

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



ЦУКАНОВА ІННА ВЕНІАМІНІВНА

УДК: 617.723-006.81.04-085.849.19-036.8

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОЇ МЕТОДИКИ
ТРАНСПУШЛЯРНОЇ ТЕРМОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ
МЕЛАНОМИ ХОРІОІДЕЇ СТАДІЇ T₁N₀M₀**

14.01.18 – офтальмологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Полякова Світлана Іванівна**, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», старший науковий співробітник відділу офтальмоонкології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Панченко Микола Володимирович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри офтальмології

доктор медичних наук, професор **Петренко Оксана Василівна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри офтальмології

Захист відбудеться « 7 » травня 2021 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.556.01 в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за адресою: 65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51).

Автореферат розісланий « 5 » квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. В. Зборовська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Увезальна меланома (УМ) серед первинних внутрішньоочних злоякісних новоутворень складає до 90% (А. Ф. Бровкіна, 2002, 2004; Л. Е. Семенова 2002; S. Seregard, 1996). Найбільш частою локалізацією УМ є хоріоїдея (85-88%) (А. Ф. Бровкіна с соавт., 2002; Г. Г. Зиангірова, 2003; E. S. Gragoudas, 2000; C. L. Shields et al., 2002, 2006), серед усіх меланом хоріоїдеї (МХ) 5-21% складають пухлини малих розмірів висотою до 3,0-4,0 мм (Л. Ф. Линник, 2003; Т. С. Семикова, 2000; М. А. Saornil et al., 2001; C. L. Shields et al., 2002). За класифікацією Американського об'єднаного комітету по раку (AJCC) і Міжнародного протиракового союзу (UICC) 2018 року до МХ стадії T₁N₀M₀ відносяться меланоми, які вистоять в скловидне тіло до 3,0 мм і мають протяжність основи не більш 12,0 мм, а також з вистоянням від 3,1 до 6,0 мм і протяжністю основи не більше 9,0 мм (S. V. Edge, 2010). До МХ малих розмірів можна віднести меланоми, які мають вистояння в скловидне тіло до 3,0 мм і протяжність основи не більш 12,0 мм, чим обумовлено напрямком цього дослідження.

Одним з сучасних методів лікування МХ малих розмірів є транспупілярна термотерапія (ТТТ), яка використовується при розмірах пухлини не більш 4,7 мм (А. Ф. Бровкіна, 2006, 2007; Е. С. Булгакова, 2005; Н. В. Бухтиярова, 2006; Д. А. Важенина, 2006; Н. Б. Емельянова, 2006; Л. Ф. Линник, 2000, 2002; И. Ю. Мазунин, 2005; И. Е. Панова, 2004; А. А. Яровой, 2004; P. De Potter, 2001; R. Forte, 2008; J. G. Journee-de Korver, 1995, 2005; G. Langmann, 1997; Y. Pan, 2007; V. Primavera, 2001; J. A. Oosterhuis, 1995). Разом з тим, дані про ефективність лікування МХ таких розмірів суперечливі – одні автори відмічають його високу ефективність (80-94%) (Е. С. Булгакова, 2005; Н. В. Бухтиярова, 2006; И. Е. Панова, 2004; Т. М. Jr. Aaberg, 2008; P. H. Win, 2006), інші – відсутність такої (G. Langmann, 1996; J. A. Oosterhuis, 1995).

На теперішній час роль імунної системи в розвитку онкологічного захворювання не викликає сумніву, у тому числі й внутрішньоочної меланоми (Л. Н. Величко, 2000, 2013; В. Г. Лихванцева, 2000, 2001, 2002; А. П. Малецкий, 2000, 2001; L. V. Ly, 2010; E. Lagouros, 2009; T. Makitie, 2001; S. Sakaguchi, 2005; P. L. Triozzi, 2011), але даних про стан імунної системи у хворих на МХ на початковій стадії захворювання та при проведенні ТТТ в літературі нами не знайдено.

Відсутні в літературі також чіткі дані про те, при яких розмірах пухлини, з урахуванням класифікації МХ за системою Tumor, Nodus, Metastasis (TNM), можливо використовувати ТТТ як самостійний метод лікування і яка при цьому ефективність ТТТ, а також коли і при яких розмірах пухлини слід підключати брахітерапію, яка роль імунної системи в реалізації механізмів імунної відповіді організму хворого МХ на самостійну дію ТТТ та необхідна чи ні при цьому імунокоригуюча терапія. Всі ці питання є доцільними та актуальними і потребують вирішення шляхом вдосконалення методики ТТТ і визначення її

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була і є складовою частиною НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»: «Роль протипухлинних механізмів в реалізації лікувального ефекту і ефективності комплексної імунотерапії при органозберігаючих методах лікування хворих з новоутвореннями ока, його придатків та орбіти» (№ держреєстрації 0113U001657), 2013-2015 рр.; «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 і є співвиконавцем.

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

Предмет дослідження – клінічні характеристики меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм),

гістоморфологічні та ультраструктурні зміни в меланомі після транспупілярної термотерапії, модифікована методика транспупілярної термотерапії та її ефективність, стан імунної системи хворого на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) та вплив на неї ТТТ.

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

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

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

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

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

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

Оптимізовано тактику лікування меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀

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

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

Особистий внесок автора. Ідея проведення дослідження, постановка мети і завдань дослідження належить керівнику дисертаційної роботи ст. наук. співр., д-ру мед. наук С. І. Поляковій сумісно зі здобувачем. Дисертантом самостійно проліковано за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії хворих на меланому хоріоїдеї, вивчено віддалені результати лікування, проводився забір матеріалу для гістоморфологічних і електронно-мікроскопічних досліджень, виконано патентно-інформаційне обґрунтування теми дисертації. Наукову новизну, практичну значимість і висновки дисертації сформульовано разом з науковим керівником. Розробка методики транспупілярної термотерапії здійснена за консультативною допомогою член-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Н. В. Пасєчнікової і д.мед.н., професора В. О. Науменка. Гістоморфологічні дослідження проведено в лабораторії патоморфологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою д.мед.н., професора В. В. Віта. Електронно-мікроскопічні дослідження проведено в лабораторії електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою к.мед.н. Н. І. Молчанюк. Імунологічні дослідження проведено в лабораторії імунологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за допомогою д.мед.н. Л. М. Величко і к.біол.н. О. В. Богданової. Статистична обробка даних проведена при підтримці наукового співробітника ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» О. І. Драгомирецької.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на: засіданнях вченої ради ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (2013-2019), засіданнях Одеського обласного товариства офтальмологів (2013, 2019), науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», м. Одеса (2016, 2017, 2019), Всеукраїнської науково-практичної конференції офтальмологів, присвяченої 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України, Вінниця (2018), XIV з'їзді офтальмологів України, Одеса (2018), Всеукраїнської науково-практичної конференції офтальмологів «Актуальні питання офтальмології», м. Івано-Франківськ (2019).

Публікації. Основні наукові результати дисертації опубліковані в 17

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом для проведення дослідження були історії хвороби 99 пацієнтів (99 очей) з меланомою хоріоїдеї, з них 88 хворих (88 очей) МХ стадії $T_1N_0M_0$ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) і 11 хворих (11 очей) з МХ середніх і великих розмірів, яким була показана енуклеація ока і яким перед енуклеацією за добровільною згодою пацієнтів проводились сеанси транспупілярної термотерапії, а після були проведені гістоморфологічні (4 ока) та електронно-мікроскопічні (7 очей) дослідження МХ для з'ясування особливостей впливу на неї ТТТ з метою розробки її нової методики. Результати цих досліджень явилися підставою для модифікації методики проведення транспупілярної термотерапії.

Гістоморфологічні дослідження проведені також на 7 очах, які були видалені у зв'язку з невдалим лікуванням за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії при виникненні ускладнень та при продовженому рості пухлини.

Характер і обсяг проведених УЗ та імунологічного досліджень, оптичної когерентної томографії, флуоресцентної ангіографії представлено в таблиці 1.

Клінічні дослідження. Серед 88 хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ середній вік пацієнтів склав 55,9 (SD 12,8) років, мінімальний вік – 23, максимальний – 82 роки. Жінок було 63 (71,6%), чоловіків – 25 (28,4%). Праве око уражалось в 46,6% (41 хворий), ліве – в 53,4% випадків (47 хворих).

Хворі на меланому хоріоїдеї ретельно обстежувалися терапевтом з обов'язковим проведенням загального аналізу крові, сечі, визначенням рівня глюкози в крові, швидкості згортання крові, реакції Вассермана, рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, електрокардіографії, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини на предмет можливих метастазів.

Характер і обсяг проведених досліджень

№ п/п	Метод дослідження	Кіль- кість хворих	Кіль- кість очей
1	Клінічний	99	99
2	Функціональний (візометрія, ПРП, ВГД, кампіметрія)	88	88
3	Ультразвукове сканування	88	88
4	Імунологічний: Клітинний і гуморальний імунітет Рівень експресії маркерів активації лімфоцитів Контрольна група (практично здорові особи)	35 16 44	35 16 -
5	Гістоморфологічне дослідження	11	11
6	Електронно-мікроскопічне дослідження	7	7
8	Оцінка ефективності лікування	88	88
9	Флуоресцентна ангіографія	62	62
10	Оптична когерентна томографія	103	103
11	Статистичний	88	88

На початку лікування у жодного хворого не було виявлено ураження лімфатичних вузлів – як регіональних, так і віддалених (N_0) та метастатичного процесу (M_0). Тобто всі проліковані нами хворі на момент початку лікування мали згідно з класифікацією за системою TNM 2018 року, стадію $T_1N_0M_0$. Слід відмітити, що у жодного хворого на момент звернення до офтальмолога клінічно та за даними УЗ-сканування не було виявлено епібульбарного або ретробульбарного проростання пухлини.

Модифікована методика ТТТ (810 нм) складається з чотирьох сеансів, які проводяться щоденно, один раз на день, чотири дні поспіль (патент України № 102890). Оцінку ефективності модифікованої методики ТТТ хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ проводили у вигляді локального контролю стану вогнища пухлини на очному дні і показника виживання хворих при 5, 10 і 15-річному спостереженні. При локальному контролі стану вогнища пухлини на очному дні результат лікування оцінювався як позитивний (повна або часткова резорбція пухлини) і негативний (продовжений ріст пухлини).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою електронного пакету прикладних програм «Statistica 10.0». ROC-аналіз проведено з використанням програми Med Calc 9 (Demo). База даних сформована засобами MSAccess. В дослідженні двох і більше груп за якісною ознакою застосовувався аналіз таблиць спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона. Для оцінки кількісних показників розраховували середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD), критерій Ст'юдента для зв'язаних вибірок, а також непараметричний критерій Вілкоксона. За умови достовірності вірогідності порівняльних величин ($p < 0,05$) дані виражалися у стверджувальній формі.

Проведено кластерний аналіз з використанням дискримінантного аналізу з розрахунком дискримінуючої функції Фішера.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Гістоморфологічні та ультраструктурні особливості МХ при проведенні ТТТ. Проведеними дослідженнями вперше встановлено, що інтенсивність деструктивних змін (балонклітинна дегенерація, сухий і вологий некрози), які супроводжуються руйнуванням плазмолем з глибокою деструкцією органел, особливо мітохондрій та повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також деструктивними змінами стінок кровоносних судин та їх тромбозом, набуває максимуму на четвертий день впливу ТТТ.

Отримані нами результати стали підставою для модифікації методики проведення ТТТ не менш чотирьох днів поспіль за один курс лікування.

Стан імунної системи хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$. Встановлено, що протипухлинна імунна відповідь організму хворих на МХ на початковій стадії захворювання супроводжується статистично значущим підвищенням таких показників як абсолютна кількість: лейкоцитів (на 17,5%, $p = 0,005$), Т-лімфоцитів – $CD3^+$ (на 18,6%, $p = 0,04$) та цитотоксичних клітин – $CD8^+$ (на 57,9%, $p = 0,002$). Зростає співвідношення імунорегуляторного індексу $CD4^+/CD8^+$ (на 82,9%, $p = 0,00002$), кількість імуноглобулінів А (на 30,2%, $p = 0,003$) і М (на 21,4%, $p = 0,0007$), абсолютна (на 46,3%, $p = 0,0004$) та відносна (на 21,5 %, $p = 0,007$) фагоцитарна активності нейтрофілів. Також вона відзначається високою експресією активаційних маркерів $CD7^+$ (на 59,14%, $p = 0,04$), $CD25^+$ (на 147,41%, $p = 0,000000$), $CD38^+$ (на 244,26%, $p = 0,0004$), $CD45^+$ (на 313,8%, $p = 0,0006$), $CD54^+$ (на 295,1%, $p = 0,000001$), $CD95^+$ (на 303,0%, $p = 0,00000$), $CD150^+$ (на 150,6%, $p = 0,00004$) на лімфоцитах периферичної крові, які викликають дозрівання клону специфічно активованих ЛФ.

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

Встановлено, що у відповідь на лікувальний вплив на МХ ТТТ за модифікованою методикою в периферичній крові хворого відбувається активація різних субпопуляцій ЛФ, але статистично значимо зростає рівень експресії коstimуляторної молекули $CD7^+$ (на 59,14%, $p = 0,04$), яка індукує секрецію цитокінів, та маркера активації лімфоцитів $CD95^+$ (на 40,86%, $p = 0,05$), що підвищує проапоптотичну активність ЛФ. Таким чином, відповідь імунної системи на вплив лікувального фактору, зокрема ТТТ на МХ, призводить до змін імунних реакцій, які характеризуються складною взаємодією між клітинними субпопуляціями.

Ефективність ТТТ за модифікованою методикою в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ залежно від клінічних характеристик пухлини.

Локальний позитивний результат лікування МХ стадії T₁N₀M₀ за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії отримано у 81 (92,1%) пацієнта, негативний – у 7 (7,9%) пацієнтів. З 81 пацієнта з позитивним результатом лікування повна резорбція пухлини досягнута в 81,5% (66 хворих), часткова – в 18,5% (15 хворих) випадків. Щоб зменшити розкид даних і виділити більш однорідні групи пацієнтів за початковими параметрами пухлини, використовувався метод автоматичного групування одночасно за 4 параметрами: вистояння, мінімальна і максимальна протяжність пухлини та її площа. Виділили два кластера пацієнтів: перший кластер (група 1) склали пацієнти з більшими пухлинами, другий (група 2) – з меншими пухлинами (табл. 2).

Таблиця 2

Параметри пухлини (M (SD)) хворих меланою хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ залежно від належності до кластеру

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

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

Як видно з даних таблиці 2, у групі 1 МХ за всіма параметрами була статистично значимо більшою, ніж у групі 2 (p = 0,000).

Порівняння отриманої ефективності лікування залежно від розмірів пухлини в кластерних групах хворих на МХ стадії T₁N₀M₀ (табл. 3).

Таблиця 3

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

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

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

З наведених в таблиці 3 даних видно, що позитивний результат лікування стадії T₁N₀M₀ в обох групах хворих як з більшими, так і з меншими параметрами пухлини вище, ніж негативний.

Разом з тим, як показало проведене дослідження, навіть при меланомі хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ результат лікування залежить від початкових параметрів пухлини. При вистоянні пухлини більше 2,18 мм, протяжності основи пухлини більше 8,45 мм і площі пухлини більше 66,6 мм² в 2,8 рази частіше можливо очікувати негативний результат лікування. Вважаючи на цей факт, було вирішено провести ROC-аналіз, щоб оцінити можливість використовувати показники початкових розмірів пухлини для прогнозування очікуваного локального результату лікування.

На рисунку 1 представлено середні значення та розкид даних початкових параметрів вистояння меланоми хоріоїдеї в скловидне тіло в трьох групах пацієнтів залежно від отриманого локального результату: в групі 3, де було отримано негативний результат лікування, вистояння пухлини перевищувало 2,0 мм.

Високий рівень різниці в значеннях початкового вистояння меланоми хоріоїдеї в скловидне тіло при різному локальному результаті лікування дозволив нам використати цей показник для проведення ROC-аналізу (рис. 2) і розробити тест прогнозування локального результату транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою залежно від початкового вистояння меланоми хоріоїдеї в скловидне тіло, визначивши оптимальну точку розподілу = 2,0 мм, при якій досягаються найбільш високі значення чутливості і специфічності результату – позитивний результат визначається при значенні вистояння, за даними УЗ-сканування $\leq 2,0$ мм, негативний – при $> 2,0$ мм. Співвідношення чутливості (88,2%) і специфічності (82,4%) даного тесту характеризується площею під ROC-кривою, яка складає 0,84, що є високо вірогідним ($p = 0,0001$). Аналогічний аналіз було проведено і відносно початкових параметрів мінімального і максимального значення протяжності основи пухлини та її площі. Однак великий розкид даних за цими параметрами пухлини не дозволив при проведенні ROC-аналізу отримати вірогідні результати.

Оцінка ефективності транспупілярної термотерапії за модифікованою методикою в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ залежно від основних клінічних характеристик пухлини, якими, окрім її параметрів, являються ще й локалізація пухлини на очному дні, пігментація, форма, стан її меж, наявність вторинного відшарування сітківки і його локалізація, показала, що статистично значуще на локальний результат лікування впливає тільки локалізація пухлини на очному дні.

Так, негативний результат лікування отримано тільки при парацентральної (4 пацієнта) і юстапапілярній (3 пацієнта) локалізації пухлини, що склало 11,3% хворих з 62 з даною локалізацією, при цьому позитивний результат лікування було отримано в 88,7% випадків ($\chi^2 = 3,19$; $p = 0,02$).

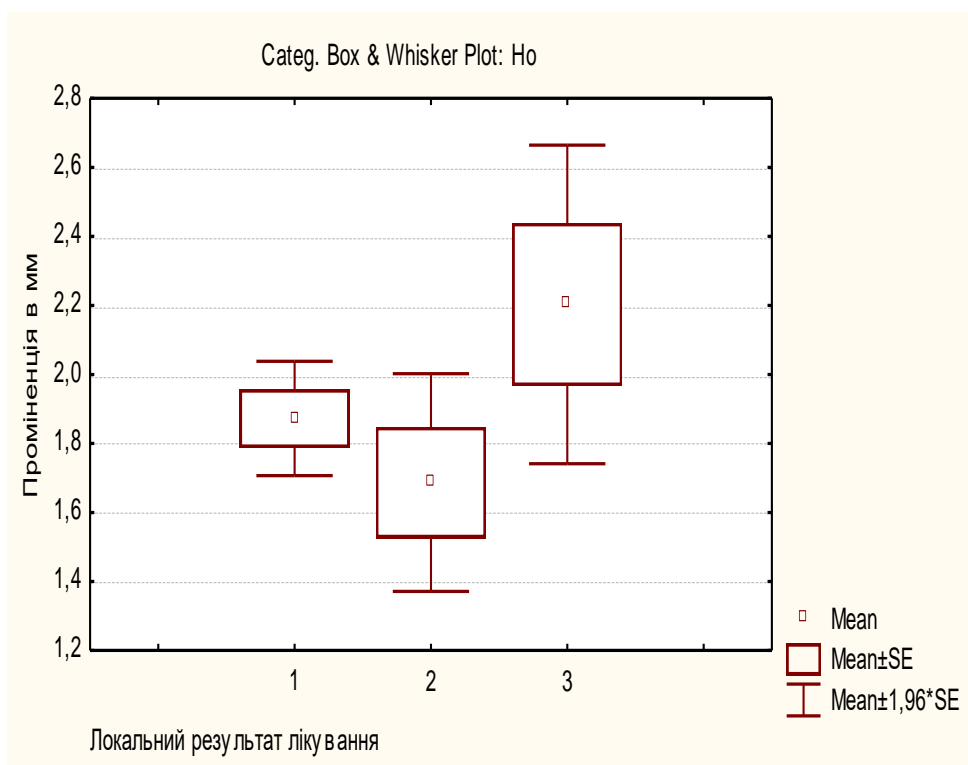


Рис. 1. Середні значення і розкид показників вистояння меланоми хоріоїдеї в скловидне тіло залежно від локального результату лікування після ТТТ за модифікованою методикою (1 – повне рубцювання, 2 – часткове рубцювання, 3 – продовжений ріст).

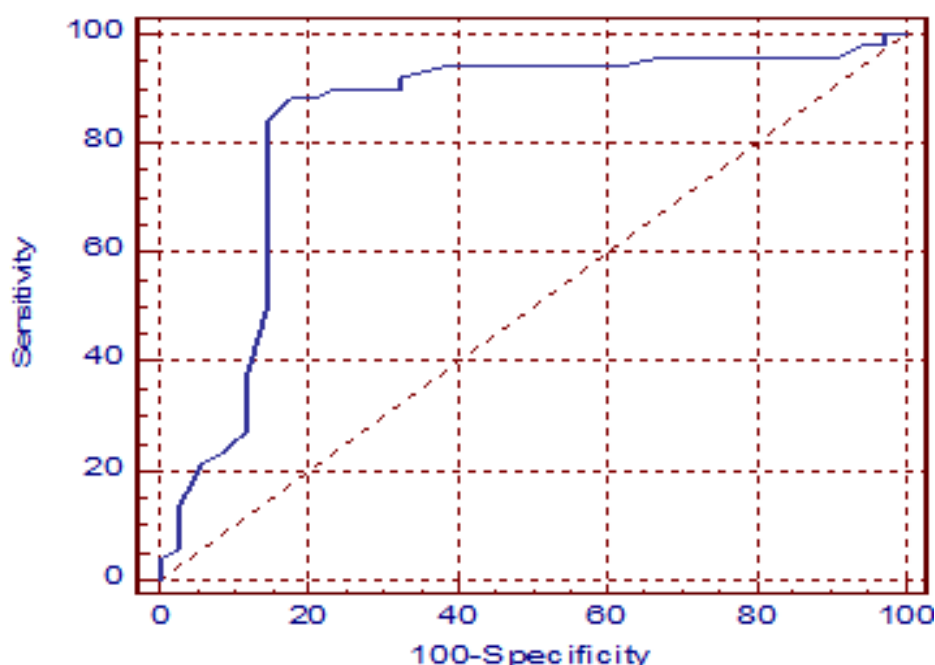


Рис. 2. ROC – характеристична крива співвідношення чутливості (sensitivity) за віссю «у» і специфічності (specificity) за віссю «х» тесту прогнозування локального результату ТТТ за модифікованою методикою залежно від початкового вистояння МХ в скловидне тіло.

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

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

Лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ модифікованою методикою транспупілярної термотерапії дозволило нам досягти позитивного локального результату на очному дні – 92,1% (повна резорбція пухлини – 81,5%, часткова – 18,5%) і зберегти зорові функції ока в 100,0% випадків.

Вживаність хворих (на момент закінчення дослідження): при максимальному терміні спостереження 180 місяців всі 88 хворих були живі, при цьому 5,7% (5 хворих) з них мали метастатичний процес у різні органи і живуть від 1 до 3 років.

Таким чином, модифікована методика транспупілярної термотерапії може використовуватися у хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ як монотерапія.

Проведені дослідження дозволили оптимізувати тактику лікування меланоми хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$ шляхом модифікації методики проведення транспупілярної термотерапії (810 нм), яка полягає в тому, що щоденно, один раз на день проводяться сеанси транспупілярної термотерапії чотири дні поспіль, з інтервалом між курсами лікування 2-3 місяці протягом року і доведена можливість використання к монотерапії транспупілярної термотерапії з високою ефективністю отриманого локального результату (92,1%), в тому числі у вигляді рубцювання пухлини в 81,5% випадків.

Отримані результати дозволили розробити алгоритм обстеження і лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії $T_1N_0M_0$, який представлено схематично на рисунку 3.

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



Рис. 3. Алгоритм обстеження і лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм).

ВИСНОВКИ

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

2. Гістоморфологічними та ультраструктурними дослідженнями вперше встановлено, що інтенсивність деструктивних змін (балонклітинна дегенерація, сухий і вологий некрози), які супроводжуються руйнуванням плазмолемми з глибокою деструкцією органел, особливо мітохондрій, та повною або частковою відсутністю хроматину в ядрах, а також деструктивними змінами стінок кровоносних судин та їх тромбозом, набувають максимуму на четвертий день впливу транспупілярної термотерапії.

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

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

5. Протипухлинна імунна відповідь організму хворих на меланому хоріоїдеї на початковій стадії захворювання супроводжується статистично значущим підвищенням абсолютної кількості: лейкоцитів (на 17,5%, p = 0,005), T-лімфоцитів – CD3⁺ (на 18,6%, p = 0,04), цитотоксичних клітин – CD8⁺ (на 57,9%, p = 0,002). Зростає співвідношення імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ (на 82,9%, p = 0,00002), кількість імуноглобулінів А (на 30,2%, p = 0,003) і М (на 21,4%, p = 0,0007), абсолютна (на 46,3%, p = 0,0004) та відносна (на 21,5%, p = 0,007) фагоцитарна активність нейтрофілів. Також вона відзначається високою експресією активаційних маркерів CD7⁺ (на 59,14%, p = 0,04), CD25⁺ (на 147,41%, p = 0,000000) CD38⁺ (на 244,26%, p = 0,0004), CD45⁺

(на 313,8%, $p = 0,0006$), CD54⁺ (на 295,1%, $p = 0,000001$), CD95⁺ (на 303,0%, $p = 0,00000$), CD150⁺ (на 150,6%, $p = 0,00004$) на лімфоцитах периферичної крові, які викликають дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів.

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

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

8. Встановлено, що ефективність лікування меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀ (вистояння – до 3,0 мм, протяжність основи – до 12,0 мм) за модифікованою методикою транспупілярної термотерапії (810 нм) залежить від початкових параметрів пухлини, а такі характеристики пухлини як її пігментація, форма, чіткість меж, наявність вторинного відшарування сітківки та її локалізація статистично значуще на ефективність лікування не впливають. При локалізації меланоми хоріоїдеї парацентрально і юкстапапілярно вірогідність негативного результату є високою ($\chi^2 = 3,19$, $p = 0,02$).

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

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

11. Результати проведених досліджень впроваджено в практику відділу офтальмоонкології і відділу вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та ТОВ «Клініка професорів інституту ім. В. П. Філатова» при консультативній поліклініці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Основні положення дисертації включені в програму лекцій і практичних занять на курсах підвищення кваліфікації з офтальмоонкології в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

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

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

7. Цуканова И. В. Динамика иммунологических показателей у больных меланомой хориоидеи стадии T₁ малых размеров после проведения диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии по разработанной методике

/ И. В. Цуканова, С. И. Полякова, Л. Н. Величко, А. В. Богданова // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 28-32 (автор брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні клінічних обстежень, аналізі матеріалу, статистичній обробці одержаних результатів та формулюванні висновків).

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

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

10. Цуканова І. В. Прогноз локального результату лікування меланом хориоїдеї стадії T₁ малих розмірів по розробленій методикі діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії в залежності від початкових параметрів опухолі / І. В. Цуканова, С. І. Полякова // Офтальмологія. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-36 (дисертант брала участь в зборі первинного матеріалу, проведенні клінічних досліджень та лікуванні хворих шляхом транспупілярної термотерапії, аналізі результатів, статистичній обробці матеріалу та формулюванні висновків).

11. Патент № 102890 Україна, МПК (2015.01) А61F 9/00, G02C 7/04 (2006/01), А61Р 27/02 (2006/01), А61Р 35/04 (2006/01) «Спосіб лікування хворих на меланому хориоїдеї стадії T₁» / Пасечнікова Н. В., Науменко В. О., Полякова С. І., Цуканова І. В.; власник Державна установа «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – № u 201504836; заявл. 18.05.2015; опубл. 25.11.2015; Бюл. № 22/2015 (автором проведено патентно-інформаційний пошук, обґрунтування способу лікування, аналіз матеріалу та формулювання висновків).

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

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

Одеса, 2017. – С. 168-169.

14. Цуканова И. В. Эффективность разработанной методики трансупиллярной термотерапии в лечении меланом хориоидеи стадии T₁ малых размеров / И. В. Цуканова, С. И. Полякова // XIV съезд офтальмологов Украины, 23-25 мая 2018 : материалы. – Одесса, 2018. – С. 203-204.

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

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

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

АНОТАЦІЯ

Цуканова І. В. Ефективність модифікованої методики трансупілярної термотерапії в лікуванні меланоми хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀. – Рукопис.

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

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

На основі гістоморфологічних та ультраструктурних досліджень модифіковано методику лікування МХ стадії T₁N₀M₀ ТТТ, за якою проліковано 88 хворих (у всіх пацієнтів зір було збережено без погіршення) і встановлено її високу ефективність – 92,1% у вигляді повної резорбції пухлини в 81,5% випадків, часткової – в 18,5%. Це дозволило оптимізувати тактику лікування і рекомендувати цю методику як монотерапії МХ стадії T₁N₀M₀ та розробити алгоритм обстеження і лікування таких хворих.

Вперше виявлено, що ТТТ впливає на протипухлинну імунну відповідь організму хворого на МХ активацією експресії на лімфоцитах периферичної крові коstimуляторної молекули CD7⁺, яка індукує секрецію цитокінів, та

маркера активації лімфоцитів CD95⁺.

Ключові слова: меланома хоріоїдеї, стадія T₁N₀M₀, транспупілярна термотерапія, модифікована методика, ефективність, маркери активації лімфоцитів, гістоморфологічні та ультраструктурні дослідження, оптимізація і алгоритм обстеження і лікування.

АННОТАЦІЯ

Цуканова І. В. Ефективність модифікованої методики транспупілярної термотерапії в ліченні меланом хоріоїдеї стадії T₁N₀M₀. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - офтальмология. – ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, 2021.

Диссертация посвящена изучению эффективности лечения меланомы хориоидеи (МХ) стадии T₁N₀M₀ (выстояние – до 3,0 мм, протяженность основания – до 12,0 мм) транспупілярної термотерапії (ТТТ) как монотерапии на основе модифицированной методики с учетом особенностей клинических характеристик опухоли.

Клинические исследования были проведены на 88 больных МХ стадии T₁N₀M₀ (выстояние – до 3,0 мм, протяженность основания – до 12,0 мм), согласно классификации опухолей по системе Tumor, Nodus, Metastasis (TNM) 2018 г., разработанной Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC).

Гистоморфологическими (на 11 опухолях) и ультраструктурными (на 7 опухолях) исследованиями впервые установлено, что интенсивность деструктивных изменений в паренхиме опухоли – баллонноклеточная дегенерация, сухой и влажный некрозы, которые сопровождаются разрушением плазмолеммы с глубокой деструкцией органелл, особенно митохондрий, и полным или частичным отсутствием хроматина в ядрах, а также деструктивными изменениями стенок кровеносных сосудов и их тромбозом – достигает максимума на четвертый день воздействия ТТТ.

Модифицирована методика ТТТ МХ стадии T₁N₀M₀, которая заключается в проведении ежедневных, 1 раз в день сеансов ТТТ 4 дня подряд с интервалом между курсами лечения 2-3 месяца в течение года до получения полной резорбции опухоли и доказана возможность ее использования в качестве монотерапии.

Установлено, что противоопухолевый иммунный ответ организма больных МХ на начальной стадии заболевания сопровождается статистически значимым повышением абсолютного количества: лейкоцитов (на 17,5%, p = 0,005), Т-лимфоцитов – CD3⁺ (на 18,6%, p = 0,04), цитотоксических клеток – CD8⁺ (на 57,9%, p = 0,002). Растет соотношение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ (на 82,9%, p = 0,00002); количества иммуноглобулинов А (на 30,2%, p = 0,003) и М (на 21,4%, p = 0,0007); абсолютная (на 46,3%, p = 0,0004) и

относительная (на 21,5%, $p = 0,007$) фагоцитарная активность нейтрофилов. Также она отличается высокой экспрессией активационных маркеров CD7⁺ (на 59,14%, $p = 0,04$), CD25⁺ (на 147,41%, $p = 0,000000$), CD38⁺ (на 244,26%, $p = 0,0004$), CD45⁺ (на 313,8%, $p = 0,0006$), CD54⁺ (на 295,1%, $p = 0,000001$) и апоптоза CD 95⁺ (на 303,0%, $p = 0,00000$), CD150⁺ (на 150,6%, $p = 0,00004$) на лимфоцитах периферической крови, которые вызывают созревание клона специфически активированных лимфоцитов.

Впервые выявлено, что ТТТ вызывает активацию различных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больного меланомой хориоидеи. При этом статистически значимо растет уровень экспрессии костимуляторной молекулы CD7⁺ (на 59,14%, $p = 0,04$), которая индуцирует секрецию цитокинов и маркера активации лимфоцитов CD95⁺ (на 40,86%, $p = 0,05$), который в свою очередь повышает проапоптотическую активность лимфоцитов, что способствует реализации лечебного эффекта.

Разработан тест (чувствительность – 88,2%, специфичность – 82,4%) прогнозирования позитивного (полная и частичная резорбция опухоли $\leq 2,0$ мм) или негативного (продолженный рост опухоли $\geq 2,0$ мм) локального результата лечения больных МХ стадии T₁N₀M₀ (выстояние – до 3,0 мм, протяженность основания – до 12,0 мм) по выстоянию опухоли (пограничное значение = 2,0 мм) в стекловидное тело, по данным УЗ-сканирования глазного яблока.

Оптимизирована тактика лечения МХ стадии T₁N₀M₀ (выстояние – до 3,0 мм, протяженность основания – до 12,0 мм) на основании модифицированной методики ТТТ с высокой эффективностью полученного локального результата (92,1%), из них в виде полной резорбции опухоли – 81,5% случаев, и разработан алгоритм обследования и лечения таких больных.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, стадия T₁N₀M₀, транспупиллярная термотерапия, модифицированная методика, эффективность, гистоморфологические и ультраструктурные исследования, маркер активации лимфоцитов, оптимизация и алгоритм обследования и лечения.

ANNOTATION

Tsukanova I. V. Effectiveness of the modified method transpupillary thermotherapy in treatment of choroidal melanoma stage T₁N₀M₀. – Manuscript.

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

The dissertation is devoted to the study of the effectiveness in treatment of choroidal melanoma (MC) stage T₁N₀M₀ (standing – up to 3,0 mm, length of the base – up to 12,0 mm) by using transpupillary thermotherapy (TTT) as a monotherapy based on a modified methodology taking into account the features of the clinical characteristics of the tumor.

On the basis of histomorphological and ultrasound studies, the method of treatment of MC stage $T_1N_0M_0$ TTT is modified, which has been stored with 88 patients (in all patients vision was preserved without deterioration) and its high efficiency – 92,1% in the form of complete tumor resorption in 81,5% of cases, partial – in 18,5%. This allowed to optimize treatment tactics and recommend this technique as a monotherapy of MC stage $T_1N_0M_0$ and to develop an algorithm for examination and treatment of such patients.

For the first time, TTT has shown that TTT affects the antitumor immune response of the patient's body on MC activation of expression on peripheral blood lymphocytes of the $CD7^+$ secretion that induces secretion of cytokines, and a marker of $CD95^+$ lymphocytes activation marker.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛФ	– лімфоцит
МХ	– меланома хоріоїдеї
ОКТ	– оптична когерентна томографія
ТТТ	– транспупілярна термотерапія
УЗ	– ультразвукове сканування
УМ	– увеальна меланома
TNM	– the Tumor, Nodus, Metastasis

Підписано до друку 15.03.2021
Обсяг 0,8 авт. Арк. Формат 60х90/16
Папір офсетний. Друк різнографічний.
Тираж 100 прим.

Надруковано в копіювальному центрі «На Канатній»
м.Одеса, вул. Канатна,60
Тел. +38 050 285 35 51
Свідоцтво про реєстрацію № 25560170000025640 від 18.05.1998