

УДК 617.723-006.81.04-085.849.19-036.8

## Ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою в лікуванні меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів

І. В. Цуканова, м. н. с.; С. І. Полякова, д-р мед. наук, В. О. Науменко, д-р мед. наук, професор;  
Н. В. Пасечнікова, член - кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор

ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України";  
Одеса (Україна)

E-mail: inna.sister@gmail.com

**Актуальність.** Транспупілярна діод-лазерна термотерапія (ТТТ) може бути методом вибору як монотерапія для лікування меланом хоріоїдеї (МХ) малих розмірів.

Нами була розроблена методика проведення ТТТ у вигляді щоденних сеансів 4 дні підряд (патент України на корисну модель № 102890 від. 25.11.2015 р., Бюл. № 22, «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1»), яка застосовується нами в лікуванні МХ стадії Т1 малих розмірів (вистояння до 3 мм і протяжність основи до 12 мм) вже впродовж 15 років.

**Мета** – вивчити ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою залежно від початкових параметрів пухлини.

**Матеріал і методи.** Вивчена ефективність ТТТ за розробленою методикою у 88 пацієнтів з МХ стадії Т1 малих розмірів з вистоянням в склоподібне тіло до 3 мм і протяжністю основи до 12 мм. Жінок було 63 (71,6%), чоловіків – 25 (28,4%). Середній вік пацієнтів – 55,9 (12,8) років, мінімальний вік – 23, максимальний – 82 роки. Праве око вражалось в 46,6% (41 хворих), ліве – в 53,4% випадків (47 хворих).

На момент початку лікування ні у одного пацієнта не було виявлено метастазів. Результат лікування оцінювався по локальному контролю стану вогнища пухлини на очному дні як позитивний (повне або часткове рубцювання пухлини) і негативний (продовжене зростання пухлини).

**Результати.** Позитивний локальний результат лікування досягнутий у 92,05% (81,5% пацієнтів – повне рубцювання, 18,5% часткове), негативний – у 7,95% пацієнтів.

Як показало проведене дослідження, навіть при МХ стадії Т1 малих розмірів (вистояння до 3 мм і протяжність основи до 12 мм) результат лікування залежить від початкових параметрів пухлини. При вистоянні пухлини більші 2,18 мм, протяжності основи пухлини більші 8,45 мм і площі пухлини більші 66,6 мм<sup>2</sup> можна в 2,8 разів частіше чекати негативного результату лікування.

**Висновки.** Розроблена методика транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів (вистояння до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) у вигляді щоденних сеансів 4 дні підряд (патент України на корисну модель № 102890 від. 25.11.2015 р., Бюл. № 22, «Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1»). Ефективність розробленої методики транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів (вистояння до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) склала 92,05%. Ефективність лікування меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів залежить від початкових параметрів пухлини – чим менше розмір пухлини (вистояння менш 2 мм, протяжність основи менш 8 мм і площа менш 66 мм<sup>2</sup>), тим вірогідніше отримати позитивний результат лікування у вигляді рубцювання пухлини в 81,5% випадків.

### Ключові слова:

меланома хоріоїдеї, транспупілярна діод-лазерна термотерапія

**Актуальність.** Меланоми хоріоїдеї (МХ) стадії Т1 малих розмірів, за даними літератури, які вистоять в склоподібне тіло від 3,5 до 4,0 мм, вимагають особливого підходу при визначенні тактики їх лікування, оскільки при виявленні таких пухлин, які є початковою стадією захворювання, можна сподіватися на кращий прогноз для зорових функцій і життя пацієнта [1, 2, 5, 6, 8-10,12]. Транспупілярна діод-лазерна термотерапія (ТТТ), яка успішно стала застосовуватися для лікування МХ з 90-х років минулого століття [3, 4, 7, 11, 13-20], дозволяє зберігати зорові функції на досить високому рівні і є ощадною по відношенню до здорових тканин ока. Для лікування МХ малих розмірів ТТТ може бути методом вибору як монотерапія. Важливим є те, що ТТТ можна проводити в амбулаторних умовах.

Нами була розроблена методика проведення ТТТ у вигляді щоденних сеансів 4 дні підряд (патент України на корисну модель № 102890 від. 25.11.2015 р., Бюл. № 22, "Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1"), яка застосовується нами в лікуванні МХ стадії Т1 малих розмірів (товщина до 3 мм і протяжність основи до 12 мм) вже впродовж 15 років.

**Мета дослідження** – вивчити ефективність транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії за розробленою методикою залежно від початкових параметрів пухлини.

#### Матеріал і методи

Вивчена ефективність ТТТ у 88 пацієнтів з МХ стадії Т1 малих розмірів з товщиною в склоподібне тіло до 3 мм і протяжністю основи до 12 мм (по класифікації Американського Об'єданого Комітету з Раку (AJCC) і Міжнародного Протиракового Союзу (UICC) 2009 року), що лікувалися в ДУ "Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України". Жінок було 63 (71,6%), чоловіків – 25 (28,4%). Середній вік пацієнтів – 55,9 (12,8) років, мінімальний вік – 23, максимальний – 82 роки. Праве око вражалось в 46,6% (41 хворої), ліве – в 53,4% випадків (47 хворих).

ТТТ проводилася на офтальмокоагуляторі "Iridis Quantel medical" (Франція) з використанням тризеркальної лінзи Гольдмана, Мейнстера OMRA PRP 165, OMRA WF (використовувалась одна з лінз в кожному окремо взятому випадку) у безперервному режимі дії завдовжки хвилі 810 нм, з поступовим підвищенням потужності від 200 до 1800 мВт, яка підбиралася індивідуально так, щоб після закінчення дії імпульсу не було видимих змін кольору оброблюваної ділянки пухлини або з'являлося легке димчасте або хмароподібне збліднення на поверхні пухлини, а больове відчуття при цьому було відсутнє (мал. 1). Поява змін відбувається під час дії імпульсу-60 секунд. Діаметр світлової плями коливався від 1,25 до 4-х мм залежно від протяжності основи пухлини, її локалізації, близькості функціонально-важливих структур (макула і папіломакулярний пучок) і положення судин відносно поверхні пухлини. Кількість аплікацій наносили черепицеподібно, починаючи з периферії і просуваючись

до центру, на всю поверхню пухлини із захопленням здорових тканин на 1-2 мм. Час дії складав 60 секунд у безперервному режимі. Перед кожним сеансом ТТТ проводилося розширення зіниці ока мідріатиками, місцева анестезія триразовими інстиляціями 0,5% розчину алкаїну в кон'юнктивальну порожнину з інтервалом 2-3 хвилини. Після сеансів ТТТ проводили інстиляції нестероїдних протизапальних крапель по одній краплі п'ять раз на день впродовж одного тижня, також ін'єкції кортикостероїдів по 1,0 мл парабульбарно № 4 та перорально призначали нестероїдні протизапальні і сечогінні препарати 4 дні.

Контрольні огляди пацієнтів проводили з інтервалом 2-3 місяці. Огляди проводилися з інтервалом 2-3 місяці і, якщо у хворого були ознаки неповної або часткової регресії пухлини проводили повторні курси ТТТ, який складається з 4 сеансів до досягнення повного рубцювання пухлини. Мінімальна кількість курсів ТТТ була 2, максимальне – 9. Проаналізовано результат лікування хворих МХ малих розмірів методом ТТТ за розробленою нами методикою, залежно від початкових параметрів пухлини – вистояння в склоподібне тіло, протяжність (діаметр) основи і площа пухлини.

Результат лікування оцінювався по локальному контролю стану вогнища пухлини на очному дні як позитивний (повне або часткове рубцювання пухлини) і негативний (продовжене зростання пухлини). Локальний контроль здійснювався за допомогою офтальмоскопії очного дна, ультразвукового сканування, оптичної когерентної томографії і флюоресцентної ангіографії.

Терміни спостереження за хворими були від 12 до 180 місяців. На момент початку лікування ні у одного хворого не було виявлено метастазів.

Статистична обробка даних проведена з використанням програми "Statistica 9".

#### Результати

Встановлено, що позитивний результат лікування МХ стадії Т1 малих розмірів за розробленою методикою ТТТ отриманий у 81 (92,05%) пацієнта, негативний – у 7 (7,95%) пацієнтів. З 81 пацієнта з позитивним результатом лікування повне рубцювання пухлини досягнуте в 81,5%, часткове – в 18,5% випадків. Результати лікування залежно від початкових розмірів пухлини (вистояння в склоподібне тіло, протяжність (діаметр) основи, площа пухлини) представлені в табл. 1.

З даних, представлених в таблиці 1, видно, що середні значення початкових параметрів пухлини в обох досліджуваних групах статистично значимо не розрізнялися.

Незважаючи на це, в групі хворих з негативним результатом лікування середні значення початкових параметрів пухлини дещо перевищували показники групи з позитивним результатом (вистояння пухлини в склоподібне тіло було на 0,36 мм більше, мінімальний діаметр пухлини на 0,22 мм, максимальний діаметр – на 0,18 мм, а площа – на 1,48 мм<sup>2</sup>).

**Таблиця 1.** Результати лікування меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів за розробленою методикою ТТТ залежно від початкових розмірів пухлини (M(SD))

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

Примітка: n – кількість хворих, p – рівень значущості відмінностей

Таким чином, навіть серед пухлин малих розмірів збільшення параметрів пухлини може бути несприятливим прогностичним чинником, що перешкоджає досягненню хорошої клінічної ефективності.

Щоб понизити розкид даних і створити більш однорідні групи пацієнтів за початковими параметрами пухлини, ми, використовуючи метод автоматичного угруповання одночасно за чотирма параметрами – вистояння, мінімальна і максимальна протяжність пухлини і її площа – виділили два кластери пацієнтів. Перший кластер (група 1) склали пацієнти з більшими пухлинами, другий (група 2) – з меншими пухлинами (табл. 2).

Як випливає з даних таблиці 2, в групі 1 МХ була за усіма параметрами статистично значимо більше, ніж в групі 2. Вистояння пухлини перевищувало таке в групі 2 на 0,97 мм, мінімальна протяжність (діаметр) основи пухлини була на 3,07 мм, а максимальна – на 3,28 мм більше, площа пухлини – на 41,60 мм<sup>2</sup> більше, ніж в групі 2 (p=0,000).

Порівняння досягнутої ефективності лікування залежно від розміру пухлини в кластерних групах хворих МХ стадії Т1 малих розмірів представлено в табл. 3.

З приведених в таблиці 3 даних, видно, що позитивний результат лікування МХ стадії Т1 малих розмірів в обох групах хворих як з більшими, так і з меншими параметрами пухлини спостерігається частіше, ніж негативний. В той же час, як показало проведене дослідження, навіть при МХ стадії Т1 малих розмірів (товщина до 3 мм і протяжність основи до 12 мм) 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 мм<sup>2</sup> в 2,8 разів частіше можливо чекати негативний результат лікування.

За даними літератури, ефективність ТТТ МХ малих розмірів (вистояння 3,5 - 4,0 мм) коливається від 56 до 94% [1, 3, 5, 6, 8, 13, 16, 18].

**Таблиця 2.** Параметри пухлини (M (SD)) У хворих меланомою хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів в різних групах (кластерах)

Параметри пухлини	Групи (кластер) хворих		p
	Група 1 (n=60)	Група 2 (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 <sup>2</sup> )	66,59 (22,18)	24,99 (9,92)	0,00000

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

**Таблиця 3.** Порівняння результату лікування меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів за розробленою нами методикою ТТТ залежно від розмірів пухлини.

Групи хворих за розмірами пухлини	Результат лікування		χ <sup>2</sup>	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 відмінностей, χ<sup>2</sup> – Пірсона

Висока ефективність лікування (92,05%) МХ малих розмірів (вистояння до 3 мм і протяжність основи до 12 мм) за розробленою нами методикою ТТТ дозволяє рекомендувати її в якості монотерапії таких пухлин. Важливою є рання діагностика МХ, що можливо при оглядах офтальмологами пацієнтів з обов'язковим розширенням зіниць.

### Висновки

1. Розроблена методика транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів (вистояння до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) у вигляді щоденних сеансів 4 дні підряд дозволяє отримати ефективність лікування в 92,05% випадків.

2. Ефективність розробленої методики транспупілярної діод-лазерної (810 нм) термотерапії меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів (товщина до 3 мм, протяжність основи до 12 мм) складала 92,05%.

3. Ефективність лікування меланом хоріоїдеї стадії Т1 малих розмірів залежить від початкових параметрів пухлини – чим менше розмір пухлини (товщина менш 2 мм, протяжність основи менш 8 мм і

площа менш 66 мм<sup>2</sup>), тим вірогідніше отримати позитивний результат лікування у вигляді рубцювання пухлини в 81,5% випадків.

### Література

1. Булгакова Е. С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: автореф. дис. . канд. мед. наук / Е. С. Булгакова // М., 2005. – 26 с.
2. Бухтиярова Н. В. Транспупиллярная термотерапия в многокомпонентном органосохраняющем лечении меланом хориоидеи: автореф. дис. . канд. мед. наук / Н. В. Бухтиярова // – Челябинск, 2006. – 22 с.
3. Волков В. В. Лазерное лечение внутриглазной меланомы / В. В. Волков // Рус. мед. жур. – 2001. – Т.2, № 1. – С. 3-7.
4. Мазунин И. Ю. Новые методы лечения заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки с использованием субпороговой мощности диодного инфракрасного лазерного излучения / И. Ю. Мазунин // Вестн. офтальмологии. 2005. – № 1. – С. 49-53.
5. Яровой А. А. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия: возможности в лечении малых меланом хориоидеи / А. А. Яровой, Л. Ф. Линник, Д. А. Магарамов [и др.] // Клини. офтальмология. – 2004. – № 2. – С. 77-81.
6. Ушенина Л. А. Оптимизация лазерного лечения начальных стадий меланомы хориоидеи / Л. А. Ушенина // дис. На соискание ученой степени канд. мед. наук, специальность 14.00.08 – глазные болезни, Челябинск, 2008. – с. 114.
7. Currie Z. I. Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas / Z. I. Currie, I. G. Rennie, J. F. Talbot // Retina. – 2002. – Vol. 20, №6. – P. 620–626.
8. Damato B. Conservation of Eyes with Choroidal Melanoma by a Multimodality Approach to Treatment. An audit of 1632 Patients / B. Damato, K. Lecuona // Ophthalmology. - 2004. - Vol. 111, № 5. - P. 997-983.
9. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma / B. Damato // Clin Experiment Ophthalmol.- 2004. - Vol. 32, № 6. - P. 639-647.
10. De Potter P. Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroid melanoma / P. De Potter, L. Levecq // J. Fr Ophthalmology. – 2001. - Vol. 24, №9. - P. 937- 943.
11. De Potter P. Adjuvant Indocyanine Green in Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma / P. De Potter, J. Jamart // Ophthalmology. - 2003. - Vol. 110, №2. - P. 406-414.
12. De Potter P. Treatment of intraocular melanoma: new concepts. Article in French / P. De Potter // Bull Men Acad R Med Belg. - 2003. - Vol. 158, № 1-2. - P. 103- 111.
13. Development of Metastatic Disease after Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma / Collaborative Ocular Melanoma Study Group // Arch Ophthalmol.- 2005. - Vol. 123. - P. 1639 - 1643.
14. Journee-de Korver J. G. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy / J. G. Journee-de Korver, J. A. Oosterhuis, D. De Wolff-Rouendaal, H. Kemme // Brit. J. Ophthal. – 1997. – Vol. 81. – P. 234-239.
15. Kiratli H. Peripheral subretinal pigment accumulation following transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / H. Kiratli, S. Bilgic // Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2008. - Vol. 39, №1. - P. 60-62.
16. Shields C. L. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations / C. L. Shields, J. A. Shields, N. Peres [et al.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109, N 2. – P.225- 234.
17. Shields C. L. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions / C. L. Shields., J. A. Shields., H. Kiratli [et al.] // Ophthalmol. – 1995. – Vol. 102, N 9. – P. 1351 – 1361.
18. Shields C. L. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater // Arch. Ophthal. – 2000. – Vol. 118. – P. 1219 – 1228.
19. Shields. C. L. Clinical features of small choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 13, N 3. – P. 135 – 141.
20. Shields C. L. Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, N 4. – P. 581–590.

Поступила 21.05.2019

*Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

## Эффективность транспупиллярной диод-лазерной (810 нм) термотерапии по разработанной методике в лечении меланом хориоидеи стадии Т1 малых размеров

Цуканова И. В., Полякова С. И., Науменко В. А., Пасечникова Н. В.

ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины"; Одесса (Украина)

**Актуальность.** Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия (ТТТ) может быть методом выбора как монотерапия для лечения МХ малых размеров.

Нами была разработана методика проведения ТТТ в виде ежедневных сеансов 4 дня подряд (патент Украины на полезную модель № 102890 от. 25.11.2015 г., Бюл. № 22, «Способ лечения больных меланомой хориоидеи стадии Т1»), которая применяется нами в

лечении МХ стадии Т1 малых размеров (выстояние до 3 мм и протяженность основания до 12 мм) уже на протяжении 15 лет.

**Цель** - изучить эффективность транспупиллярной диод - лазерной (810 нм) термотерапии по разработанной методике в зависимости от начальных параметров опухоли.

**Материал и методы.** Изучена эффективность ТТТ по разработанной методике у 88 пациентов с МХ стадии Т1 малых размеров с выстоянием в стекловидное тело до 3 мм и протяженностью основания до 12 мм. Женщин было 63 (71,6%), мужчин – 25 (28,4%). Средний возраст пациентов – 55,9 (12,8) лет, минимальный возраст – 23, максимальный – 82 года. Правый глаз поражался у 46,6% (41 больных), левый – в 53,4% случаев (47 больных).

На момент начала лечения ни у одного пациента не было обнаружено метастазов. Локальный результат лечения оценивался по локальному контролю состояния очага на глазном дне как положительный (полное или частичное рубцевание опухоли) или отрицательный (отсутствие эффекта или продолженный рост опухоли).

**Результаты.** Положительный локальный результат лечения достигнут у 92,05% (81,5% пациентов – полное рубцевание, 18,5% частичное), отрицательный – у 7,95% пациентов.

Как показало проведенное исследование, даже при МХ стадии Т1 малых размеров (выстояние до 3 мм и протяженность основания до 12 мм) результат лечения

зависит от начальных параметров опухоли. При выстоянии опухоли более 2,18 мм, протяженности основания опухоли более 8,45 мм и площади опухоли более 66,6 мм<sup>2</sup> можно в 2,8 раза чаще ждать негативного результата лечения.

**Выводы.** Разработана методика транспупиллярной диод - лазерной (810 нм) термотерапии меланом хориоидеи стадии Т1 малых размеров (выстояние до 3 мм, протяженность основания до 12 мм) в виде ежедневных сеансов 4 дня подряд (патент Украины на полезную модель № 102890 от. 25.11.2015 г., Бюл. № 22, «Способ лечения больных меланомой хориоидеи стадии Т1»). Эффективность разработанной методики транспупиллярной диод - лазерной (810 нм) термотерапии меланом хориоидеи стадии Т1 малых размеров (выстояние до 3 мм, протяженность основания до 12 мм) составила 92,05%. Эффективность лечения меланом хориоидеи стадии Т1 малых размеров зависит от начальных параметров опухоли: чем меньше размер опухоли (выстояние менее 2 мм, протяженность основания менее 8 мм и площадь менее 66 мм<sup>2</sup>), тем вероятнее получить положительный результат лечения в виде рубцевания опухоли в 81,5% случаев.

**Ключевые слова:** меланома хориоидеи, транспупиллярная диод-лазерная термотерапия