Пухлину видалено у межах здорових тканин.

На рис. 5.11 (гістопрепарат № 362) представлено меланому хоріоїдеї змішаного типу, переважно безпігментну. Виявлено інвазію навколо судин в епісклері в проекції найбільшої проміненції пухлинного вузла. Є вогнища некробіозу з дисперсією пігменту на межі зі склерою.

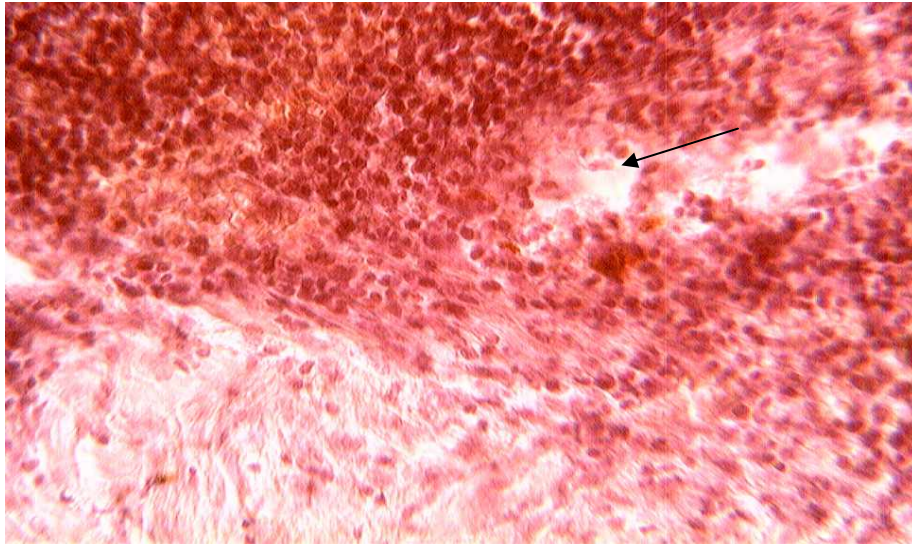


Рис. 5.11. Меланома змішаного типу. Видно ділянка некробіозу пухлинних клітин на тлі інтенсивної лімфоцитарної інфільтрації. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.400х.

Розміри пухлинного вузла видаленої меланому становили 9x6 мм. Пухлину видалено у межах здорових тканин.

На рис. 5.12 (гістопрепарат № 178) представлено меланому хоріоїдеї змішаного типу. В основі вузла виявлено слабо-помірний фіброз пухлини, в осередку виявлено ділянка некробіозу пухлинних клітин на тлі лімфоцитарної інфільтрації, є ділянки неоваскуляризації. Розміри пухлинного вузла видаленої меланому становили 10x6 мм. Пухлину видалено у межах здорових тканин.

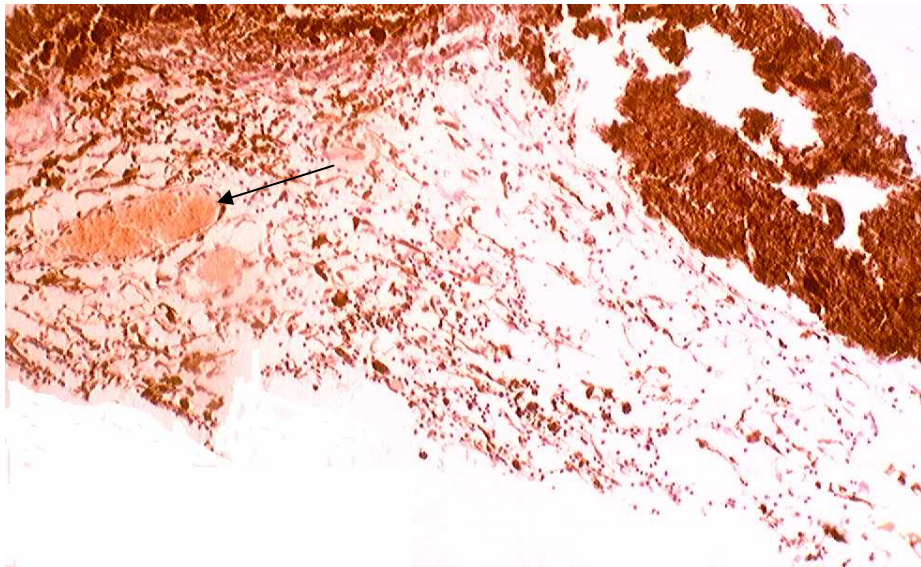


Рис. 5.12. Меланома змішаного типу. Неоваскуляризація на тлі набряку і слабо вираженої лімфоцитарної інфільтрації в зоні деструкції пухлини. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.100х.

Проведені гістоморфологічні дослідження тканин видаленої меланоми цилиохоріоїдальної локалізації свідчать, що попередня брахітерапія зменшує життєздатність пухлинних клітин і відділяє їх від здорових тканин, про що свідчать великі вогнища некробіозу з дисперсією пігменту в основі пухлинного вузла і на межі зі склерою, фіброз і лімфоцитарна інфільтрація в осередку деструкції пухлини, часткове запусівання новоутворених судин, що знижує ймовірність продовженого росту та метастазування.

Резюме

Встановлено, що при виконанні блокексізії радіохвильовим ножом у хворих на меланому іридоциліарної локалізації будь-які ускладнення під час операції були відсутні. Тоді як при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту, однаково часто, у 11,1% випадках спостерігалась гіфема і дислокація кришталика.

Встановлено, що у пацієнтів на іридоциліарну меланому при виконанні блокексізії радіохвильовим ножом в післяопераційний період вдалося

уникнути операційних ускладнень, уникнути (відшарування сітківки) та зменшити післяопераційні ускладнення (гіфеми в 6,3 і гемофтальма – в 17,7 разів) (відповідно $\chi^2 = 9,71$; $p = 0,03$; $\chi^2 = 4,47$; $p = 0,001$), і підвищити ефективність лікування до 93,4%, а ніж після застосування ріжучого мікrohrургічного інструмента за рахунок одночасного видалення пухлини і коагуляції судин, що дає можливість оперувати на «сухому» операційному полі, більш ретельного видалення пухлини і зменшення травмування як тканин пухлини, так і оточуючих тканин. Локальні рецидиви у хворих на меланому іридоциліарної локалізації виникали в 4,2 рази рідше в основній групі (6,6%), ніж у контрольній (27,8%) ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$).

Протягом перших п'яти років після блокексії всі пацієнти як в основній, так і в контрольній групі були живі. Однак при подальшому спостереженні (через 6-7 років), в групі контролю зареєстровано 13,1% смертних випадків від метастазування в печінку. Так само, в основній групі за період спостереження від 62 до 108 (медіана = 82) місяців випадків метастазування зареєстровано не було.

При виконанні блокексії радіохвильовим ножем з попередньою брахітерапією таке ускладнення як гіфема в основній групі спостерігалася в 2,3 рази, а субретинальний крововилив – в 3,6 рази рідше, ніж за даними літератури ($p = 0,01$ і $p = 0,005$ відповідно). Таке ускладнення як гемофтальм в контрольній групі спостерігався в 3,6, а відшарування сітківки – в 2,3 рази частіше, ніж в основній (при обох ускладненнях $p = 0,001$).

Частота локальних рецидивів у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в основній (14,3%) і контрольній групах (16,1%) значимо не відрізнялися ($p = 0,54$). В контрольній групі вторинна енуклеція (23,6%) виконувалась в 1,7 раз частіше, ніж в основній (14,3%) ($p = 0,04$). Протягом перших п'яти років після хірургічного втручання всі пацієнти як основної, так і контрольної груп були живі. При подальшому спостереженні в групі контролю зареєстровано 8,9% смертних випадків від метастазування в печінку.

В основній групі при спостереженні від 60 до 110 (медіана = 62) місяців

випадків метастазування зареєстровано не було.

Гістоморфологічними дослідженнями тканин видаленої меланоми цилиохоріоїдальної локалізації встановлено, що застосування попередньої брахітерапії зменшує життєздатність пухлинних клітин і відділяє їх від здорових тканин, про що свідчать великі вогнища некробіозу з дисперсією пігменту у основі пухлинного вузла і на межі зі склерою, фіброзом і лімфоцитарною інфільтрацією в осередку деструкції пухлини, запуснінням новоутворених судин, що знижує ймовірність продовженого росту та метастазування.

Представлені в цьому розділі матеріали викладені в наступних публікаціях:

1. Maletskiy A. P. The effectiveness of radio waving surgery in the treatment of uveal melanoma / A. P. Maletskiy, O. V. Khomyakova // 106th DOG Congress of Ophthalmology, 18-21 September 2008 : abstracts. – Berlin, 2008. – P.179.

2. Малецкий А. П. Клиническая эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи. / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб : міжнародна наукова конф., присвячена 100-річчю з дня народження академіка Н.О.Пучківської, 29-30 травня 2008 р. : матеріали. – Одеса, 2008. – С. 233-234.

3. Малецкий А. П. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 р. : матеріали. – Одеса, 2014. – С. 211.

4. Хомякова Е. В. Результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // Актуальні питання офтальмології : наук.-практ. конф. офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України, 7-8 жовтня 2015 р. : матеріали. – Запоріжжя, 2015. – С. 244-245.

5. Хомякова Е. В. Эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом сосудистого тракта глаза / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26-27 травня 2016 р. : матеріали. – Київ, 2016. – С. 106.

6. Хомякова Е. В. Целесообразность применения радиоволнового ножа при резекции меланом радужки, цилиарного тела и хориоидеи / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 : матеріали. – Одеса, 2016. – С. 163.

7. Малецкий А. П. Трансклеральный подход резекции меланомы сосудистого тракта, его актуальность / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю. : 16-17 червня 2016 р. : матеріали. – Львів, 2016. – С. 65.

8. Umanets N. Efficiency of radio wave surgery and high frequency electric welding of biological tissues during resection of uveal melanomas of anterior and posterior chambers of the eye / N. Umanets, A. Maletskiy, E. Khomyakova // Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE), 13-16 June 2019 : Abstract book. – Nice, France, 2019. – P. 35.

9. Хомякова Е. В. Результаты резекции меланомы иридоцилио-хориоидальной области с помощью радиоволнового ножа / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, 23-24 травня 2019 р. : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 171.

10. Пат. 143392 Україна, МПК (2020.07) А61В 17/00, А61N 5/00. Спосіб резекції новоутворень циліохоріоїдальної локалізації / Малецький А. П., Хомякова О. В.; власник: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», № u202001211; заявл. 24.02.2020; опубл. 27.07.2020; Бюл. № 14/2020 (автор спільно з науковим керівником написала текст патенту та оформила відповідну документацію).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікування меланоми іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації представляє певні труднощі, оскільки поряд з дотриманням основних принципів онкології – радикальності і абластики, необхідно збереження основної функції органа зору – гостроти зору. Існуючі методи лікування не в повній мірі відповідають цим вимогам [148, 170, 175, 196, 211, 220, 228].

Інтенсивний розвиток хірургічних технологій, а саме радіохірургічних методів лікування отримав широкий розвиток, але радіохвильова хірургія при меланомі іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації раніше не застосовувалась. Невідомі раціональні режими та оптимальні потужності радіохвильового ножа при маніпуляціях на склері, райдужці, циліарному тілі і судинній оболонці. Відсутні гістоморфологічні дані про особливості змін пухлинної і здорової тканини під впливом радіохвильового ножа, а також дані про клінічні особливості ранового загоєння тканин ока після його застосуванням.

Немає даних про використання радіохвильового ножа при комбінованому лікуванні увеальних меланом, а саме після попередньої брахітерапії редукованими дозами.

Таким чином, важливим і актуальним є розробка органо- і функціонально зберігаючих способів лікування меланом іридоциліарної локалізації на основі радіохвильової хірургії і меланом циліохоріоїдальної локалізації із застосуванням радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією.

Виходячи з поставлених завдань, нами проведено вивчення клініко-морфологічних особливостей меланоми іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації у хворих, які лікувалися у відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за період з 1970 року по 2000 рік і з 2006 року по 2018 рік.

Наші дослідження показали, що меланоми іридоциліарної і

циліохоріоїдальної локалізації мають тенденцію частіше спостерігатися у чоловіків (відповідно в 57,1% і 54,9%) і вражають осіб працездатного віку, відповідно 55,7 (SD 11,2) і 52,3 (SD 12,8) років, що характерно як для країн Європи, так і Америки [159, 173, 226].

Крім того, встановлено узагальнені клініко-морфологічні характеристики меланоми іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації. Так, меланоми іридоциліарної локалізації мають тенденцію до розташування у лівому оці (57,8%), в нижньо-латеральному (31,1%) і верхньо-медіальному (26,1%) відділі, мають вузлову форму зростання (68,3%), пігментовані (63,45%), змішаного клітинного типу (50,5%) і на момент діагностики мають T_{2b} стадію (45,0%).

Меланоми циліохоріоїдальної локалізації також мають тенденцію до розташування у лівому оці (53,6%) і в нижньо-латеральному відділі (28,6%), мають вузлову форму зростання (68,9%) і пігментовані (49,7%), змішаного клітинного типу (50,5%), мають T_{2b} стадію (45,0%). Отримані нами дані збігаються з думкою багатьох авторів [165, 179, 224].

Таким чином, нами вперше в Україні проведено дослідження клініко-морфологічних особливостей у хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації на основі аналізу даних відділу офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України». Отримані дані щодо вікової, статевої і структурної ідентичності меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації співпадають з даними, які наводяться в літературі.

При вивченні клінічних та гістоморфологічних особливостей структур судинної оболонки очей кролів в експерименті при моделюванні операційної травми встановлено, що застосування стандартного ріжучого мікрохірургічного інструменту є більш щадним, ніж використання радіохвильового ножа. Використання ріжучого мікрохірургічного інструменту призводить до мінімальних змін в рановому каналі і оточуючих його тканинах, а також в структурах видалених тканин судинного тракту кролів. Після блокексії радіохвильовим ножом ступінь інтенсивності післяопераційної запальної

реакції була більш виражена і тривала довше, ніж при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту. Однак отримані нами дані суперечать даним авторів, що використовували радіохвильову хірургію в лікуванні новоутворень повік, кон'юнктиви і рогівки. За даними цих авторів використання радіохвильового ножа є більш шадним, ніж ріжучого мікрохірургічного інструменту [5, 80, 97]. Це пов'язано з тим, що тканини повік, кон'юнктиви і рогівки анатомічно відрізняються від судинної оболонки ока і реагують на операційну травму по-різному.

Таким чином, нами вперше встановлено гістоморфологічні особливості тканин ока (склери, райдужної оболонки, циліарного тіла, судинної оболонки) кролів в експерименті після використання радіохвильового ножа. В безпосередній близькості від місця розрізу в них розвивались виражені некротичні і дистрофічні зміни (зони гомогенізації і сухого некрозу строми і пігментного епітелію), які поширювались на відстані. Навколо зон гомогенізації і некрозу відзначалась виражена запальна реакція, що характеризувалась лімфоцитарною інфільтрацією. Дані зміни є стійкими і зберігались протягом 30 днів, за які формувался захисний бар'єр для відмежування оточуючих тканин в зоні розрізу, що відповідає вимогам абластики.

Порівняльний аналіз результатів лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту і радіохвильового ножа показав, що під час операції радіохвильовим ножом будь-які ускладнення були відсутні. Тоді як при застосуванні ріжучого мікрохірургічного інструменту в 11,1% випадках спостерігалась гіфема і дислокація кришталика. Отримані нами дані про такі ускладнення узгоджуються з результатами інших дослідників [147, 162, 164, 165, 187].

Встановлено, що в післяопераційному періоді після застосування радіохвильового ножа частота таких ускладнень, як гіфема і гемофтальм, була значно менше, ніж в контрольній групі, відповідно в 6,3 і 17,7 рази (відповідно

$\chi^2 = 9,71$; $p = 0,03$; $\chi^2 = 4,47$; $p = 0,001$), а таке ускладнення як відшарування сітківки – не спостерігалось.

Відсутність операційних і незначна кількість післяопераційних ускладнень пов'язана з тим, що при видаленні пухлини радіохвильовим ножом одночасно виконується коагуляція судин, що дає можливість оперувати на «сухому» операційному полі, сприяє більш ретельному видаленню пухлини і меншому травмуванню як тканин пухлини, так і оточуючих тканин.

За даними літератури такі ускладнення, як гіфема і гемофтальм, є найбільш частими при хірургічному лікуванні хворих з такою патологією [207, 292]. Для запобігання цих ускладнень такі операції як блокек்சизія виконуються під загальною анестезією, що мінімізує кровотечу. Однак даний підхід не застосовується у пацієнтів, які не переносять цей тип анестезії [147, 153].

Нашими дослідженнями також встановлено, що у всіх хворих на меланому іридоциліарної локалізації основної групи (37,8%) після операції вдалося нормалізувати ВОТ ($p=0,04$), а в контрольній групі нормалізувати ВОТ вдалося лише в 4 (22,2%) випадках із 9, тобто ефективність лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації із вторинною гіпертензією вдалося підвищити в 1,7 разів у порівнянні з контролем.

Аналіз проведених досліджень показав, що у всіх хворих на меланому іридоциліарної локалізації як при застосуванні радіохвильового ножа, так і ріжучого мікрохірургічного інструменту вдалося зберегти вихідну гостроту зору протягом року після операції. Отримані результати співпадають з даними інших дослідників [160, 162, 187].

Нашими дослідженнями встановлено, що локальні рецидиви у хворих на меланому іридоциліарної локалізації при застосуванні радіохвильового ножа виникали в 4,2 рази рідше, ніж ріжучого мікрохірургічного інструменту (контрольна група) ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$). Це пов'язано з тим, що за рахунок коагуляційного ефекту, який має радіохвильовий ніж, формується захисний бар'єр для відмежування оточуючих здорових тканин від пухлини в зоні

розрізу, що відповідає вимогам абластики і сприяє зменшенню рецидивів.

Протягом перших п'яти років після хірургічного втручання всі пацієнти як в основній, так і в контрольній групах були живі. Однак на 6-7 роках спостереження в групі контролю зареєстровано 13,1% смертельних випадків у зв'язку з метастазами в печінку. Отримані в результаті дослідження дані співпадають з літературними повідомленнями авторів, які займалися хірургічним лікуванням меланом іридоциліарної локалізації [147, 160, 232].

В основній групі, де для блокексіції використовувався радіохвильовий ніж, за період спостереження від 62 до 108 (медіана = 86) місяців випадків метастазування зареєстровано не було. Це є свідомством стійкості результатів лікування хворих на меланому іридоциліарної локалізації із застосуванням радіохвильового ножа.

На даний час, в загальній онкології променева терапія є однією із складових комбінованого методу лікування пухлин різної локалізації. За міжнародними стандартами променевої терапії, критерієм ефекту її передопераційної дії є зменшення розмірів пухлини і відмежування пухлини від оточуючих здорових тканин [142, 149].

Використовуючи лікувальну дію променевої терапії для зниження ризику розвитку після променевих ускладнень, при лікуванні хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації, на першому етапі лікування нами було застосовано редуковані дози променевої дії (2-тижневий курс брахітерапії за класичною схемою фракціонування: 5 разів на тиждень по 40 Гр, СВД 220-400 Гр). За цей термін згідно із законами радіобіології всі пухлинні клітини встигають пройти клітинний цикл [17, 104], тому 2-тижневий курс променевої терапії за вищенаведеною схемою був обраний нами як базовий.

Другий етап лікування полягав у проведенні блокексіції радіохвильовим ножом.

На підставі вищевикладеного нами розроблено комбінований спосіб лікування меланом циліохоріоїдальної локалізації, що складається з проведення блокексіції з використанням радіохвильового ножа і попередньої брахітерапії

редукованими дозами (220-400 Гр).

Проведення перед блокексізією брахітерапії редукованими дозами дозволяє в 64,3% випадків зменшити життєздатність пухлинних клітин і відмежувати новоутворення від оточуючих здорових тканин, сприяє частковому запустінню судин, дозволяє знизити променеве навантаження в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді, уникнути променевих, операційних ускладнень і підвищити ефективність лікування хворих з цією патологією до 85,7%, зменшити ймовірність продовженого росту та метастазування [Патент України на корисну модель № 143392, 2020, Бюл. №14].

Як видно з проведених досліджень, після виконання блокексізії радіохвильовим ножом з попередньою брахітерапією таке ускладнення, як гіфема, в основній групі спостерігалось в 2,3 рази, а субретинальний крововилив – в 3,6 разів рідше, ніж за даними літератури ($p = 0,01$ і $p = 0,005$ відповідно).

Найчастішим ускладненням за даними літератури був гемофтальм (в середньому він спостерігався в 14,5% випадків) і відшарування сітківки, яке виявлено у 16,1% хворих. В основній групі ці ускладнення склали лише 4% і 7,1% відповідно. Таким чином, в контрольній групі гемофтальм спостерігався в 3,6, а відшарування сітківки – в 2,3 разів частіше, ніж в основній (при обох ускладненнях $p = 0,001$) [147, 162, 164, 165, 187].

У всіх хворих з підвищеним ВОР (17,8%) після виконання блокексізії радіохвильовим ножом з попередньою брахітерапією тиск нормалізувався. Як видно з наших експериментальних досліджень це пов'язано з тим, що після хірургічного втручання радіохвильовим ножом за рахунок коагуляційного ефекту в безпосередній близькості від місця розрізу, в оточуючих пухлину тканинах, розвивались некротичні і дистрофічні зміни з вираженою запальною реакцією у вигляді цикліту, що призвело до часткової атрофії циліарного тіла в зоні хірургічного втручання і до зменшення продукції камерної вологи, і як слідство – до нормалізації ВОР.

Таким чином, встановлено, що у всіх хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації з внутрішньоочною гіпертензією (17,8% випадків) вдалося нормалізувати VOT і зберегти око.

Аналіз проведених досліджень показав, що у всіх хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації після проведеного лікування вдалося зберегти зорові функції. За даними літератури високу гостроту зору у таких хворих після операції також було збережено [147, 160, 162, 164, 165, 187, 232].

Нашими дослідженнями встановлено, що частота локальних рецидивів у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в основній (14,3%) і контрольній групах (16,1%) була практично однаковою, тобто значимо не відрізнялась ($p = 0,54$).

Однак, вторинна енуклеція в контрольній групі (за даними літератури) виконувалась значно частіше – в 1,6 рази, ніж в основній ($p = 0,04$). Цей факт можна пояснити наступним чином. Згідно з повідомленнями зарубіжних вчених, найбільш частим занепокоєнням щодо блокексіції є можливість місцевого рецидиву пухлини через неповну її резекцію або наявність залишкової інтрасклеральної меланоми. Згідно з даними деяких дослідників частота місцевих рецидивів через 5 років після хірургічного лікування може доходити до 24% [147, 162, 213]. Тому більшість дослідників після проведення трансклеральної резекції меланоми додавали ад'ювантну брахітерапію, що дозволило знизити місцеві рецидиви до 15% [185].

Слід також зазначити, що дози післяопераційної брахітерапії були загальноприйнятими, тобто СВД була більше 400 Гр (залежно від розмірів пухлини). Після такого променевого впливу, крім зниження гостроти зору, найбільш частими ускладненнями були регматогенне відшарування сітківки і очна гіпертензія, радіаційно-індукована ретинопатія і набряк жовтої плями, розвиток неоваскулярної глаукоми, що призводило до необхідності енуклеції [213].

Таким чином, частота рецидивів у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації в нашому дослідженні співпадає з даними

літератури. Однак, застосування після блокексії пухлини загальноприйнятих СВД брахітерапії при комбінованому лікуванні цієї патології призводить до ускладнень, що потребують в подальшому проведенні енуклеації.

Застосування редукованих доз брахітерапії перед блокексією радіохвильовим ножом дозволяє в 64,3% випадків зменшити життєздатність пухлинних клітин і відмежувати новоутворення від оточуючих здорових тканин, сприяє частковому запусінню судин, знизити променеве навантаження в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді та уникнути променевих та операційних ускладнень, підвищити ефективність лікування хворих цією патологією до 85,7%, знизити кількість енуклеацій в 1,7 рази.

Протягом перших п'яти років після хірургічного втручання всі пацієнти як основної, так і контрольної групи були живі. При подальшому спостереженні в групі контролю, на 6-8 роках спостереження зареєстровано 8,9% смертних випадків від метастазування в печінку [159, 173, 226].

В основній групі при спостереженні від 60 до 110 (медіана = 82) місяців випадків метастазування зареєстровано не було.

Гістоморфологічними дослідженнями тканин видаленої меланоми циліохоріоїдальної локалізації встановлено, що застосування попередньої брахітерапії зменшує життєздатність пухлинних клітин і відділяє їх від здорових тканин, про що свідчать великі вогнища некробіозу з дисперсією пігменту у основі пухлинного вузла і на межі зі склерою, розвитку фіброзу і лімфоцитарної інфільтрації в осередку деструкції пухлини, що знижує ймовірність продовженого росту та метастазування.

Застосування на першому етапі комбінованого лікування меланом циліохоріоїдальної локалізації редукованих доз променевої терапії сприяє зменшенню інвазії пухлинних клітин в оточуючі тканини, в 64,3% випадків зменшує життєздатність пухлинних клітин і сприяє відмежуванню їх від оточуючих здорових тканин, сприяє частковому запусінню судин, знижує променеве навантаження в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді, дозволяє уникнути променевих та операційних ускладнень,

знизити кількість енуклеацій в 1,6 рази, підвищити ефективність лікування хворих цією патологією до 85,7%.

Наступна блокексізія радіохвильовим ножом дозволяє максимально зберегти здорові тканини, які залишились, без ризику проникнення клітин пухлини в здорові ділянки завдяки коагуляції кровоносних судин одночасно з видаленням пухлини під час оперативного втручання.

Застосування комбінованого лікування (блокексізія радіохвильовим ножом з попередньою брахітерапією редукованими дозами) дозволяє отримати досить хороший функціональний та естетичний результат (зберегти око і вихідну гостроту зору), що покращує якість життя хворих на меланому цилиохоріоїдальної локалізації.

Необхідно відзначити, що будь-який медичний прогноз при лікуванні офтальмоонкологічних хворих не є абсолютним, а лише відображає деякі закономірності, що базуються на існуючих на сьогоднішній день даних і власному досвіді дослідника. Способи лікування можуть змінюватися і переглядатися в міру появи нових відомостей і вдосконалення технологій щодо діагностики, прогнозу і лікування хворих на меланому іридоциліарної і цилиохоріоїдальної локалізації. Шляхи подальших досліджень даної проблеми повинні бути спрямовані на уточнення механізмів патогенезу УМ на підставі генетичних досліджень; пошуку і розробки методів лікувального впливу для забезпечення якості життя пацієнтів з такою патологією.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньоочна меланома є злоякісним новоутворенням і серед меланом всіх локалізацій становить 12%, а при іридоциліарній локалізації – 38,4% від загального числа новоутворень увеального тракту і частіше зустрічається у людей молодого та середнього віку, тобто у працездатної частини населення. Вибір тактики органозберігаючого лікування пухлин цієї локалізації з одного боку обмежений можливостями та ускладненнями існуючих методів лікування і з іншого – відсутністю комплексного підходу при їх виборі та проведенні. Тому органозберігаюче лікування меланом преекваторіальної зони є важливим аспектом офтальмоонкології, а пошук ефективних способів лікування пухлин вищеназваних локалізацій є актуальним.

2. Вперше встановлено гістоморфологічні особливості реакції тканин ока (склери, райдужної оболонки, циліарного тіла, судинної оболонки) кроликів в експерименті після використання радіохвильового ножа. В безпосередній близькості від місця розрізу розвиваються їх виражені некротичні і дистрофічні зміни (зони гомогенізації і сухого некрозу строми, пігментного епітелію), які поширюються навколо. Біля зон гомогенізації і некрозу відзначається виражена запальна реакція у вигляді лімфоцитарної інфільтрації.

3. Вперше в експерименті встановлено, що після використання радіохвильового ножа в тканинах ока кроликів розвиваються стійкі запальні, некротичні та дистрофічні зміни в безпосередній близькості від місця розрізу, які зберігаються протягом 30 днів, за які формується захисний бар'єр для відмежування оточуючих тканин в зоні розрізу, що відповідає вимогам абластики.

4. Встановлено, що меланоми іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації частіше спостерігаються у чоловіків (відповідно в 54,9% і 57,1%) і вражають осіб працездатного віку 52,3-55,7 років (SD 12,8 і SD 11,2 відповідно). Це пухлини, які частіше розташовані на лівому оці (57,8% і 53,6%

відповідно), локалізуються в нижньо-латеральному відділі (31,1% і 28,6%), пігментовані (63,45% і 49,7%) і з вузловою формою зростання (68,3% і 68,9%). За даними гістоморфологічного дослідження видалених пухлин у хворих на меланому іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації встановлено, що переважно зустрічався змішаний клітинний тип меланому.

5. Гістоморфологічні зміни тканин у хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації після проведення попередньої брахітерапії редукованими дозами (220-400 Гр) призводять до девіталізації пухлинних клітин в 64,3% випадків і відмежування їх від здорових тканин.

6. У хворих на іридоциліарну меланому при блокексізі з використанням радіохвильового ножа знижується ймовірність операційних та післяопераційних ускладнень (гіфеми - в 6,3 і гемофтальма - в 17,7 разів), знижується частота рецидивів в 4,2 разів, підвищується ефективність лікування до 93,4% в порівнянні із застосуванням ріжучого мікрохірургічного інструменту за рахунок одночасного видалення пухлини і коагуляції судин, що дає можливість оперувати на «сухому» операційному полі, дозволяє більш ретельно видалити пухлину і зменшити травмування як тканини пухлини, так і оточуючих тканин.

7. У хворих на меланому циліохоріоїдальної локалізації при блокексізі радіохвильовим ножом з попередньою брахітерапією за даними найближчих результатів вдалося зменшити вторинну енуклеацію в 1,6 разів у порівнянні із застосуванням ріжучого мікрохірургічного інструменту за даними літератури.

8. Блокексізія меланом циліохоріоїдальної локалізації із застосуванням радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією редукованими дозами дозволяє зменшити операційні (гіфеми – в 2,3, субретинальні крововиливи – в 2,5 разів) і післяопераційні ускладнення (відшарування сітківки – в 2,3, гемофтальму – в 3,6 разів), знизити кількість енуклеацій в 1,7 разів і рецидиви пухлини в 4,2 разів.

9. Розроблено комбінований спосіб лікування меланом циліохоріоїдальної локалізації, що полягає у використанні радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією редукованими дозами (220-400 Гр) і дозволяє знизити дозу опромінювання в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистому вигляді, уникнути променевих ускладнень і підвищити ефективність лікування хворих цієї патологією до 85,7% (Патент України № 143392, 2020, Бюл. №14).

10. Розроблено показання для лікування меланом іридоциліарної і циліохоріоїдальної локалізації за допомогою блокексіції із застосуванням радіохвильового ножа і радіохвильового ножа з попередньою брахітерапією редукованими дозами при розмірі пухлини (за даними УЗ сканування): основа пухлинного вузла до 11,0 мм і проміненція в скловидне тіло – до 9,0 мм.

11. Результати проведених досліджень впроваджено в практику відділення офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України» і відділення офтальмології комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амирян А. Г. Факторы прогноза увеальной меланомы / А. Г. Амирян, С. В. Саакян // Вестн. офтальмол. – 2015. – Т. 131, № 1. – С. 90-95.
2. Амирян А.Г. Экстрабульбарный рост после органосохраняющего лечения увеальной меланомы / А. Г. Амирян, С. В. Саакян, В. В. Вальский // Росс. офтальмол. журн. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 15-19.
3. Артемов А. В. Внутриглазные грибовидные опухоли. – Одесса: Интерпринт, 2008. – 269 с.
4. Архангельский В. Н. Лечение новообразований радужки методом электродиатермокоагуляции / В. Н. Архангельский // Вестн. офтальмол. – 1955. – Т.34, № 2. – С. 36-42.
5. Балаян М. Л. Радиоволновая хирургия в лечении опухолевых и псевдоопухолевых образований век, конъюнктивы и роговицы: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Балаян Марина Леонидовна. – М., 2005. – 177 с.
6. Балмуханова А. В. Биологические и морфологические параллели увеальных меланом / А. В. Балмуханова, Т. С. Телеуова, А. М. Балмуханова // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. № 3 (S1). – С. 155-156.
7. Бойко Э. В. Эндорезекция меланомы хориоидеи после предварительной девитализации / Э. В. Бойко, М. М. Шишкин // Філатовські читання – 2011 : науково-практ. конф. з міжнар. участю : матеріали. – Одеса, 2011. – С. 227.
8. Боровиков В. П. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 700 с.
9. Бородин Ю. И. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть I / Ю. И. Бородин, В. В. Вальский, И. Н. Ерохин, И. Н. Канчели [и др.] // Росс. офтальмол. журн. – 2015. – Т.8, № 2. – С. 14-20.
10. Бородин Ю. И. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть II / Ю. И. Бородин,

В. В. Вальский, И. Н. Ерохин, И. Н. Канчели [и др.] // Росс. офтальмол. журн. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 11-17.

11. Бровкина А. Ф. Бета-терапия опухолей органа зрения / А. Ф. Бровкина, Г. Д. Зарубей. – Метод. рекомендации. – М., 1984. – 22 с.

12. Бровкина А. Ф. Локальное удаление меланом хориоидеи: за и против / А. Ф. Бровкина // Oftalmologiya. – 2018. – № 1 (26). – С. 48-53.

13. Бровкина А. Ф. Органосохранное лечение внутриглазных меланом (тенденции развития) / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмол. – 2004. – № 1. – С.22-25.

14. Бровкина А. Ф. Органосохранное лечение увеальных меланом: границы безопасности / А. Ф. Бровкина // Вестник Росс. акад. мед. наук. – 2007. – № 8. – С. 42-45.

15. Бровкина А. Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей / [Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А.]. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.

16. Бровкина А. Ф. Результаты органосохранного лечения при опухолях иридоцилиарной области и показания к их применению / А. Ф. Бровкина, Р. А. Гундорова // Офтальмол. журн. – 1978. – № 6. – С.426-430.

17. Бровкина А. Ф. Роль высокочастотного дуплексного сканирования в дифференциальной диагностике увеальных меланом и отграниченных гемангиом хориоидеи / А. Ф. Бровкина, А. Г. Амирян, В. Г. Лелюк // Вестн. офтальмол. – 2005. – Т. 121, № 6. – С. 3-5.

18. Бровкина А. Ф. Сочетанная лучевая терапия увеальных меланом / А.Ф. Бровкина, В. В. Кешелава, Ф. Е. Фридман, Ю. Г. Фишкин // Вестн. офтальмол. – 1997. – № 2. – С.10-12.

19. Бровкина А.Ф. Ксеновакцинация в профилактике метастазов увеальной меланомы / А. Ф. Бровкина, В. В. Кешелава, В. К. Сологуб, И. К. Коромыслова [и др.] // Вестник Росс. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2011. – № 11-1. – С. 3.

20. Бровкина А.Ф. Меланома хориоидеи и изменения сетчатки / А. Ф. Бровкина, А. С. Стоюхина, С. Ю. Нечеснюк, И. В. Мусаткина // Вестн.

офтальмол. – 2019. – Т. 135, № 6. – С. 4-10

21. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: достижения и перспективы / А. Ф. Бровкина // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : научно-практ. конференция МНИИ ГБ им. Гельмгольца : сб. трудов. – М., 1990. – С. 135-137.

22. Буйко А. С. 10-летний опыт радиотермотерапии увеальных меланом стадии Т3: результаты и показатели выживаемости больных / А. С. Буйко // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : науч.-практич.конф. с междунар. участием : материалы. – М., 1998. – С.86-88.

23. Буйко А. С. Показатели выживаемости больных увеальной меланомой при ее лечении ^{90}Sr брахитерапией+фотокоагуляция, радиотермотерапией и первичной энуклеацией / А. С. Буйко // Офтальмол. журн. – 2010. – № 5 (436). – С. 46-55.

24. Буйко А. С. Увеальная меланома в Украине: эпидемиология, заболеваемость, выявление, особенности, выживаемость (популяционное исследование) / А. С. Буйко, В. В. Вит // Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей : сб. науч. трудов. – М., 2007. – С. 8-14.

25. Важенин А. В. Первый опыт лечения меланомы хориоидеи на роботизированном линейном ускорителе «CYBER KNIFE» / А. В. Важенин, И.Е. Панова, Л. Е. Семёнова, Ю. В. Галямова [и др.] // Сибирский онкол. журн. – 2012. – № 1. – С. 48-50.

26. Величко Л. Н. Иммуномодулирующие эффекты индукторов интерферона у больных увеальной меланомой в процессе комбинированного органосохраняющего лечения / Л. Н. Величко, В. В. Вит, А. П. Малецкий, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2015. – № 4 (465). – С. 17-22.

27. Величко Л. Н. Прогнозирование инвазии склеры увеальной меланомой при помощи молекулярных маркеров активации лимфоцитов / Л. Н. Величко, В. В. Вит, А. П. Малецкий, Е. И. Драгомирецкая // Офтальмол. журн. – 2013. – № 4 (453). – С. 30-34

28. Величко Л. Н. Прогнозирование эффективности органозберігаючого лечения больных увеальной меланомой при помощи молекулярных маркеров активации лимфоцитов / Л. Н. Величко, А. П. Малецкий, В. В. Вит, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2015. – № 2. – С. 44-48
29. Величко Л. Н. Прогностическая ценность молекулярных маркеров активации лимфоцитов у больных увеальной меланомой / Л. Н. Величко, В. В. Вит, А. П. Малецкий, А. В. Богданова // Sciences of Europe. – 2016. – № 2-2 (2). – С. 5-13.
30. Величко Л. Н. Состояние системы естественной противоопухолевой резистентности у больных увеальной меланомой при проведении органосохранного лечения / Л. Н. Величко, А. П. Малецкий, В. В. Вит // Офтальмол. журн. – 1998. – № 2. – С. 131-138
31. Величко Л. Н. Уровень экспрессии маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов у больных увеальной меланомой / Л. Н. Величко // Проблеми екологічної та мед. генетики і клін. імунології. – 2011. – № 4 (106). – С. 167-173.
32. Величко Л. Н. Характер взаимодействия опухолевых и лимфоидных клеток у больных увеальной меланомой / Л. Н. Величко [и др.] // Офтальмол. журн. – 2004. – № 4. – С. 15-18.
33. Вит В. В. Возможность применения метода логистической регрессии для оценки эффективности комбинированного лечения больных увеальной меланомой / В. И. Вит, Л. С. Терентьева, Е. И. Драгомирецкая, С. И. Полякова [и др.] // Клин. офтальмология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 7-10.
34. Вит В. В. Возможность прогнозирования клеточного типа увеальных меланом без использования инвазивных методов диагностики / В. В. Вит, Л. Н. Величко, Е. И. Драгомирецкая // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 259-262.
35. Вит В. В. Изменение размеров меланомы цилиарного тела и хориоидеи при кленоновой фотокоагуляции и прогностическое значение этих показателей / В. В. Вит, Л. С. Терентьева, Раиф Абдул-Латиф Салех // Офтальмол. журн. – 1999. – № 5. – С. 299-305.

36. Вит В. В. Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных опухолей кожи век с агрессивным течением больных увеальной меланомой с различными клеточными типами / В. В. Вит, И. А. Сафроненкова // Офтальмол. журн. – 2013. – № 3. – С. 27-32

37. Вит В. В. Клинико-экспериментальное обоснование применение радиоволнового ножа в лечении меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей / В. В. Вит, Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий, И. А. Карлюга // Филатовские чтения – 2017 : научно-практич. конф. офтальмологов с междунар. участием : материалы. – 25-26 мая 2017, Одесса. – С. 162.

38. Вит В. В. Опухолевая патология органа зрения. Т. 1 / В. В. Вит. – Одесса : Астропринт, 2009. – 610 с.

39. Вит В. В. Особенности происхождения пигментных новообразований увеального тракта глаза человека / В. В. Вит // Офтальмол. журн. – 1987. – № 3. – С. 191-192.

40. Владимирова О. М. Разработка системы дозиметрического планирования протонной и ионной лучевой терапии внутриглазных опухолей / О. М. Владимирова, И. Н. Ерохин, И. Н. Канчели, М. Ф. Ломанов [и др.] // Мед. физика. – 2012. – № 3 (55). – С. 41-46.

41. Влазнева И. Н. Цветное доплеровское картирование в дифференциальной диагностике увеальной меланомы / И. Н. Влазнева // Вестн. Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 557-560.

42. Волков В. В., Марченко О. А., Буренина Е. В. О показаниях и технике хирургической эксцизии внутриглазных меланом на основе отдаленных наблюдений // Офтальмол. журн. – 1993. – № 1. – С. 8-11.

43. Гришина Е. Е. Энуклеации при увеальной меланоме (анализ архивного материала) / Е. Е. Гришина, Д. В. Давыдов, А. С. Стоюхина // Вестн. офтальмол. – 2010. – Т. 126, № 2. – С. 30-34.

44. Гюнтнер Е. И. Развитие синдрома "сухого глаза" после брахитерапии меланомы хориоидеи / Е. И. Гюнтнер, Л. Е. Семенова, Т. Р. Кардава //

Сибирский онколог. журн. – 2011. – S1. – С. 39-40.

45. Давыдова С. Ю. Связь глубины инвазии и гистологического типа увеальной меланомы с экспрессией иммуногистохимических маркеров / С. Ю. Давыдова, Н. В. Данилова // Евразийский союз ученых. – 2014. – № 7-3 (7). – С.36-38.

46. Данилов О. В. Значение ультразвуковой доплерографии в диагностике офтальмопатологии / О. В. Данилов, Е. Л. Сорокин, Н. В. Савченко // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – С. 66-70.

47. Закон України №3446-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження [Електронний ресурс]. Режим доступу <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>

48. Зеленцов Р. Н. Злокачественные внутриглазные опухоли и их лечение / Р. Н. Зеленцов // Бюллетень Северного гос. мед. университета. – 2012. – № 1 (28). – С. 59-60.

49. Зиангирова Г. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза / Г. Г. Зиангирова, В. Г. Лихванцева. – М. : ООО «Последнее слово», 2003 – 456 с.

50. Канчели И. Н. Уточнённый метод планирования протонного облучения внутриглазных новообразований / И. Н. Канчели, М. Ф. Ломанов, В.П. Похвата, В. Г. Хайбуллин [и др.] // Медицинская физика. – 2010. – № 1 (45). – С. 24-33.

51. Козина Е. В. Увеальная меланома: основные эпидемиологические аспекты и факторы риска / Е. В. Козина, Ю. В. Козина, В. Т. Гололобов, И. А. Кох // Сибирское мед. обозрение. – 2014. – № 4 (88). – С. 57-64.

52. Коробов Е. Н. Первичная эндорезекция меланомы хориоидеи: метаанализ публикаций / Е. Н. Коробов, А. А. Яровой, И. М. Горшков // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1(14). – С. 142-145.

53. Коробов Е. Н. Результаты эндорезекции меланомы хориоидеи после ранее проведенной брахитерапии и стереотаксической радиохирургии / Е. Н. Коробов, А. А. Яровой, И. М. Горшков, В. А. Яровая // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 109-111.

54. Кравченко А. Г. Медицинская статистика / А. Г. Кравченко, В. С. Бірюков. – Одеса: Астропринт, 2008. – 228 с.

55. Кравченко И. З. Подготовка пациентов к проведению транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи / И. З. Кравченко, Е.Л. Сорокин, Н. Э. Косых // Вестн. Новосибирского гос. университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 144-147.

56. Красный С.А. Выживаемость и смертность пациентов при меланоме сосудистой оболочки глаза / С. А. Красный, Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко // Здоровоохранение (Минск). – 2019. – № 6. – С. 14-19.

57. Кубеш Й. Клиническое применение протонной радиотерапии при лечении опухолевых заболеваний (лекция) / Й. Кубеш // Радиология – практика. – 2014. – № 4. – С. 48-61.

58. Линник Л. Ф. Иридоциклэктомия как метод удаления опухолей радужной оболочки, прорастающих в цилиарное тело / Л. Ф. Линник // Вестн. офтальмологии. – 1966. – №2. – С.15

59. Линник Л. Ф. Органосохраняющие операции при опухолях сосудистого тракта /Л. Ф. Линник // Офтальмол. журн. – 1977. – № 8. – С. 572-576.

60. Линник Л. Ф. Реконструктивные оперативные вмешательства при опухолях сосудистого тракта / Л. Ф. Линник // VI съезд офтальмологов УССР : материалы. – Одесса, 1978. – С. 53.

61. Линник Л. Ф. Система органосохранного лечения опухолей сосудистого тракта / Л. Ф. Линник // VII съезд офтальмологов России : материалы, ч. II. – М., 2000. – Р.113.

62. Линник Л. Ф. Хирургическое лечение новообразований иридоцилиарной области: дис. ... доктора мед. наук : 14.01.08 / Линник Леонид Федорович. – Горький, 1971. – 326 с.

63. Лихванцева В. Г. Перспективы развития терапии увеальной меланомы с позиции современных концептуальных представлений ее канцерогенеза / В. Г. Лихванцева // Вестн. офтальмол. – 2002. – №1. – С. 32-35

64. Ломанов М. Ф. Разработка метода планирования протонного облучения внутриглазных новообразований / М. Ф. Ломанов, И. Н. Ерохин, И. Н. Канчели, Д. Г. Орлов [и др.] // Мед. физика. – 2012. – № 4 (56). – С. 43-51.

65. Малецкий А. П. Возможные подходы в диагностике и лечении внутриглазных меланом (обзор литературы) / А. П. Малецкий // Актуальные вопросы офтальмологии : научно-практич. конф. офтальмологов Запорожской, Днепропетровской, Херсонской обл. Украины : материалы. – 7-8 октября 2015, Запорожье. – С. 19-28.

66. Малецкий А. П. Использование радиоволнового ножа «Surgitron» при блокэксцизии меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи (предварительные результаты) / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2009. – №5. – С. 80-81.

67. Малецкий А. П. Прогностическая ценность показателей естественной противоопухолевой резистентности организма при проведении органосохранной терапии у больных меланомой хориоидеи / А. П. Малецкий, Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. – 2001. – № 3. – С. 25-28

68. Малецкий А. П. Роль радиоволновой хирургии и селективной внутриартериальной химиотерапии в органозберегающем лечении больных увеальной меланомой / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : сб. науч. трудов. – М., 2010. – С. 170-174.

69. Малецкий А. П. Современные достижения в диагностике и лечении внутриглазных меланом и пути их развития / А. П. Малецкий // Офтальмология. – 2016. – № 1 (03). – С. 68-82.

70. Малецкий А. П. Трансклеральный подход резекции меланомы сосудистого тракта, его актуальность / А. П. Малецкий, Е.В. Хомякова // Современные методы диагностики и лечения витреоретинальных патологии : научно-практич. конф. офтальмологов с междунар. участием : сб. науч. трудов. 16-17 червня 2016 р., Львів. – С. 65-66.

71. Малецкий А. П. Эффективность интерферонотерапии и

радиоволновой хирургии в органозберегающем лечении внутриглазной меланомы / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова, С. В. Уварова // Філатовські читання – 2013 : науково-практич. конф. офтальмологів з міжнар. участю : матеріали. – 23-24 травня 2013, Одеса. – С. 244-245.

72. Малецкий А. П. Эффективность радиоволновой хирургии и внутриартериальной селективной химиотерапии в органосохранном лечении внутриглазной меланомы / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Современные методы диагностики и лечения заболеваний органа зрения : научно-практич. конф. : материалы. – Чернигов, 2013. – С. 2.

73. Малецкий А.П. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // XIII з'їзд офтальмологів України : матеріали. – Одеса, 21-23 травня 2014 р. – С. 211.

74. Малецький А. П. Ефективність органозберігаючого лікування хворих увеальною меланою залежно від клініко-морфологічних характеристик пухлини та протипухлинної резистентності організму : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.18 «Офтальмологія» / А. П. Малецький. – Одеса, 2001. – 32 с.

75. Малецький А. П. Ефективність радіохвильової хірургії в лікуванні хворих з меланою райдужки та цилиарного тіла / А. П. Малецький, О. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – Одеса. – 2020. – № 3. – С.31-36

76. Мерабишвили В. М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата / В. М. Мерабишвили, Э. Н. Мерабишвили // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, №2. – С. 49-53.

77. Миронова И. С. Качество жизни больных увеальной меланомой в зависимости от тактики лечебных мероприятий : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Миронова Ирина Сергеевна. – М., 2016. – 156 с.

78. Миронова И. С. Качество жизни пациентов с увеальной меланомой / И. С. Миронова, С. В. Саакян, А. Г. Амирян / Росс. офтальмол. журн. – 2015. –

Т. 8, № 3. – С. 94-99.

79. Мошетьова Л. К. Метод радиоволновой хирургии опухолей и опухолеподобных образований вспомогательного аппарата глаза. Пособие для врачей / Л. К. Мошетьова, Ю.М. Корецкая, Е.Е. Гришина. – М: РМАПО, 2004. – 8 с.

80. Назарова В. В. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы / В. В. Назарова, К. В. Орлова, И. А. Утяшев, Н.Н. Мазуренко [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 4 (11). – С. 54-62.

81. Назарова В.В. Лечение метастатической увеальной меланомы / В. В. Назарова, К. В. Орлова, И. А. Утяшев, Д. К. Чебанов [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5 (S2). – С. 104.

82. Науменко Л. В. Органосохраняющее лечение меланомы хориоидеи в стадии заболевания T1A-2AN0M0 / Л. В. Науменко, Н. И. Белякова // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № S1. – С. 70-71.

83. Нероев В. В. Ультразвуковой денситометрический анализ структуры увеальной меланомы / В. В. Нероев, С. В. Саакян, А. Г. Амирян, Г. В. Кружкова // Росс. офтальмол. журнал. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 45-48

84. Нероев В. В. Факторы риска экстрабульбарного роста после локального лечения увеальной меланомы / В. В. Нероев, С. В. Саакян, А. Г. Амирян, В. В. Вальский // Вестн. офтальмол. – 2011. – Т. 127, № 2. – С. 21-25.

85. Нероев В.В. Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотного ультразвукового сканирования / В. В. Нероев, С. В. Саакян, А. Г. Амирян, Я. В. Пармон [и др.] // Росс. офтальмол. журн. – 2015. – Т. 8, №2. – С. 5-13.

86. Нероев В.В. Начальная меланома хориоидеи центральной локализации и поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации в сравнительном аспекте / В. В. Нероев, С. В. Саакян, Е. Б. Мякошина, Н. Н. Юровская [и др.] // Ерошевские чтения : Всеросс. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения Героя Соц. Труда, лауреата Гос. премии СССР, заслуж. деятеля

науки РСФСР, член-корр. АМН СССР, проф. Тихона Ивановича Ерошевского : труды. – М., 2012. – С. 475-478.

87. Нероев В.В. Прогностическая значимость экоструктуры увеальной меланомы / В. В. Нероев, А. Г. Амирян, С. В. Саакян, В. В. Вальский // Голова и шея. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 6-10.

88. Олейникова Н. Н. Офтальмоонкология: брахитерапия как органосохранный метод в лечении меланом хориоидеи (на основании клинического случая) / Н. Н. Олейникова // Вестн. науч. конф. – 2017. – № 9-3 (25). – С. 146-150.

89. Орлов Д. Г. Аппаратные, технологические и программные инновации 2010-2015 протонно-лучевой терапии злокачественных новообразований глаза / Д. Г. Орлов, И. Н. Ерохин // Образовательные ресурсы и технологии. – 2015. – № 4 (12). – С. 71-77.

90. Панова И. Е. Качество жизни как составляющая лечебно-диагностического процесса у больных с увеальной меланомой / И. Е. Панова, А.С. Мочалова, О. С. Власова // Казанский мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 566-568.

91. Панова И. Е. Комплексное органосохранное лечение «больших» меланом хориоидеи / И. Е. Панова // Росс. общенац. офтальмологический форум : материалы. – Т. 2. – М., 2009. – С. 48-51.

92. Панова И. Е. Пloidометрические характеристики меланомы хориоидеи / И. Е. Панова, А. В. Пилат, А. С. Жидкова, Е. И. Гюнтнер // Офтальмохирургия. – 2010. – № 5. – С. 20-23.

93. Панова И. Е. Специализированная офтальмоонкологическая помощь в условиях многопрофильного онкологического диспансера / И. Е. Панова, А. В. Важенин, Л. Е. Семенова, И. Н. Ефименко, Д. А. Важенина // Известия Челябинского науч. центра УрО РАН. – 2004. – S. – С. 106-110.

94. Панова И. Е. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с меланомой хориоидеи при различных вариантах лечения / И. Е. Панова, А. С. Мочалова, Ю. С. Клевакина // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 2. – С. 67-71.

95. 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, № 3. – С. 33-37.

96. Пасечникова Н.В. Применение высокочастотной электросварки мягких тканей при энуклеации глазного яблока по поводу увеальной меланомы / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, А. П. Малецкий, В. В. Вит [и др.] // Офтальмол. журн. – 2012. – № 4 (447). – С. 62-65.

97. Патент № 2265423 Россия МПК (2006) А61F 9/007 (2000.01) «Способ радиохирургического лечения увеальной меланобластомы» / Смолякова Г. П., Пиховская И. Г., Лузянина В. В., Сорокин Е. Л.; патентообладатель: Дальневосточный государственный медицинский университет; заявл. 20.02.2005; опубл. 10.12.2005; Бюл. № 34.

98. Патент №143392 Україна МПК (2006) / Малецький А. П.; Хомякова О.В.; власник: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». – № u202001211; заявл. 24.02.2020; опубл. 27.07.2020, бюл. №14/2020

99. Пачес А. И. Клиническая онкология органа зрения / А. И. Пачес, А.Ф. Бровкина, Г. Г. Зиангирова – М.: Медицина, 1980. – 328 с.

100. 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.

101. Попова М. Ю. Увеальная меланома: особенности диагностики и лечения (литературный обзор) / М. Ю. Попова, К. С. Танцурова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской обл. – 2016. – Т. 1, № 4 (15). – С. 61-63.

102. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

103. Саакян С. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных

увеальной меланомой / С. В. Саакян, Т. В. Ширина // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 2. – С. 53-57.

104. Саакян С. В. Анализ показателей качества жизни больных увеальной меланомой в отдаленном периоде в зависимости от возраста и вида лечения / С. В. Саакян, А. Г. Амирян, И.С. Миронова // Росс. офтальмол. журн. – 2016. – Т.9, № 1. – С. 56-61.

105. Саакян С. В. Брахитерапия увеальной меланомы передней локализации / С. В. Саакян, А. Г. Амирян, В. В. Вальский, И. С. Миронова // Вестн. офтальмол. – 2015. – Т. 131. – № 2. – С. 5-12.

106. Саакян С. В. Двусторонняя форма увеальной меланомы : два клинических случая / С. В. Саакян, Н. Н. Юровская, Е. Б. Мякошина // Вестн. офтальмол. – 2011. – Т. 127, № 3. – С. 31-36.

107. Саакян С. В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования / С. В. Саакян, А. Г. Амирян, А. Ю Цыганков., Н. В. Склорова [и др.] // Росс. офтальмол. журн. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 47-52.

108. Саакян С. В. Мониторинг качества жизни пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза на момент постановки диагноза и через 12 месяцев после лечения / С. В. Саакян, А. Г. Амирян, И. С. Миронова // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 45-51.

109. Саакян С. В. Монолатеральная мультифокальная увеальная меланома (клинико-генетическое исследование) / С. В. Саакян, Я. В. Пармон, А. Ю. Цыганков, А. Г. Амирян [и др.] // Вестн. офтальмол. – 2018. – Т. 134, № 5. – С. 78-85.

110. Саакян С. В. Некроз склеры после брахитерапии увеальной меланомы и методы его устранения / С. В. Саакян, А. Г. Амирян, В. В. Вальский, И. С. Миронова [и др.] // Росс. офтальмол. журнал. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 43-48.

111. Саакян С. В. Особенности качества жизни больных увеальной меланомой молодого возраста после хирургического лечения / С. В. Саакян,

А.Г. Амирян, И. С. Миронова // Росс. офтальмол. журн. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 61-65.

112. Саакян С. В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения // С. В. Саакян, О. Г. Пантелеева, Т. В. Ширина // Росс. офтальмол. журн. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 55-58.

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

114. Саакян С. В. Оценка эффективности лечения и выживаемости больных увеальной меланомой после лечения медицинским узким протонным пучком / С. В. Саакян, Ю. И. Бородин, Т. В. Ширина // Радиология – практика. – 2012. – № 6. – С. 49-53.

115. Саакян С. В. Патоморфологические и молекулярно-генетические особенности у больных при экстрабульбарном росте увеальной меланомы // С. В. Саакян, И. П. Хорошиловамаслова, А. Ю. Цыганков, А. Г. Амирян [и др.] // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 4. – С. 20-26.

116. Саакян С. В. Сравнительный анализ качества жизни больных увеальной меланомой после энуклеации / С. В. Саакян, А. Г. Амирян, И. С. Миронова // Точка зрения. Восток – Запад. – 2015. – № 1. – С. 257-259.

117. Самкович Е. В. Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи / Е. В. Самкович, И. Е. Панова // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 172-180.

118. Сафроненкова И. А. Радиокриогенное лечение больных первичными злокачественными эпителиальными опухолями кожи век / И. А. Сафроненкова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 56-63.

119. Синявский О. А. Показания к резекции и ее особенности при комбинированном органосохраняющем лечении увеальной меланомы с использованием гамма-ножа / О. А. Синявский, Р. Л. Трояновский, П. И. Иванов, А. С. Головин [и др.] // Современ. технологии в офтальмологии. – 2016. –

№ 1. – С. 201-204.

120. Стоюхина А. С. Результаты энуклеаций как метода лечения больших увеальных меланом / А. С. Стоюхина, Е. Е. Гришина, Д. В. Давыдов // Офтальмол. ведомости. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 16-21.

121. Стоюхина А. С. Энуклеация у больных с интраокулярными меланомами / А. С. Стоюхина, Д. В. Давыдов // Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126, № 2. – С. 51-56.

122. 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.

123. Терентьева Л. С. Отдаленные результаты комбинированного органосохранного лечения увеальных меланом / Л. С. Терентьева // Офтальмол. журн. – 1995. – № 5-6. – С. 294-297.

124. Терентьева Л. С., Современные технологии в диагностике и лечении увеальных меланом / Л. С. Терентьева, В. В. Вит // Росс. общенациональный офтальмологический форум : труды. – Т. 2. – М., 2009. – С. 74-78.

125. Терентьева Л.С., Шамбра В.В., Вит В.В. и др. Новые возможности органосохранного лечения меланом иридоцилиарной зоны / Л. С. Терентьева, В. В. Шамбра, В.В. Вит // Офтальмол.журн. – 1993. – № 1. – С.11-15

126. Уманець М. М. Бімануальна ендовітреальна резекція увеальної меланоми з використанням високочастотного електрозварювання біологічних тканин / М. М. Уманець // Офтальмол. журн. – 2015. – № 1 (462). – С. 24-28.

127. Фингер П. Т. Брахитерапия малых и больших увеальных меланом с использованием аппликаторов на основе изотопа палладия-103: опыт 10-летнего исследования / П. Т. Фингер, Е. А. Семенова // Росс. офтальмол. журн. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 57-64.

128. Хиониди Я. Н. Поздние осложнения брахитерапии увеальных меланом и меры их профилактики : автореф. дис. на соиск. ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.07 «Глазные болезни» / Я. Н. Хиониди. – М., 2013. – 20 с.

129. Ходжибеков М. Х. Компьютерная томография в диагностике ретинобластом и увеальных меланом / М. Х. Ходжибеков // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2002. – №2. – С. 49-54.

130. Хомякова Е. В. Результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // Філатовські читання – 2015 : науково- практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю : матеріали. – Одеса, 7-8 жовтня 2015 р. – С. 244-245.

131. Хомякова Е. В. Результаты резекции меланомы иридоцилиохориоидальной области с помощью радиоволнового ножа / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // Філатовські читання : науково-практич. конф. офтальмологів за міжнар. участю : матеріали. – 23-24 травня 2019 р., Одеса. – С. 171.

132. Хомякова Е. В. Целесообразность применения радиоволнового ножа при резекции меланом радужки, цилиарного тела и хориоидеи / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // Філатовські читання: науково-практ. конф. офтальмологів за міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України, та XIV конгрес офтальмол. товариства країн Причорномор'я : матеріали. – Одеса, 19-20 травня 2016. – С. 163.

133. Хомякова Е.В. Эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом сосудистого тракта глаза. / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : матеріали. – Київ, 26-27 травня 2016. – С. 106.

134. Хомякова О. В. Ефективність радіохвильової (3,8 мГц) блокексізії меланоми цилиохоріоїдальної локалізації / О. В. Хомякова // Здобутки клініч. і експеримент. медицини. – 2020. – №3. – С. 173–178.

135. Хомякова О. В. Порівняльні особливості структурних змін у судинному тракті ока після застосування радіохвильового ножа або ріжучого інструмента в експерименті / О. В. Хомякова, В. В. Віт, А. П. Малецький // Офтальмол. журн. – 2019. – №4. – С. 43-48.

136. Цуканова И. В. Клиническая характеристика больных меланомой хориоидеи стадии T1 малых размеров / И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2016. – № 5 (472). – С. 35-40.

137. Цуканова И. В. Транспупиллярная термотерапия в лечении меланом хориоидеи стадии T1 / И. В. Цуканова // Офтальмол. журн. – 2012. – № 1 (444). – С. 73-80.

138. Чечин П. П. Трансклеральная лазеркоагуляция иридоцидиарных новообразований / П. П. Чечин, А. П. Привалов, И. А. Сафроненкова, Л. А. Линник // Мікрочірургія ока: вплив підвищених доз радіації на орган зору : міжнар. симпозіум : матеріали. – Київ, 1994. – С.133-134.

139. Яровая В. А. Молекулярное тестирование увеальной меланомы: находки / В. А. Яровая, А. А. Яровой, С. С. Клеянкина, Е. Н. Коробов [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 297-299.

140. Яровая В. А. Прогностический молекулярно-генетический "портрет" увеальной меланомы / В. А. Яровая, С. С. Клеянкина, О. В. Голубева, А. А. Яровой [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 4. – С. 215-218.

141. Яровой А. А. Первичное эндопротезирование анофтальмической орбиты у пациентов с увеальной меланомой: результаты шести лет наблюдений / А. А. Яровой, Е. С. Булгакова, А. В. Шацких, М. М. Шокирова // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 2. – С. 62-67.

142. Ajani J. A. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma / J. A. Ajani, P. F. Mansfield, N. Janjan [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22. – № 14. – P. 2774-2780.

143. Amin M. B. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging / F. L. Greene, S. B. Edge, C. C. Compton, J. E. Gershenwald, R. K. Brookland [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2017. – Vol. 67(2). – P.93-99.

144. Álvarez-Rodríguez B., Recent advances in uveal melanoma treatment / B.

Álvarez-Rodríguez, A. Latorre, C. Posch, Á. Somoza // *Med Res Rev.* – 2017. – Vol. 37(6). – P.1350-1372.

145. Aronow M. E. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013) / M. E. Aronow, A. K. Topham, A. D. Singh // *Ocul Oncol Pathol.* – 2018. – Vol. 4(3). – P.145-151.

146. Augsburger J. J., Gamel J. W. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma / J. J. Augsburger, J. W. Gamel // *Cancer.* – 1990. – V.66. – P.1596-1600.

147. Bechrakis N. E. Iodine 125 plaque brachytherapy vs transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas / N. E. Bechrakis, N. Bornfeld, I. Zöller, M. H. Foerster // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109 (10). – P. 1855–1861;

148. Berry J. L. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics: a 20-year review / J. L. Berry, S. V. Dandapani, M. Stevanovic, T.C. Lee [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol.131 (11). – P.1435–1442.

149. Bouzourene H. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy / H. Bouzourene, F. T. Bosman, W. Seelentag [et al.] // *J. Cancer.* – 2002. – V. 94. – № 4. – P. 1121-1130.

150. Brancato R. Probe placement and energy levels in continuous wave neodymium-YAG contact transscleral cyclophotocoagulation / R. Brancato, G. Leoni, G. Trabucchi, A. Cappellini // *Arch Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 108(5). – P. 679-83.

151. Breazzano M. P. Immunotherapy for Uveal Melanoma / M. P. Breazzano, R. W. Jr. Milam, S. A. Batson, D. B. Johnson [et al.] // *Int Ophthalmol Clin.* – 2017. – Vol. 57(1). – P.29-39.

152. Brewington B. Y. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: historical perspectives and future treatment directions / B. Y. Brewington, Y. F. Shao, F. H. Davidorf, C. M. Cebulla // *Clin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 17(12). – P. 925-934.

153. Caminal J. M. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs

iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma / J. M. Caminal, N. Padrón-Pérez, L. Arias, C. Masuet-Aumatell [et al.] // *Eye*. – 2016. – Vol. 30. – P. 833–842.

154. Carvajal R. D. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects / Carvajal R. D., G. K. Schwartz, T. Tezel, B. Marr [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 101(1). – P. 38-44.

155. Chua V. Novel therapeutic strategies and targets in advanced uveal melanoma / V. Chua, A. E. Aplin // *Curr Opin Oncol*. – 2018. – Vol. 30(2). – P. 134-141.

156. Chua V. The Latest on Uveal Melanoma Research and Clinical Trials: Updates from the Cure Ocular Melanoma (CURE OM) Science Meeting (2019) / V. Chua, J. Mattei, A. Han, L. Johnston // *Clin Cancer Res*. – 2021. – Vol. 27(1). – P.28-33.

157. Coleman D. J. Correlation of acoustic tissue typing of malignant melanoma and histopatologic features as predictor of death / D. J. Coleman, R. W. Silverman, M. S. Rounddean, F. L. Lizzi // *Am. J. Ophthalmol*. – 1990. – V.110. – P.380-388.

158. Correa Z. M. Assessing Prognosis in Uveal Melanoma / Z. M. Correa // *Cancer Control*. – 2016. – Vol. 23(2). – P. 93-8.

159. Damato B. E. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection / B. E. Damato, J. Paul, W. S. Foulds // *Br J Ophthalmol*. – 1996. – Vol.80. – P.102–8.

160. Damato B. E. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival / B. E. Damato, H. Heimann, H. Kalirai, S. E. Coupland // *JAMA Ophthalmol*. – 2014. – Vol.132 (5). – P. 605–613.

161. Damato B. E. Predictive factors of visual outcome after local resection of cyoroidal mltanoma / B. E. Damato, J. Paul, W. S. Foulds // *Dr J Ophthalmol*. – 1993. – V.77, № 7. – P.616-623.

162. Damato B. E., Foulds W. S. Surgical resection of choroidal melanoma. –

In: Ryan S. (ed). *Retina, Basic Science, Inherited Retinal Disease and Tumors*. – 5th ed. – Elsevier Saunders, 2013. – Vol. 3. – P. 2299–2306.

163. Damato B. *Ocular tumours: diagnosis and treatment*. – Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000. – 1200 p.

164. Damato B. Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma / B. Damato, C. P. Groenewald, J. N. McGalliard, D. Wong // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol.109. – P.2137–43.

165. Damato B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management / B. Damato // *Int Ophthalmol Clin*. – 2006. – Vol.46. – P.81–93.

166. Davidorf F. A. The melanoma controversy. A comparison of choroidal, cutaneous and iris melanoma / F. A. Davidorf // *Surv. Ophthalmol*. – 1981. – V.89 (10). – P. 1208-1212.

167. Desjardins L. Le mélanome de la choroïde / L. Desjardins // *Rev Infirm*. – 2016. – Vol. 219. – P. 23-4.

168. Dogrusöz M. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication / M. Dogrusöz, M. J. Jager, B. Damato // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. – 2017. – Vol. 6(2). – P.186-196.

169. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes Strasbourg. Council of Europe, European Treaty Series – №123. Strasbourg, 18.03.1986 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>.

170. Finger P. T. A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve / P. T. Finger, K. J. Chin, L. B. Tena // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol.119(2). – P. 415-22.

171. Finger P. T. Thermoradiotherapy of intraocular tumors / P. T. Finger, S. Packer, P. Svitra [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 1985. – V.103. – №10. – P.1574-1578.

172. Foerster M. H. Risk factors predicting outcome in transcleral local resection of uveal melanoma / M. H. Foerster // *International Congress of Ocular Oncology : Abstract Book*. – Philadelphia, 1999. – P. 34.

173. Foulds W. S. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma / W. S. Foulds, B. E. Damato, R. L. Burton // *Eye (Lond)*. – 1987. – Vol. 1(Pt 6). – P. 676–9.

174. Furdova A., Babal P., Kobzova D., Zahorjanova P. Uveal melanoma survival rates after single dose stereotactic radiosurgery / A. Furdova, P. Babal, D. Kobzova, P. Zahorjanova // *Neoplasma*. – 2018. – Vol. 65(6). – P.965-971.

175. Gigliotti C. R. Predictors of radio-induced visual impairment after radiosurgery for uveal melanoma / C. R. Gigliotti, G. Modorati, M. Di Nicola, C. Fiorino [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 102(6). – P. 833-839.

176. Grin J. M. Ocular Melanomas and melanocytic lesions of the eye / J.M. Grin, J. M. Grant-Kels // *J Am Acad Dermatol*. – 1998. – Vol. 38. – №5. – P. 3-12.

177. Handels H. Future selection for optimized skin tumor recognition using genetic algoritms / H. Handels, T. Ross, J. Kreusch, H.H. Wolff, S.J. Poppl // *Artif. Intel. Med*. – 1999. – Vol.16 (3). – P. 283-97.

178. Jager M. J. Uveal melanoma / M. J. Jager, C. L. Shields, C. M. Cebulla, M. H. Abdel-Rahman [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2020. – Vol. 6(1). – P. 24.

179. Jager M. J., Desjardins L., Kivelä T. Developments in Ophthalmology. – In: Damato B. E. (ed). *Current Concepts in Uveal Melanoma*. – Vol. 49. – Basel, Switzerland : Karger, 2012. – P. 66–80.

180. Jang B. S. Surgery vs. radiotherapy in patients with uveal melanoma : Analysis of the SEER database using propensity score matching and weighting / B. S. Jang, J. H. Chang, S. Oh, Y. J. Lim [et al.] // *Strahlenther Onkol*. – 2017. – Vol. 193(11). – P. 931-942.

181. Kaliki S. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer / S. Kaliki, C. L. Shields // *Eye (Lond)*. – 2017. – Vol. 31(2). – P.241-257.

182. Kheir W. J. Multiple Uveal Melanoma / W. J. Kheir, J. S. Kim, M. A. Materin // *Ocul Oncol Pathol*. – 2020. – Vol. 6(5). – P.368-375.

183. Kim J. H. Prognoses and Clinical Outcomes of Primary and Recurrent Uveal Melanoma / J. H. Kim, S. J. Shin, S. J. Heo, E. A. Choe [et al.] // *Cancer Res Treat*. – 2018. – Vol. 50(4). – P.1238-1251.

184. Kivelä T. Long-term Risk of Melanoma-Related Mortality After Uveal Melanoma / T. Kivelä, E. Kujala // *JAMA Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 134(2). – P.238-9.

185. Kivelä T. Transscleral resection vs iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study / T. Kivelä, I. Puusaari, B. Damato // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol.110 (11). – P.2235–2244.

186. Komatsubara K. M. Selumetinib for the treatment of metastatic uveal melanoma: past and future perspectives / K. M. Komatsubara, D. K. Manson, R. D. Carvajal // *Future Oncol.* – 2016. – Vol. 12(11). – P.1331-44.

187. Konstantinidis L. Trans-scleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy / L. Konstantinidis, C. Groenewald, S. E. Coupland, B. Damato // *Br J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P.775–9.

188. Kremer I. Necrosis and lymphocytic infiltration in cchoroidal melanomas / I. Kremer, E. Gilard, E. Kahan, E. Derazne [et al.] // *Acta Ophthalmol (Copenh).* – 1991. – Vol.69. – P.347-351.

189. Li Y. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics / Y. Li, J. Shi, J. Yang, S. Ge [et al.] // *Ther Adv Med Oncol.* – 2020. – Vol. 12. – P.1-27.

190. Lim L. S. Uveal melanoma in 2020: Does size still matter? / L. S. Lim, M. E. Giblin // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2020. – Vol.48(5). – P. 554-557.

191. Lommatzsch P. Ein beitrag zur optimieliol der best ralung szeitbei der behang lung der malignen melanomas deragerhant mit B-applikatoren (Ru-106/Rh-106) / P. Lommatzsch, B. Weise, R. Ballin // *Klin Mbl Augenheik.* – 1986. – V.2. – P.133-140.

192. Luke J. J. The newest treatments for uveal melanoma / J. J. Luke // *Clin Adv Hematol Oncol.* – 2019. – Vol. 17(9). – P.490-493.

193. Maletskiy A. P. Radiowave surgery and selective endarterial chemotherapy in treatment of patients with uveal melanoma / A. P. Maletskiy, O. V. Homyakova // *Joint Congress SOE : abstract book.* – Geneva, 4-7 June 2011. – P.139.

194. Maletsky A. The effectiveness of radiowave surgery in the treatment of patients with melanoma of iris, ciliary body and choroid / A. Maletsky, E. Khomyakova // *Ophthalmology Research*. – 2020. – Vol. 12. – P. 17-22.

195. Maletskiy A. P. The effectiveness of radiowaving surgery in the treatment of uveal melanoma / A. P. Maletskiy, O. V. Khomyakova // 106th DOG Congress of Ophthalmology : abstract book. – Berlin, 18-21, September 2008. – P.179.

196. Marconi D. G. Tumor control, eye preservation, and visual outcomes of ruthenium plaque brachytherapy for choroidal melanoma / D. G. Marconi, D. G. de Castro, L. M. Rebouças, Gil G. O. Bernardes [et al.] // *Brachytherapy*. – 2013. – Vol.12 (3). – P.235–239.

197. McGalliard J. N. Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma / J. N. McGalliard, D. Wong // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol.109. – P.2137–43.

198. McLean I. W. Modifications of Callender's classification of uveal melanomas at the Armed Institute of Pathology / I. W. McLean, W. D. Foster, L. E. Zimmerman // *Am. J. Ophthalmol.* – 1983. – V.96. – P.502-509.

199. McLean I. W. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroids and ciliary body / I. W. McLean, W. D. Fester, L. E. Zimmerman // *Arch.Ophthalmol.* – 1977. – Vol. 95. – P.48-61.

200. McLean I. W. Uveal Melanoma. Location, size, cell type and enucleation as risk factors in metastasis / I. W. McLean, W. D. Foster, L. E. Zimmerman // *Hum. Pathol.* – 1982. – Vol.13, №2. – P.123-132.

201. Messer J. A. Eye plaque brachytherapy versus enucleation for ocular melanoma: an analysis from the National Cancer Database / J. A. Messer, R. J. Zuhour, W. Haque, G. D. Lewis [et al.] // *J Contemp Brachytherapy*. – 2020. – Vol. 12(4). – P.303-310.

202. Naumann G. O. Block excision of tumors of the anterior uvea. Report on 68 consecutiv patients / G. O. Naumann, V. Rummelt // *Ophthalmol.* – 1996. – V.103. – №12. – P.2017-2027.

203. Nayman T. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-

Analyses / T. Nayman, C. Bostan, P. Logan, M. N. Jr. Burnier // *Curr Eye Res.* – 2017. – Vol. 42(8). – P.1085-1093.

204. Ortega M. A. Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review) / M. A. Ortega, O. Fraile-Martínez, N. García-Honduvilla, S. Coca [et al.] // *Int J Oncol.* – 2020. – Vol. 57(6). – P. 1262-1279.

205. Packard R. B. S. Pattern of mortality in choroidal malignant melanoma / R. B. S. Packard // *Br. J. Ophthalmol.* –1980. – V.64, №7. – P.565-575.

206. Patel D. R., Patel B. C. Ocular Melanoma. 2020 May 24. – In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*

207. Perez B. A. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes / B. A. Perez, P. Mettu, L. Vajzovic, D. Rivera [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. –Vol. 89(1). – P. 127-36.

208. Peyman G. A. Full-thickness eye wall resection of choroidal neoplasms / G. A. Peyman, M. Raichand // *Ophthalmology.* – 1979. – Vol.86. – P.1024–36.

209. Peyman G. A. Local excision of choroidal malignant melanoma / G. A. Peyman, D. J. Apple // *Arch Ophthalmol.* – 1974. – Vol.92. – P.216–8.

210. Peyman G. A. Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas / G. A. Peyman, C. P. Juarez, J. G. Diamond, M. Raichand // *Ophthalmology.* – 1984. – Vol.91. – P.1720–5.

211. Pham C. M. Comparison of primary and secondary enucleation for uveal melanoma / C. M. Pham, P. L. Custer, S. M. Couch // *Orbit.* – 2017. – Vol. 36(6). – P.422-427.

212. Popovic M. Radiotherapeutic and surgical management of iris melanoma: A review / M. Popovic, I. I. K. Ahmed, J. DiGiovanni, C. L. Shields // *Surv Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 62(3). – P.302-311.

213. Puusaari I., Damato B., Kivelä T. Transscleral local resection vs iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height / I. Puusaari, B. Damato, T. Kivelä // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2007. – Vol.245 (4). – P. 522–533.

214. Rao Y. J. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-COMS era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis / Y. J. Rao, J. Sein, S. Badiyan, J. K. Schwarz [et al.] // *J Contemp Brachytherapy*. – 2017. – Vol. 9(5). – P.453-465.

215. Reichstein D. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications / D. Reichstein, K. Karan // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 29(3). – P.191-198.

216. Rohbach J. M. Immunology and growth characteristics of ocular basal cell carcinoma / J. M. Rohbach, R. Stiemer, A. Mayer [et al.] // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. – 2001. – V.239. – P.35 – 40.

217. Rusňák Š. Therapy of uveal melanoma A Review / Š. Rusňák, L. Hecová, Z. Kasl, M. Sobotová [et al.] // *Cesk Slov Oftalmol*. – 2020. – Vol.1. – P.1-13.

218. Seider M. I. Molecular prognostics for uveal melanoma / M. I. Seider, P. Mruthyunjaya // *Retina*. – 2018. – Vol. 38(2). – P. 211-219.

219. Seldon J. M. A prognostic factor study of diseases free interval and survival following enucleation for uveal melanoma / J. M. Seldon, D. M. Albert, P. T. Lavin, N. Robinson // *Arch. Ophthalmol*. – 1983. – V.101. – P.1894-1899.

220. Sellam A. Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes / A. Sellam, L. Desjardins, R. Barnhill, C. Plancher // *Am J Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 162. – P. 28-34.e1.

221. Shao Y. F. Variability of Bad Prognosis in Uveal Melanoma / Y. F. Shao, J. J. Echegaray, N. Singh, A. D. Singh // *Ophthalmol Retina*. – 2019. – Vol. 3(2). – P.186-193.

222. Shashank A. Radiofrequency ablation in metastatic melanoma / A. Shashank, M. Shehata, D. L. Morris, J. F. Thompson // *J Surg Oncol*. – 2014. – Vol. 109(4). – P.366-9.

223. Shields C. L. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture / C. L. Shields, S. Kaliki, M. Furuta, E. Fulco [et al.] // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122(6). – P.1180-6.

224. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P., Singh A. D. Treatment of non-resectable malignant iris tumours with custom designed plaque radiotherapy / C. L. Shields, J. A. Shields, P. De Potter, A. D. Singh [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 1995. – Vol.79(4). – P. 306-12.

225. Shields J. A. Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors / J. A. Shields, C. L. Shields, P. Shah, V. Sivalingam // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol.98. – P.971–83.

226. Shields J. A. Surgical approach to lamellar sclerouvectomy for posterior uveal melanomas: The 1986 schoenberg lecture / J. A. Shields, C. L. Shields // *Ophthalmic Surg.* – 1988. – Vol.19. – P.774–80.

227. Singh A. D. Estimating choroidal melanoma volume: comparison of methods / A. D. Singh, S. Terman, L. Sculley // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114(6). – P. 1212-4.

228. Singh A. D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival / A. D. Singh, M. E. Turell, A. K. Topham // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. **118** (9). – P.1881–1885.

229. Spagnolo F. The adjuvant treatment revolution for high-risk melanoma patients / F. Spagnolo, A. Boutros, E. Tanda, P. Queirolo // *Semin Cancer Biol.* – 2019. – Vol. 59. – P.283-289.

230. Stålhammar G. Forty-year prognosis after plaque brachytherapy of uveal melanoma / G. Stålhammar // *Sci Rep.* – 2020. – Vol.10(1). – P.11297.

231. Umanets N. Efficiency of radiowave surgery and high frequency electric welding of biological tissues during resection og uveal melanomas of anterior and posterior chambers of the eye / N. Umanets, A. Maletskiy, E. Khomyakova // *Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) : abstract book.* – Nice, France, 13-18 June 2019. – P. 35.

232. Wen J. C. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma / J. C. Wen, S. C. Oliver, T. A. McCannel // *Eye.* – 2009. – Vol.23(6). – P. 1254–1268.

233. Xie M. Publication trends of research on uveal melanoma during 2000-

2020: a 20-year bibliometric study / M. Xie, Q. Wu, Y. Wang, S. Ge [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8(21). – P.1463.

234. Yang J. Treatment of uveal melanoma: where are we now? / J. Yang, D. K. Manson, B. P. Marr, R. D. Carvajal // *Ther Adv Med Oncol.* – 2018. – Vol. 21(10). – 1758834018757175.

235. Zabor E. C. Conditional Survival in Uveal Melanoma / E. C. Zabor, T. Radivoyevitch, A. D. Singh, E. Kilic [et al.] // *Ophthalmol Retina.* – 2020. – Vol. 23. – S.2468-6530(20)30395-X.

236. Zahorjanová P. Enucleation after Stereotactic Radiosurgery in Patients with Uveal Melanoma / P. Zahorjanová, J. Sekáč, P. Babál, M. Štubňa // *Cesk Slov Oftalmol.* – 2020. – Vol. 76(1). – P.46-51.

237. Zehetmayer M. Stereotactic photon beam irradiation of uveal melanoma / M. Zehetmayer // *Dev Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 49. – P.58-65.

238. Zhang M. Blue light-triggered optogenetic system for treating uveal melanoma / M. Zhang, X. Lin, J. Zhang, L. Su [et al.] // *Oncogene.* – 2020. – Vol. 39(10). – P.2118-2124.

239. Zimmerman L.E. Melanocytic tumors of interest to the ophthalmologist / L.E. Zimmerman // *Ohthalmol.* – 1980. – V.87. – P.497-502

240. Zloto O. Development and challenges in treatment of uveal melanoma / O. Zloto, V. Vishnevskia-Dai, J. Moisseiev, I. D. Fabian // *Harefuah.* – 2018. – Vol. 157(2). – P. 95-98.

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача

1. Малецький А. П. Использование радиоволнового ножа «Surgitron» при блокэксцизии меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи (предварительные результаты) / А. П. Малецький, Е. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2009. – № 5. – С. 80-81 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю; спільно з д-р мед.наук А.П. Малецьким сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку).
2. Хомякова О. В. Порівняльні особливості структурних змін у судинному тракті ока після застосування радіохвильового ножа або ріжучого інструмента в експерименті / О. В. Хомякова, В. В. Віт, А. П. Малецький // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 43-47 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю, підготовлено статтю до друку).
3. Малецький А. П. Ефективність радіохвильової хірургії в лікуванні хворих з меланомою райдужки та цилиарного тіла / А. П. Малецький, О. В. Хомякова // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С.31-36 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю; спільно з д-р мед.наук А.П. Малецьким сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).
4. Хомякова О. В. Ефективність радіохвильової (3,8–4 МГц) блокексцизії меланоми цилиохоріоїдальної локалізації / О. В. Хомякова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – № 3. – С. 173-178.
5. Maletsky A. The effectiveness of radiowave surgery in the treatment of patients with melanoma of iris, ciliarybody and choroid / A. Maletsky, O. Khomyakova // Ophthalmology Research : An international Journal. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 17-22 (автором особисто проведено збір та підготовку матеріалу, написано статтю; спільно з д-р мед.наук А.П. Малецьким сформульовано висновки).
6. Пат. 143392 Україна, МПК (2020.07) А61В 17/00, А61N 5/00. Спосіб резекції новоутворень цилиохоріоїдальної локалізації / Малецький А. П.,

Хомякова О. В.; власник: Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», № u202001211; заявл. 24.02.2020; опубл. 27.07.2020; Бюл. № 14/2020 (автор спільно з науковим керівником написала текст патенту та оформила відповідну документацію).

7. Maletskiy A. P. The effectiveness of radio waving surgery in the treatment of uveal melanoma / A. P. Maletskiy, O. V. Khomyakova // 106th DOG Congress of Ophtalmology, 18-21 September 2008 : abstracts. – Berlin, 2008. – P.179.

8. Малецкий А. П. Клиническая эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом иридоцилиарной зоны и хориоидеи. / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб : міжнародна наукова конф., присвячена 100-річчю з дня народження академіка Н.О.Пучківської, 29-30 травня 2008 р. : матеріали. – Одеса, 2008. – С. 233-234.

9. Малецкий А. П. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // XIII з'їзд офтальмологів України, 21-23 травня 2014 р. : матеріали. – Одеса, 2014. – С. 211.

10. Хомякова Е. В. Результаты органосохраняющего лечения меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей с использованием радиоволновой хирургии / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // Актуальні питання офтальмології : наук.-практ. конф. офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України, 7-8 жовтня 2015 р. : матеріали. – Запоріжжя, 2015. – С. 244-245.

11. Хомякова Е. В. Эффективность радиоволновой хирургии в лечении меланом сосудистого тракта глаза / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26-27 травня 2016 р. : матеріали. – Київ, 2016. – С. 106.

12. Хомякова Е. В. Целесообразность применения радиоволнового

ножа при резекции меланом радужки, цилиарного тела и хориоидеи / Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 : матеріали. – Одеса, 2016. – С. 163.

13. Малецкий А. П. Трансклеральный подход резекции меланомы сосудистого тракта, его актуальность / А. П. Малецкий, Е. В. Хомякова // Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю. : 16-17 червня 2016 р. : матеріали. – Львів, 2016. – С. 65.

14. Вит В. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения радиоволнового ножа в лечении меланом иридоцилиарной и цилиохориоидальной областей / В. В. Вит, Е. В. Хомякова, А. П. Малецкий, И. А. Карлюга // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, 25-26 травня 2017 г. : матеріали. – Одеса, 2017. – С. 162.

15. Umanets N. Efficiency of radio wave surgery and high frequency electric welding of biological tissues during resection of uveal melanomas of anterior and posterior chambers of the eye / N. Umanets, A. Maletskiy, E. Khomyakova // Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE), 13-16 June 2019 : Abstract book. – Nice, France, 2019. – P. 35.

16. Хомякова Е. В. Результаты резекции меланомы иридоцилио-хориоидальной области с помощью радиоволнового ножа / Е. В. Хомякова А. П. Малецкий // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, 23-24 травня 2019 р. : матеріали. – Одеса, 2019. – С. 171.

ДОДАТОК 2

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на засіданнях Одеського обласного товариства офтальмологів (2008, 2011, 2018) – усна доповідь; на міжнародній науковій конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження академіка Н.О. Пучківської «Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб» (Одеса, 2008) – усна доповідь; 106 Конгресі Німецького офтальмологічного товариства (DOG Congress of Ophthalmology) (Німеччина, Берлін, 2008) – усна доповідь; на XIII з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2014) – усна доповідь; на XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016) – усна доповідь; на наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю «Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретінальної патології» (Львів, 2016) – усна доповідь; на науково-практичній конференції офтальмологів Запорізьської, Дніпропетровської та Херсонської областей «Актуальні питання офтальмології», (Запоріжжя, 2015) – усна доповідь; на Конгресі Європейського товариства офтальмологів (Congress of the European Society of Ophthalmology – SOE) (Ніцца, 2019); на науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читаннях» (Одеса, 2016, 2017, 2019) – усна доповідь.

ДОДАТОК 3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на увеальну меланому іридоциліарної локалізації з використанням радіохвильового ножа.
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; Малецький А.П., Хомякова О.В.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т. п.): Ефективність радіохвильової хірургії в лікуванні хворих з меланомою райдужки та циліарного тіла / Офтальмол. журн. — 2020. — № 3. — С. 31-36. Одеса. // Малецький А.П., Хомякова О.В.
4. Впроваджено в офтальмологічному відділенні КНП ЛОР «ЛЮКЛ»
5. Область застосування методу
- лікувально-профілактична робота: проліковано 5 хворих (5 очей).
6. Строки впровадження: з листопада 2019 р. по грудень 2020 р.
7. Ефективність впровадження: Запропонований спосіб лікування хворих на увеальну меланому іридоциліарної локалізації з використанням радіохвильового ножа дозволяє уникнути інтраопераційних і післяопераційних ускладнень на 17,9 % на відміну з ріжучим мікрохірургічним інструментом.
8. Зауваження, пропозиції: немає.

«21» 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав.відділенням, к. м. н.

О.Б. Павлів



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для провадження: Спосіб резекції новоутворень цилиохоріоїдальної локалізації.
2. Установа що пропонує провадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65061; Малецький А.П., Хомякова О.В.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, №АС і т. п.): "Порівняльні особливості структурних змін у судинному тракту ока після застосування радіохвильового ножа або ріжучого інструмента в експерименті" / Офтальмолог. журн. — 2019. — № 4. — С. 43-48. Одеса. // Хомякова О.В., Віт В.В., Малецький А.П.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу): відділі офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65061.
5. Область застосування методу:
 - А) діагностична робота: проліковано 28 хворих (28 очей).
 - 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» 2019-2021 рр. «Вивчити патогенетичні механізми реалізації клінічного ефекту нових комбінованих методів лікування меланом увеального тракту» (держреєстрації № 0119 U 101013).
6. Строки впровадження: з листопада 2019 до листопада 2020 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості діагностики, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники): Запропонований спосіб резекції новоутворень цилиохоріоїдальної локалізації дозволяє знизити променеве навантаження в 1,5-2 рази в порівнянні з променевою терапією в чистом вигляді, уникнути променивих ускладнень і підвищити ефективність лікування хворих цією патологією до 96,4%.
8. Зауваження, пропозиції: немає.

«30 » листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділом офтальмоонкології
доктор мед.наук, ст.н.с.

А.П. Малецький

