

Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Шацких А.В.,  
Каплан М.А., Бродский Р.А., Бандурко Л.Н.

\*Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии»,

\*\*ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва,

\*\*ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОДИТАЗИН» НА СТРУКТУРУ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

Авторами проведено морфологическое изучение фотодинамического воздействия с производным хлорина еб на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека.

### Актуальность

Меланома хориоидеи (сосудистой оболочки глаза) (МХ) является наиболее часто встречающимся внутриглазным новообразованием, составляя до 80% от общего их числа. Распространенность МХ оценивается в 6-8 случаях на 1 млн. населения и имеет устойчивую тенденцию к росту [2].

Одним из перспективных методов органосохранного лечения МХ в настоящее время рассматривается метод фотодинамической терапии (ФДТ). В последние годы опубликованы результаты пилотных исследований отдельных авторов, свидетельствующих о положительном клиническом эффекте транспупиллярной ФДТ с различными фотосенсибилизаторами (ФС) (вертепорфин, фотосенс, фотолон, фотодитазин) в лечении амеланотических меланом, а также хориоидальных метастазов [1, 3, 5-7]. Следует отметить, что исследования проводились при опухолях малых размеров и базировались на небольшом клиническом материале [1, 5-7].

Таким образом, до настоящего времени не определены реальные возможности и, соответственно, не выработаны четкие показания к применению данного метода в качестве варианта самостоятельной терапии при хориоидальных меланоматических средних и больших размеров.

**Целью** настоящего исследования явилось морфологическое изучение фотодинамического воздействия с производным хлорина еб на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека.

### Материалы и методы

Исследование проводилось у пациента К. (58 лет) с меланомой хориоидеи большого размера (высота проминенции опухоли – 8,1 мм, диаметр основания – от 17 до 20 мм), подлежащей энуклеации. Новообразование локализовалось во внутреннем сегменте глазного яблока, распространяясь от ДЗН к периферии, практически до зубчатой линии, и характеризовалось наличием нескольких опухолевых узлов. Офтальмоскопически отмечалась неоднородная пигментация опухоли: от практически «черного» цвета в перипапиллярной области до серовато-коричневого на остальном протяжении.

По данным серошкального В-сканирования, образование носило гиперэхогенный характер, с четкими неровными контурами. На периферии в нижних отделах определялась вторичная экссудативная отслойка сетчатки. При исследовании в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) определялся гиперваскулярный тип строения опухоли с наличием интенсивного как артериального, так и венозного кровотока, индекс резистентности значительно снижен (RI – 0,5-0,55).

Вышеуказанные размеры новообразования не позволяли провести органосохранное лечение.

С целью профилактики метастазирования меланомы хориоидеи большого размера в качестве предварительного этапа (за 5 суток) до энуклеации была проведена транспупиллярная ФДТ с ФС хлоринового ряда.

*Методика транспупиллярной ФДТ меланом хориоидеи.*

В качестве ФС применялся препарат хлоринового ряда – «Фотодитазин» (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина еб), производства ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) (регистрационное удостоверение №ЛС – 001246 от 10.02.2006).

ФС вводился внутривенно капельно, после предварительного разведения в физиологическом растворе, в общей дозе 0,8 мг/кг веса. Рассчитанную дозу «Фотодитазина» вводили дробно: за 2 часа (70% дозы ФС с продолжительностью инфузии 20 минут) и за 15 минут (30% дозы) до проведения сеанса ФДТ. Продолжительность второй инфузии составляла 10 минут.

Сразу после окончания введения препарата проводили транспупиллярное лазерное облучение МХ, которое выполнялось под эпibuльбарной инстилляционной анестезией с использованием контактной роговичной линзы «Mainster PRL 165 LASER LENS» (Ocular instruments, США) в условиях максимального медикаментозного мидриаза.

ФДТ проводилась на отечественной лазерной установке «АЛОД-01»-«Алком» (длина волны –  $662 \pm 2$  нм в непрерывном режиме), оснащенной приставкой для транспупиллярной фотодинамической терапии (ПФК-«АЛОД»-02«Алком») («Алком Медика», С-Пб, Россия), адаптированной на модифицированную щелевую лампу «Takagi SM-2N» (Япония).

Опухоль облучали последовательно, полями диаметром 6 мм, концентрично по направлению от периферии к центру новообразования, с перекрытием соседних полей на 10-15% площади. Сначала проводили облучение периферии опухоли с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от видимой границы опухоли (с расчетной плотностью энергии 50 Дж/см<sup>2</sup> на одно поле), а затем поверхности опухоли с увеличением плотности энергии до 100 Дж/см<sup>2</sup>. Общее количество полей облучения составило 20 полей.

На следующие сутки после ФДТ отмечали резкое, но достаточно равномерное

«побеление» сетчатки над опухолью с фрагментацией ретинальных сосудов, а также увеличение площади и высоты вторичной экссудативной отслойки. По данным серошкального В-сканирования, на вторые сутки после ФДТ определяется снижение эхогенности новообразования, неоднородность эхоструктуры, а также «обеднение» сосудистого рисунка опухоли при исследовании в режиме ЦДК.

На пятые сутки после ФДТ была произведена энуклеация левого глазного яблока по общепринятой методике. Энуклеированный глаз с меланомой хориоидеи направлен на гистологическое исследование.

### **Результаты гистологического исследования**

Энуклеированное глазное яблоко фиксировали в растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, затем выполняли серии гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином. Так как облучение проводили транспупиллярно, на срезе поверхность опухоли условно рассматривалась как поперечная ходу лазерного излучения.

На серии срезов глазного яблока в задне-боковом отделе определяется опухоль грибовидной формы, исходящая из хориоидеи, неравномерно пигментированная по периферии. Большая часть опухоли подвержена некротическим изменениям и явлениям лучевого патоморфоза (рис. 1). Отмечено значительное количество эктазированных полнокровных новообразованных сосудов опухоли, что характеризует ее активный ангиогенез. Морфологически неповрежденные клетки опухоли находятся вблизи крупных синусоидных сосудов. Клеточный состав сохранный опухоли разнообразен. Представлен как веретеновидными меланоцитами тип В (с базофильным ядром, содержащим рыхлый хроматин и несколько ядрышек), так и эпителиоидными (со светлым бобовидным ядром и одним центрированным с четкими контурами ядрышком), с небольшим преобладанием после-

дних (рис. 2). В очагах некроза наблюдаются клетки-тени опухоли, подверженные облучению, а также детрит, состоящий из элементов некротизированной стромы, гранул пигмента, клеток макрофагального ряда и форменных элементов крови. На границе сохранной опухоли и некротических участков, располагаются клетки, наиболее подверженные лучевому патоморфозу (рис. 3). Эти клетки уменьшены в размерах, неправильной формы со сжатыми гиперхромными ядрами, в цитоплазме сохраняются накопившиеся глыбки пигмента. Процесс некроза опухоли сопровождается реактивным воспалением сосудистой оболочки, выражающимся в лимфоцитарной инфильтрации стромы хориоидеи, преимущественно периваскулярно. В основании опухоль инфильтрирует только внутренние слои склеры, прорастания по эмиссариям на имеющихся срезах не обнаружено. Прилежащая сетчатка атрофична, морфологически афункциональна.

#### **Патогистологический диагноз**

Меланома хориоидеи (состояние после фотодинамической терапии), неравномерно пигментированная, смешанная (преимущественно эпителиоидноклеточная), с умеренным полиморфизмом ядер и клеток, инфильтрирующая внутренние слои склеры, с обширными очагами некроза (более 80%), часть сохранившихся клеток с явлениями лучевого патоморфоза.

#### **Обсуждение**

Общеизвестно, что рост опухоли, как правило, обусловлен развитием ее сосудистой сети, которая в данном случае просматривалась в основном по периферии опухоли в виде расширенных и полнокровных сосудов с преобладанием их числа у ее основания, что связано с локализацией ее в собственно сосудистой оболочке глазного яблока. Исползованный режим ФДТ вызвал субтотальный лучевой коагуляционный некроз паренхимы меланомы. Особенностью некротических изменений в данной опухоли можно рассматривать слабо развивающийся распад разрушенной в результате

облучения паренхимы, микронекрозы которой элиминируются макрофагальными клетками. Другой особенностью является наличие на пути наибольшего облучения опухоли участка относительно сохранной паренхимы с патоморфозом клеток. Возможное объяснение этому – наличие в паренхиме меланомы межклеточных щелей, связанных с сосудами и имитирующих их. Эти щели имеют уплотненные стенки, образованные клетками меланомы, внутри них циркулируют эритроциты. Отсутствие типичных сосудов в этой области и, следовательно, отсутствие ФС, накапливающегося в эндотелии, может быть причиной резистентности данной опухоли в ее центральной части. Сохранение небольших фрагментов опухоли в месте наибольшего развития сосудов (у склеры, в области сосудистой оболочки), где теоретически некроз должен преобладать в связи с большим развитием сосудов, накапливающих ФС, позволяет предположить, что энергия излучения в этом месте слишком снижена, чтобы вызвать быстрый некроз расположенной здесь опухоли. Но, учитывая, что сосуды в области сохраненных фрагментов очень изменены, с признаками значительного нарушения гемодинамики (расширение, краевое стояние плазмы и эритроцитов, появление эритроцитарных и эритроцитарнолейкоцитарных тромбов) (рис. 4), а многие опухолевые клетки имеют признаки патоморфоза, не исключено, что некроз паренхимы опухоли мог в дальнейшем прогрессировать и охватить сохранившиеся фрагменты.

#### **Заключение**

В результате проведенных нами исследований, установлена возможность достижения субтотального некроза (80%) хориоидальной меланомы большого размера в результате траспупиллярной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда («Фотодитазин»).

Полученные данные могут являться морфологическим обоснованием для использования ФДТ с производным хлорина еб как самостоятельного метода органосохранного лечения хориоидальных меланом средних и больших размеров.

**Список использованной литературы:**

1. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с производными хлорина еб в лечении малых хориоидальных меланом // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – Т. 7. – №3. – С. 33-40.
2. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. – М., Медицина, 2002. – С. 268-293.
3. Лихванцева В.Г., Будзинская М.В., Шевчик С.А. и др. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора Фотосенс в офтальмоонкологии // РБЖ. – 2005. – Т. 2. – №4. С. 39-40.
4. Тахчиди Х.П., Белый Ю.А., Терещенко А.В. и др. Фотодинамическая терапия в офтальмологии (обзор) // Офтальмохирургия. – 2005. – №1. – С. 45-51.
5. Barbazetto I.A., Lee T.C., Rollins I.S. et al. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy // Am J Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – No. 6. – P. 898-899.
6. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E. et al. PDT of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101. – No. 1. – P. 89-99.
7. Soucek P., Chichelkova I. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma (A controlled case) // Neuro-Endocrinol. Lett. – 2006. – Vol. 25. – №1-2. – P. -145-148.

Иллюстрации на стр. 189