

## Гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії

**Резюме.** *Актуальність.* Особливості мікроскопічної будови увеальних меланом при застосуванні різних органозберігаючих методів лікування значною мірою відображають механізми реалізації лікувального ефекту того чи іншого фізичного фактора. **Мета:** вивчити гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної транспупілярної термотерапії (ТТТ). **Матеріали та методи.** Гістоморфологічні зміни вивчалися на 4 енуклеюваних очних яблуках, які були вражені меланою хоріоїдеї, що не підлягала органозберігаючому лікуванню. Сеанси ТТТ проводились перед енуклеацією: одному хворому — 1 сеанс, одному — 2 сеанси щоденно, одному — 3 сеанси й одному — 4 сеанси щоденно. ТТТ проводилась на офтальмокоагуляторі Iridis Quantel medical (Франція) у безперервному режимі опромінення з використанням довжини хвилі 810 нм із поступовим підвищенням потужності дії від 200 до 1800 мВт. Енуклеація очного яблука проводилась на наступний день після ТТТ. Гістоморфологічні об'єкти фіксували, заливали в парафін. Гістологічні препарати фарбували гематоксилін-еозином. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Jenamed 2. **Результати.** Через 24 години після одного сеансу ТТТ в пухлині виявляються лише обмежені поля набряку її паренхіми, дифузно розподілені пухлинні клітини в стані вакуольної дегенерації, поля набряклих декомплексованих меланомних клітин, часткова облітерація дрібних і тромбоз крупних кровоносних судин, їх некроз, що більш виражено при інтенсивній пігментації пухлини. Після двох-чотирьох сеансів дії виявляється запальна інфільтрація пухлинної паренхіми, особливо навколо уражених кровоносних судин, а також внутрішніх шарів склери й увеального тракту. В інфільтраті переважають лімфоцити й плазматичні клітини. Явища запальної інфільтрації зростають із збільшенням кількості сеансів лікувальної дії. **Висновки.** Проведені гістоморфологічні дослідження увеальної меланоми після діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії показали, що в паренхімі пухлини виникають балоноклітинна дегенерація, сухий і вологий некроз, які супроводжуються деструктивними змінами стінок кровоносних судин і їх тромбозом, особливо в інтенсивно пігментованих новоутвореннях. Виявлені гістоморфологічні зміни в пухлині з'являються вже після першого сеансу транспупілярної термотерапії й набувають максимуму після четвертого сеансу дії, що є підставою для розробки нової методики проведення транспупілярної термотерапії: чотири сеанси дії щоденно на один курс лікування.

**Ключові слова:** увеальна меланома; транспупілярна термотерапія; гістоморфологічні дослідження

### Вступ

Особливості мікроскопічної будови увеальних меланом при застосуванні різних органозберігаючих методів лікування значною мірою відображають механізми реалізації лікувального ефекту того чи іншого фізичного фактора.

Транспупілярна термотерапія використовується для лікування увеальних меланом із 90-х років минулого століття як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з брахітерапією [1, 2, 4–11, 13, 16–18 та ін.]. Метод дозволяє зберегти високі функціональні можливості ока, особливо при юкстапапілярній і центральній локалі-

зації пухлини, і має достатньо високу ефективність — 82–93 % [2, 4, 6, 11, 14, 17–19].

Використання для транспупілярної термотерапії діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм було обґрунтовано низьким рівнем абсорбції середовищами ока, який становить 3–5 %, що знижує ризик розвитку таких ускладнень, як помутніння рогівки, кришталика, скловидного тіла, а також глибиною проникнення в тканини меланоми. Встановлено, що глибина клітинного некрозу в тканині меланоми становить від 1,3 до 4,7 мм і має пряму кореляцію зі збільшенням температури дії від 45 до 60 °С і експозицією від 1 до 10 хвилин. Це було підставою для використання даного методу як монотерапії при увеальній меланомі малих розмірів із проміненцією в скловидне тіло не більше від 4,7 мм [13, 19, 20].

Методика лікування полягає в проведенні одного сеансу діод-лазерної (810 нм) дії в безперервному режимі впродовж 60–90 секунд. Як правило, діаметр світлової плями становить 1–3 мм, потужність дії — 200–1200 мВт, кількість аплікацій залежить від площі пухлини. Дія на пухлину відбувається в коагуляційному режимі, і її результатом є досягнення білувато-сірого кольору пухлини [1, 2, 4–12, 15–19].

**Мета дослідження:** вивчити гістоморфологічні зміни увеальних меланом після одного, двох, трьох і чотирьох сеансів щоденної транспупілярної термотерапії.

## Матеріали та методи

Гістоморфологічні зміни вивчалися на 4 енуклеюваних очних яблуках з меланомою хоріоїдеї, що не підлягала органозберігаючому лікуванню. У двох хворих показанням для енуклеації був великий розмір пухлини (вистояння пухлини в скловидне тіло становило 11,9 і 7,9 мм, протяжність основи — 17,3 і 15,1 мм), а у двох — парапапілярна локалізація пухлини (вистояння пухлини в скловидне тіло становило 4,6 і 3,7 мм, протяжність основи — 8,0 і 16,5 мм). Серед пацієнтів було три жінки віком 55, 70 і 75 років з ураженням лівого ока і один чоловік 59 років з ураженням правого ока.

Сеанси транспупілярної термотерапії проводились перед енуклеацією: одному хворому — 1 сеанс, одному — 2 сеанси щоденно, одному — 3 сеанси й одному — 4 сеанси щоденно. Транспупілярна термотерапія проводилась на офтальмокоагуляторі Iridis Quantel medical (Франція) у безперервному режимі опромінення з використанням довжини хвилі 810 нм із поступовим підвищенням потужності дії від 200 до 1800 мВт. Режим потужності опромінення підбирався індивідуально так, щоб після закінчення дії імпульсу не було видимих змін або з'явилось легке (у вигляді димки) збліднення на поверхні пухлини, а больові відчуття в пацієнта при цьому були відсутні. Діаметр лазерної плями коливався від 1,25 до 4 мм, експозиція дії — 1 хвилина, кількість аплікацій залежала від розмірів протяжності пухлини.

Методика проведення дослідження відповідає Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Необхідність проведення транспупіляр-

ної термотерапії перед енуклеацією очного яблука роз'яснювалась хворому, і він давав письмову згоду на її проведення.

Енуклеація очного яблука виконувалась на наступний день після термотерапії. Гістоморфологічні об'єкти фіксували, заливали в парафін. Гістологічні препарати фарбували гематоксилін-еозином. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Jenamed 2.

## Результати та обговорення

За даними патоморфологічного висновку, серед видалених пухлин були різні клітинні типи меланоми: змішаний тип — у двох хворих, епітеліоїдна меланома — у одного, веретенноклітинна — в одного хворого.

Проведені гістоморфологічні дослідження показали, що через 24 години після одного сеансу транспупілярної термотерапії в пухлині виявляються лише обмежені поля набряку її паренхіми, дифузно розподілені пухлинні клітини в стані вакуольної дегенерації (ВД) (рис. 1). Ділянки дегенерації виглядають як широкі смуги тканини або осередки, що складаються з крупних клітин овальної й полігональної форми з пінистою цитоплазмою. На решті протяжності пухлини виявляються поля набряклих декомплексованих меланомних клітин, часткова облітерація дрібних і тромбоз крупних кровоносних судин, їх некроз. Іноді зустрічаються крововиливи в паренхіму пухлини (рис. 2).

Після проведення двох-чотирьох сеансів дії виявляється запальна інфільтрація пухлинної паренхіми, особливо навколо уражених кровоносних судин, а також внутрішніх шарів склери й увеального тракту. В інфільтраті переважають лімфоцити й плазматичні клітини (рис. 3). Явища запальної інфільтрації зростають при збільшенні кількості сеансів лікувальної дії.

Виявлена лімфатично-плазматична інфільтрація в тканині меланоми після транспупілярної термотерапії свідчить про те, що пухлина реагує на проведення дії локальною імунною відповіддю, яка залежно від її вираженості може свідчити про злоякісність і визначати життєвий прогноз для пацієнта. За даними літератури, лімфоїдна інфільтрація пухлини найбільш виражена в меланомах із більшим ступенем злоякісності, при інвазії склери й м'яких тканин орбіти [3]. У нашому дослідженні такі зміни були найбільш виражені в пухлині епітеліоїдного клітинного типу, що підтверджує існуючі дані.

Необхідно зазначити, що якісний характер морфологічних змін залежно від кількості сеансів транспупілярної термотерапії не змінюється. Виявляється тотальний набряк паренхіми пухлини, до того ж на віддалі від кровоносних судин — вакуольна дегенерація пухлинних клітин, фокальний волюгій і сухий некроз паренхіми. У деяких випадках виявляються утворення великих псевдокіст, що наповнені серозною вологою (рис. 4).

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



Звертає на себе увагу той факт, що більш виражені деструктивні зміни виявляються при інтенсивній пігментації пухлини. Уже при двох сеансах дії виявляються ділянки тотального некрозу пухлинної паренхіми з накопиченням інтенсивно пігментованих меланофагів (рис. 5, 6). При цьому можливо виявити морфологічні ознаки замісної регенерації ушкоджених ділянок, що характеризуються наявністю периваскулярного накопичення макрофагів, які мають у своїй цитоплазмі різну кількість меланомних клітин, зерен меланіну, фокального накопичення фібробластів і появи ділянок фібрилогенезу, що виділились при розпаді. Явища фі-

брозу поширюються на прилеглі до пухлини ділянки судинної оболонки.

Встановлено, що для транспупілярної термотерапії характерна поява запальної інфільтрації пухлинної паренхіми вже в перший день після дії й збереження її в пухлині під час усього періоду проведення лікування.

Треба відзначити, що тромбоемболічні зміни в судинах, які приводять до девіталізації пухлини, набувають свого максимуму після четвертого сеансу дії. Це стало підставою для розробки нової методики проведення транспупілярної термотерапії не менше від чо-

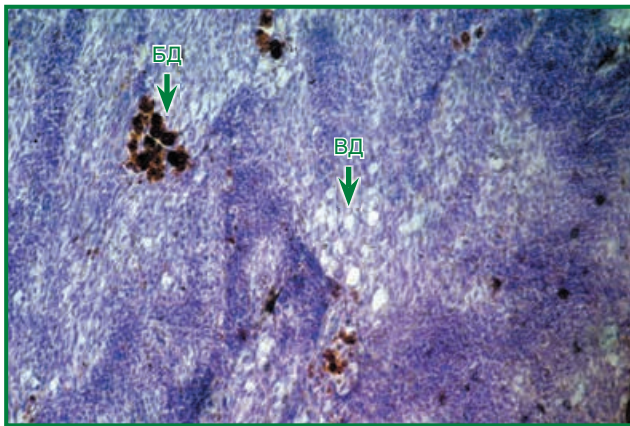


Рисунок 1

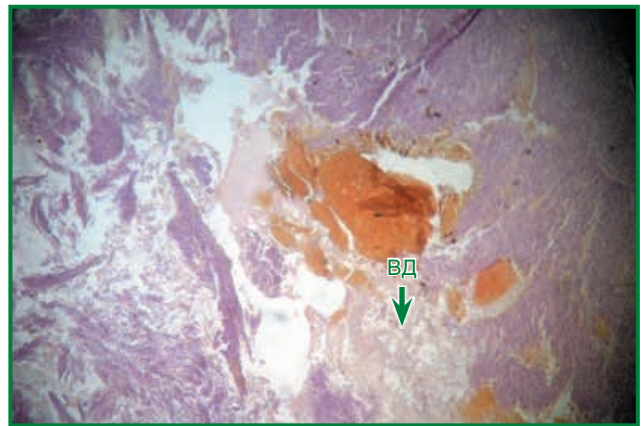


Рисунок 2

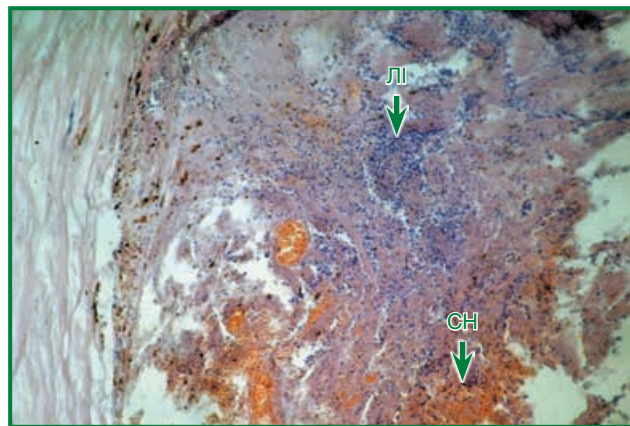


Рисунок 3

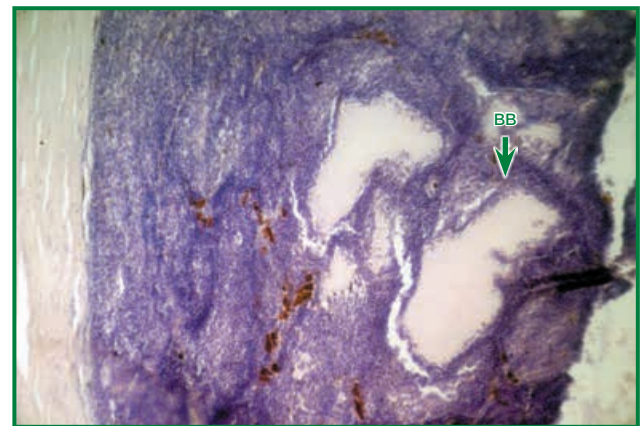


Рисунок 4

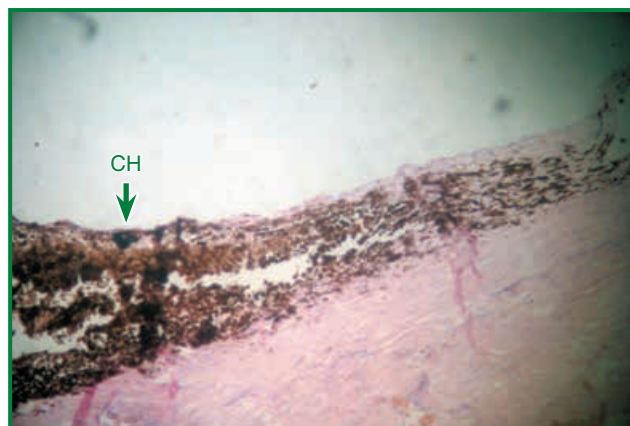


Рисунок 5

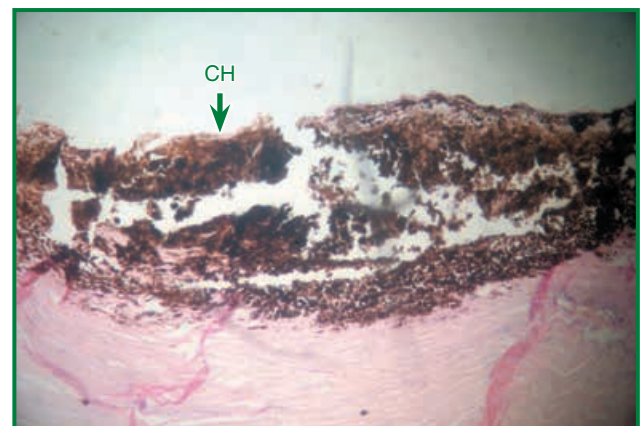


Рисунок 6

тирьох днів поспіль (патент України на корисну модель № 102890 від 25.11.2015).

## Висновки

Проведені гістоморфологічні дослідження увеальної меланоми після діод-лазерної (810 нм) транспупілярної термотерапії показали, що в паренхімі пухлини виникають балонклетинна дегенерація, сухий і вологий некроз, які супроводжуються деструктивними змінами стінок кровоносних судин і їх тромбозом, особливо в інтенсивно пігментованих новоутвореннях. Виявлені гістоморфологічні зміни в пухлині з'являються вже після першого сеансу транспупілярної термотерапії й набувають максимуму після четвертого сеансу дії, що стало підставою для розробки нової методики проведення транспупілярної термотерапії: чотири сеанси дії щоденно на один курс лікування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Бровкина А.Ф. *Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы* / А.Ф. Бровкина // *Вестн. офтальмологии*. — 2006. — № 1. — С. 13-15.
2. Булгакова Е.И. *Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.08 «Глазные болезни»* / Е.И. Булгакова. — М., 2005. — 26 с.
3. Вит В.В. *Опухолевая патология органа зрения [монография]: в 2 томах. Т. 1* / В.В. Вит. — Одесса: Астропринт, 2009. — 616 с.
4. *Транспупиллярная лазерная термотерапия опухолей хориоидеи* / Л.Ф. Линник, Д.А. Магарамов, А.А. Яровой, Т.С. Семикова // *Седьмой съезд офтальмологов России*. — М., 2000. — С. 114.
5. Линник Л.Ф. *Сравнительная оценка методов брахитерапии и диод-лазерной транспупиллярной термотерапии при лечении меланом хориоидеи малых размеров* / Л.Ф. Линник, А.А. Яровой, Д.А. Магарамов // *Офтальмохирургия*. — 2004. — № 2. — С. 64-70.
6. Яровой А.А. *Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия: возможности в лечении малых меланом хориоидеи* / А.А. Яровой, Л.Ф. Линник, Д.А. Магарамов [и др.] // *Клин. офтальмология*. — 2004. — № 2. — С. 77-81.
7. Ушенина Л.А. *Оптимизация лазерного лечения начальных стадий меланомы хориоидеи: дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.08 «Глазные болезни»* / Л.А. Ушенина. — Челябинск, 2008. — 114 с.
8. Bourla D.H. *Treatment Considerations for Primary Uveal Melanoma with Choroidal Metastasis to the Fellow Eye* / D.H. Bourla, T.A. Young // *Seminars in Ophthalmology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 175-177.
9. *Choroidal Vascular Changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas* / E. Midena, E. Pilotto, V. de Belvis [et al.] // *Ophthalmology*. — 2003. — Vol. 110. — P. 2216-2222.
10. Forte R. *Transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas* / R. Forte, G. Cennamo // *J. Fr. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 31, № 3. — P. 279-281.
11. Godfrey D.G. *Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma* / D.G. Godfrey, R.G. Waldron // *Am. J. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 128, № 1. — P. 88-93.
12. Journee-de Korver J.G. *Thermotherapy in the management of choroidal melanoma* / J.G. Journee-de Korver, J.E. Keunen // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2002. — Vol. 21, № 3. — P. 303-317.
13. Langmann G. *Diode Laser Thermotherapy in Uveal Melanomas* / G. Langmann, K. Milliner, J. Faulborn // *Abstract. International Symposium on Ocular Tumors, Jerusalem, April 6-10, 1997*.
14. Oosterhuis J.A. *Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma* / J.A. Oosterhuis, J.G. Journee-de Korver, J.E. Keunen // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116, № 2. — P. 157-162.
15. *Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations* / C.L. Shields, J.A. Shields, N. Peres [et al.] // *Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 109, № 2. — P. 225-234.
16. *Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma: results in 25 patients* / V. Primavera, V. Russo, C. Laculli, N. Delle Noci // *Xth International congress of ocular oncology: Final programme and abstract book*. — Amsterdam, the Netherlands, 2001. — P. 292.
17. Shields C.L. *Clinical features of small choroidal melanoma* / C.L. Shields, J.A. Shields // *Curr. Opin. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 13, № 3. — P. 135-141.
18. *Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complication in 270 consecutive patients* / C.L. Shields, J. Cater, J. Shields, A. Chao // *Arch. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 120. — P. 933-940.
19. *Enucleation following transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma: clinicopathologic correlations* / A.D. Singh, R.C. Eagle, C.L. Shields, J.A. Shields // *Arch. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 121. — P. 397-400.
20. *Transpupillary diode laser hyperthermia histopathology findings of eyes with melanoma and first clinical results* / G. Langmann, R. Kleinert, J. Faulbom [et al.] // *Abstract. Retinologische Gesellschaft*. — Mtinchen, June, 1996.

Отримано 09.04.2019 ■

Вит В.В., Полякова С.И., Цуканова И.В.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

### Гистоморфологические изменения увеальных меланом после одного, двух, трех и четырех сеансов ежедневной диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии

**Резюме. Актуальность.** Особенности микроскопического строения увеальных меланом при применении различных органосохраняющих методов лечения в значительной степени отражают механизмы реализации лечебного эффекта того или иного физического фактора. **Цель:** изучить гисто-

морфологические изменения увеальных меланом после одного, двух, трех и четырех сеансов ежедневной транспупиллярной термотерапии (ТТТ). **Материалы и методы.** Гистоморфологические изменения изучались на 4 энуклеированных глазных яблоках, которые были поражены ме-



ланомой хориоидеи, не подлежащей органосохраняющему лечению. Сеансы ТТТ проводились перед энуклеацией: одному больному — 1 сеанс, одному — 2 сеанса ежедневно, одному — 3 сеанса и одному — 4 сеанса ежедневно. ТТТ проводилась на офтальмокоагуляторе Iridis Quantel medical (Франция) в непрерывном режиме облучения с использованием длины волны 810 нм с постепенным повышением мощности действия от 200 до 1800 мВт. Энуклеация глазного яблока проводилась на следующий день после ТТТ. Гистоморфологические объекты фиксировали, заливали в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином. Исследования проводились с помощью микроскопа Jenamed 2. **Результаты.** Через 24 часа после одного сеанса ТТТ в опухоли определяются лишь ограниченные поля отека ее паренхимы, диффузно распределенные опухолевые клетки в состоянии вакуольной дегенерации, поля набухших декомплексированных меланомных клеток, частичная облитерация мелких и тромбоз крупных кровеносных сосудов, их некроз, которые более выражены при интенсивной пигментации опухоли. После двух-четырех сеансов действия определяется воспалительная инфильтра-

ция опухолевой паренхимы, особенно вокруг пораженных кровеносных сосудов, а также внутренних слоев склеры и увеального тракта. В инфильтрате преобладают лимфоциты и плазматические клетки. Явления воспалительной инфильтрации возрастают с увеличением количества сеансов лечебного воздействия. **Выводы.** Проведенные гистоморфологические исследования увеальной меланомы после диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии показали, что в паренхиме опухоли возникают балонноклеточная дегенерация, сухой и влажный некроз, сопровождающиеся деструктивными изменениями стенок кровеносных сосудов и их тромбозом, особенно в интенсивно пигментированных новообразованиях. Обнаруженные гистоморфологические изменения в опухоли появляются уже после первого сеанса транспупиллярной термотерапии и достигают максимума после четвертого сеанса действия, что является основанием для разработки новой методики проведения транспупиллярной термотерапии: четыре сеанса действия ежедневно на один курс лечения.

**Ключевые слова:** увеальная меланома; транспупиллярная термотерапия; гистоморфологические исследования

V.V. Vit, S.I. Polyakova, I.V. Tsukanova

State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

#### Histomorphological changes in uveal melanoma after one, two, three and four daily sessions of transpupillary thermotherapy with diode laser (810 nm)

**Abstract. Background.** The structural features of microscopic changes of uveal melanomas after using various conservative methods of treatment largely reflect the mechanisms of the therapeutic effect of one or another physical factor. The purpose was to study the histomorphological changes of uveal melanomas after one, two, three and four sessions of daily transpupillary thermotherapy (TTT). **Material and methods.** Histomorphological changes were studied on 4 enucleated eyes with choroidal melanoma, which could not be treated conservatively. TTT sessions were held before enucleation: one patient — 1 session, one — 2 sessions daily, one — 3 sessions and one person — 4 sessions daily. TTT was performed on Quantel Medical Iridis ophthalmic retinal laser (France) in a continuous mode of irradiation using a wavelength of 810 nm with a gradual increase in power from 200 to 1,800 mW. Enucleation of the eye was carried out the day after TTT. Histomorphological objects were fixed, embedded in paraffin wax. Histological preparations were stained by hematoxylin-eosin. Studies were performed using Jenamed 2 microscope. **Results.** Twenty-four hours after one session of TTT, only limited areas of parenchymal swelling, diffusely distributed tumor cells with vacuole degeneration, fields of accumulated disintegrated melanoma cells,

partial obliteration of small and thrombosis of large blood vessels and their necrosis, which are more pronounced with intensive pigmentation of the tumor, were found in it. After two-four sessions of TTT, the inflammatory infiltration of the tumor parenchyma is detected, especially around the affected blood vessels, as well as the inner layers of the sclera and the uveal tract. The lymphocytes and plasmatic cells were dominated in the infiltrate. The manifestations of inflammatory infiltration increase as the number of sessions of therapeutic action increases. **Conclusions.** Conducted histomorphological study of uveal melanoma after transpupillary thermotherapy with diode laser (810 nm) showed that in the tumor parenchyma, the ballooning degeneration, wet and dry necrosis occur, they are accompanied by destructive changes of the blood vessels walls and their thrombosis, especially in intensively pigmented tumors. Revealed histomorphological changes in tumors appear after the first session of transpupillary thermotherapy and become maximal after the fourth session that is the basis for the development of new methods of conducting transpupillary therapy — four daily sessions per one course of treatment.

**Keywords:** uveal melanoma; transpupillary thermotherapy; histomorphological study