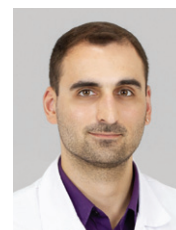


# Гибридная фотодинамическая терапия как компонент комбинированного лечения увеальной меланомы (предварительные результаты)

Э.В. Бойко<sup>1,2,3</sup>Е.В. Самкович<sup>1</sup>И.Е. Панова<sup>1,2,3</sup>Е.М. Свистунова<sup>1</sup>А.А. Иванов<sup>4</sup>А.А. Быховский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Ярослава Гашена, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Нирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО «Алком Медина»  
ул. Кузнецовская, 11А, помещ. 32Н, офис 1, Санкт-Петербург,  
вн. тер. г. муниципальный округ Новоизмайловское, 196128, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2024;21(4):755–763**

**Цель:** разработать методику гибридной фотодинамической терапии (ФДТ) и представить ее предварительные результаты в комбинированном органосохранном лечении увеальной меланомы (УМ). **Пациенты и методы.** 4 пациента с УМ (Т2аНОМО — 2 пациента, Т3аНОМО — 2 пациента) пролечены методом гибридной ФДТ с последующим проведением брахитерапии (БТ) Ru-106 + Rh-106. Исходная проминенция УМ варьировала от 7 до 8,6 мм ( $7,92 \pm 0,67$  мм), диаметр основания опухоли — от 10,3 до 14 мм ( $12,10 \pm 1,89$  мм). ФДТ проводили с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда в расчете 1,0 мг/кг веса по новой гибридной технологии, которая заключается в транспупиллярном и транссклеральном воздействии на опухоль в ходе одной лечебной сессии. БТ Ru-106 + Rh-106 проводили по стандартной методике, сроком до 1 месяца после ФДТ. **Результаты.** Применение комбинированного подхода способствовало быстрым темпам регресса опухоли на ранних сроках динамического наблюдения и достижению полного регресса на сроке 12 месяцев в двух случаях при исходно «больших» размерах УМ. Снижение признаков внутриопухолевой васкуляризации УМ отмечали с первого месяца наблюдения, данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода. **Выводы.** Представленные предварительные результаты применения гибридной ФДТ в комбинированном лечении УМ расширяют возможности органосохранного лечения опухолей больших размеров за счет прямого цитотоксического и антиангиогенного эффектов на опухолевый субстрат, а также потенцирования действия лучевой терапии.

**Ключевые слова:** увеальная меланома, меланома хориоидеи, фотодинамическая терапия, офтальмоонкология, гибридная фотодинамическая терапия, лазеры в офтальмологии, брахитерапия

**Для цитирования:** Бойко Э.В., Самкович Е.В., Панова И.Е., Свистунова Е.М., Иванов А.А., Быховский А.А. Гибридная фотодинамическая терапия как компонент комбинированного лечения увеальной меланомы (предварительные результаты). *Офтальмология*. 2024;21(4):755–763. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-755-763>

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Благодарности:** исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>



# Hybrid Photodynamic Therapy as a Component of Combined Treatment of Uveal Melanoma (Preliminary Results)

E.V. Boiko<sup>1,2,3</sup>, E.V. Samkovich<sup>1</sup>, I.E. Panova<sup>1,2,3</sup>, E.M. Svistunova<sup>1</sup>, A.A. Ivanov<sup>4</sup>, A.A. Bikhovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Yaroslav Gashek str., 21, Saint Petersburg, 192283, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University  
Universitetskaya emb. 7–9, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>4</sup> ALKOM MEDIKA  
Kuznetsovskaya str., 11, bld. A, premises. 32H, office 1, St. Petersburg,  
Novoizmaylovskoye municipality, 196128, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(4):755–763

**Objective.** To develop a technique of hybrid photodynamic therapy (PDT) and present its preliminary results in combined organ-preserving treatment of uveal melanoma (UM). **Materials and methods.** 4 patients with UM (T2aNOMO — 2 patients, T3aNOMO — 2 patients) were treated by hybrid PDT followed by Ru-106 + Rh-106 brachytherapy (BT). The initial UM prominence ranged from 7 to 8.6 mm ( $7.92 \pm 0.67$  mm), and the tumor base diameter ranged from 10.3 to 14 mm ( $12.10 \pm 1.89$  mm). PDT was performed using a chlorine photosensitizer at a rate of 1.0 mg/kg weight using a new hybrid technology, which consists of transpupillary and transscleral exposure to the tumor in one treatment session. Ru-106 + Rh-106 BT was performed according to the standard technique for up to 1 month after PDT. **Results.** The combined approach contributed to rapid rates of tumor regression at the early terms of dynamic follow-up and achievement of complete regression at the period of 12 months in 2 cases with initially "large" UM sizes. Decrease in the signs of intratumoral vascularization of UM was noted from the first month of follow-up and this tendency was maintained throughout the whole period. **Conclusions.** The presented preliminary results of hybrid PDT in combined treatment of UM expand the possibilities of organ-preserving treatment of large-sized tumors due to direct cytotoxic and antiangiogenic effects on tumor substrate, as well as potentiation of radiation therapy.

**Keywords:** uveal melanoma, choroidal melanoma, photodynamic therapy, ophthalmology, hybrid photodynamic therapy, lasers in ophthalmology, brachytherapy

**For citation:** Boiko E.V., Samkovich E.V., Panova I.E., Svistunova E.M., Ivanov A.A., Bikhovsky A.A. Hybrid Photodynamic Therapy as a Component of Combined Treatment of Uveal Melanoma (Preliminary Results). *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):755–763. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-755-763>

**Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Acknowledgment:** this research was supported by the Russian Science Foundation grant № 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Уvealная меланома (УМ) — наиболее частая первичная внутриглазная злокачественная опухоль, приводящая к снижению зрения, утрате глаза и развитию метастатической болезни. По данным различных авторов, частота метастазирования варьирует в диапазоне 12–50 %, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик УМ [1, 2]. Основным органосохранным методом лечения УМ с elevацией до 6,5–7 мм и диаметром до 15 мм является брахитерапия (БТ) Ru-106 + Rh-106, которая доказала высокую эффективность [3–6]. Однако по статистике у 2/3 больных диагностируется УМ больших размеров, что создает сложности для проведения БТ и нередко определяет показания к комбинированному лечению («сэндвич-терапия»), стереотаксической радиохирургии (гамма-нож)

и протонотерапии [5–7]. В качестве перспективного органосохранного метода в лечении УМ, в том числе больших размеров, возможно, следует рассматривать фотодинамическую терапию (ФДТ) [8–10].

Принцип действия ФДТ с использованием препаратов хлоринового ряда определяется избирательным накоплением фотосенсибилизирующих веществ в тканях с повышенной митотической активностью (в опухолевых клетках), эндотелии новообразованных сосудов и др. [8, 9]. Фотохимические реакции в сенсibilизированных клетках и тканях активируются излучением лазера с соответствующей длиной волны, что приводит к выделению синглетного кислорода и свободных радикалов — высокоактивных биологических окислителей, которые токсически воздействуют на патологически измененные клетки [10].

Вышеописанный механизм действия обуславливает преимущества ФДТ для применения в офтальмоонкологии: возможность получения искомого лечебного

Э.В. Бойко, Е.В. Самкович, И.Е. Панова, Е.М. Свистунова, А.А. Иванов, А.А. Быховский

Контактная информация: Панова Ирина Евгеньевна [eyeren@mail.ru](mailto:eyeren@mail.ru)

Гибридная фотодинамическая терапия как компонент комбинированного лечения...

эффекта (блокирование неоваскулярной сети и радикальное разрушение опухоли) при минимальном воздействии на окружающие структуры, имеющие важное значение для получения функционального результата в виде сохранения зрительных функций [8, 11]. Вместе с тем применению ФДТ с отечественными ФС и лазерными установками в области офтальмоонкологии посвящены лишь единичные работы [8]. Сдержанное развитие данного направления обусловлено отсутствием до недавнего времени ФС, имеющих необходимые фотофизические и фармакокинетические свойства. Российские препараты («Фотогем», «Фотосенс») и их зарубежные аналоги («Фотофрин», «Вертепорфин»), показавшие высокую эффективность в эксперименте, не являются предпочтительными для клинического применения вследствие длительной кожной фототоксичности, высокой общей токсичности и низкой эффективности применения [12, 13].

Синтезирование и выход на рынок ФС нового поколения веществ (хлоринового ряда), обладающих высокой фотодинамической активностью при низкой общей токсичности и быстрой элиминации из организма, а также совершенствование лазерной техники открыло перспективы широкого внедрения метода ФДТ в офтальмологическую и в офтальмоонкологическую практику. Применение ФС хлоринового ряда, в сравнении с производными порфирина, обусловлено их большей эффективностью в силу фототоксического воздействия на злокачественные клетки и развития тромбоза в сосудах опухоли [8, 12].

В литературе представлен ряд работ, посвященных успешному применению ФДТ в качестве неоадъювантного метода перед брахитерапией УМ, а также в качестве адъювантного — после стереотаксической радиохирургии УМ [7, 11, 14, 15]. Возможность прохождения лазерного излучения через плотные и пигментированные ткани описана в публикации, посвященной хирургическому удалению меланомы кожи, при этом было показано, что предоперационное проведение ФДТ способствует улучшению отдаленных результатов лечения, снижает риски послеоперационных осложнений и метастазирования. Полученные авторами результаты подтверждают тот факт, что лазерное излучение, применяемое при ФДТ, проникает через пигментированные участки и кожный покров [14].

Фотодинамическое лазерное излучение с длиной волны 662 нм, соответствующей максимуму полосы поглощения введенного хлоринового ФС при воздействии на патологический очаг, позволяет применять данный метод лечения не только транспупиллярно, но и трансклерально. В 1997–2010 годах рядом исследователей разрабатывалась технология трансклерального лазерного воздействия с применением лазеров ближнего инфракрасного диапазона ( $\lambda = 0,66, 0,81, 1,06 \mu\text{m}$ ) при различной офтальмологической патологии: прово-

дилось математическое моделирование лазерной трансклеральной гипертермии внутриглазных новообразований, изучение пороговых уровней энергии лазерного излучения при трансклеральном воздействии, а также разработка инструментария для применения в области офтальмоонкологии [16, 17].

Таким образом, разработка и усовершенствование методов ФДТ могут быть обоснованы высокой глубиной проникновения лазерного излучения красного и инфракрасного диапазона через ткани различной степени пигментации и «прозрачности» склеры. Вместе с доказанной эффективностью метода ФДТ в лечении отдельных глазных и онкологических заболеваний до настоящего момента не определены методические подходы к использованию ФДТ в лечении УМ, в том числе в виде компонента комбинированного лечения.

Цель: разработать методику гибридной (полипозиционной) фотодинамической терапии и представить результаты ее применения в комбинированном органосохранном лечении увеальной меланомы на основе клинических наблюдений.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ предварительных результатов лечения 4 пациентов с УМ с максимальным сроком наблюдения (12 месяцев), которым была выполнена гибридная ФДТ с последующей брахитерапией Ru-106 + Rh-106. Возраст пациентов от 32 до 81 года, 2 мужчин и 2 женщины; опухоль локализовалась в хориоиде у трех пациентов, в цилиохориоидальной зоне — у одного пациента. Исходная элевация УМ варьировала от 7 до 8,6 мм (в среднем  $7,92 \pm 0,67$  мм), ширина основания опухоли — от 10,3 до 14 мм (в среднем  $12,10 \pm 1,89$  мм). Все пациенты находились на диспансерном наблюдении с периодичностью контрольных осмотров в сроки 1, 3, 6, 12 месяцев и далее.

В соответствии с общепринятым стадированием онкологического заболевания по системе TNM, предложенной AJCC (TNM 8<sup>th</sup> Edition, 2017 г.), распределение пациентов с УМ было следующим: T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> IА стадия — 2 пациента, T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> IВ стадия — 2 пациента [18].

Диагностику проводили на основании клинико-инструментального обследования, которое, помимо стандартных методов, включало комплексное ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, США) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7io в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц. Исследование осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (ALARA). Исследование глазного яблока и орбиты выполняли в серошкальном сканировании и цветовом доплеровском режиме (ЦДК), в ходе которого оценивали следующие параметры: метрические характеристики, отсутствие или наличие сосудистой

сети в опухоли и степень ее васкуляризации. По данным УЗДГ в зависимости от наличия и плотности распределения цветковых картограмм (ЦК) потоков крови были исследованы следующие варианты МХ: гиповаскулярный (2) — единичные ЦК потоки в проекции опухоли и гипervasкулярный (3) — множественные ЦК потоки в проекции опухоли.

Для оценки экстраокулярной распространенности процесса у всех больных было выполнено МРТ исследование органов брюшной полости и головного мозга, МСКТ легких, признаки метастатического поражения при первичном обращении отсутствовали.

Распределение пациентов по стадиям, размерам и характеристике кровотока в опухоли представлено в таблице 1.

Свойства лазерного излучения с длиной волны 662 нм, способного проникать через склеру, а также возможности транспупиллярного подхода послужили основанием для разработки технологии гибридного лазерного воздействия [19]. Фотодинамическую терапию проводили на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны 662 нм, с применением ФС хлоринового ряда «Фотолон»/«Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса.

Методика заключается в одновременном транспупиллярном и трансклеральном воздействии на опухоль. Пациенту внутривенно капельно за 3 часа до операции вводят хлориновый ФС «Фотолон»/«Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса. В операционной до начала лечения при помощи дозиметра проводится измерение лазерного

излучения, которое должно соответствовать установленным параметрам (мощность, плотность мощности, плотность энергии) на экране лазерного аппарата. В условиях наркоза в операционной осуществляют конъюнктивальный доступ и транспупиллярную диафаноскопию для маркировки границ основания опухоли. Далее выполняют лазерное облучение ложа опухоли по маркированным границам трансклеральным зондом-наконечником. Опухоль облучают последовательно, полями диаметром от 3 до 6 мм, концентрично по направлению от центра к периферии новообразования, с перекрытием соседних полей на 10–15 % площади и с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от определяемой границы опухоли.

По завершении трансклеральной ФДТ проводят транспупиллярный этап в условиях миопии с использованием широкопольных офтальмологических линз. Диаметр пятна лазерного излучения, параметры мощности, плотности мощности и плотности энергии определяются индивидуально с учетом общей площади опухоли, зоны воздействия и степени пигментации меланомы. Диапазон диаметра пятна лазерного излучения составляет от 2 до 5 мм, диапазон мощности — от 0,1 до 0,4 Вт, диапазон плотности мощности — 0,300–0,400 Вт/см<sup>2</sup>, диапазон плотности энергии — от 200 до 250 Дж/см<sup>2</sup>. По окончании операции накладывают рассасывающий шов на конъюнктиву (викрил 8:0).

Брахитерапия Ru-106 + Rh-106 всем пациентам была выполнена по стандартной методике сроком до 1 месяца после проведения гибридной ФДТ. Лучевые реакции у всех пациентов соответствовали 1–2 степени выраженности.

Эффективность лечения определяли подобно градациям оценки целевых очагов солидных опухолей (аналогично RECIST, 2009) как полный регресс, частичный, стабилизация и прогрессирование процесса, при этом в динамике оценивалась толщина опухоли по данным УЗИ [20].

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года. Пациентами было подписано информированное согласие на лечение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационный период у всех пациентов протекал без особенностей, ранних и поздних осложнений не отмечалось, лучевые реакции были умеренной степени выраженности в виде временного усиления экссудативной отслойки сетчатки, внутриглазное давление (ВГД) на протяжении всего периода наблюдения находилось в пределах референсных значений. Динамика регресса УМ после гибридной фотодинамической терапии и брахитерапии Ru-106 + Rh-106 с учетом сроков наблюдения представлена графически (рис. 1).

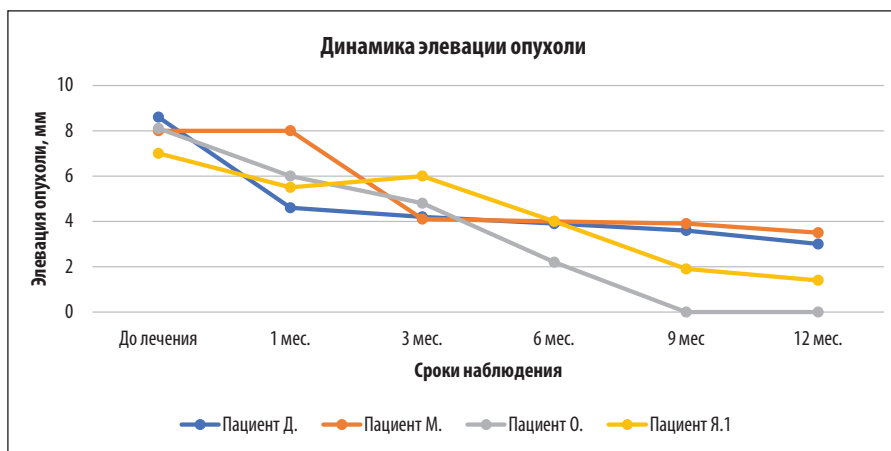
Из представленных на рисунке 1 данных следует, что применение комбинированного подхода способствует быстрым темпам регресса опухоли на ранних сроках

**Таблица 1.** Клинико-инструментальные характеристики пациентов с увеальной меланомой

**Table 1.** Clinical and instrumental characteristics of patients with uveal melanoma

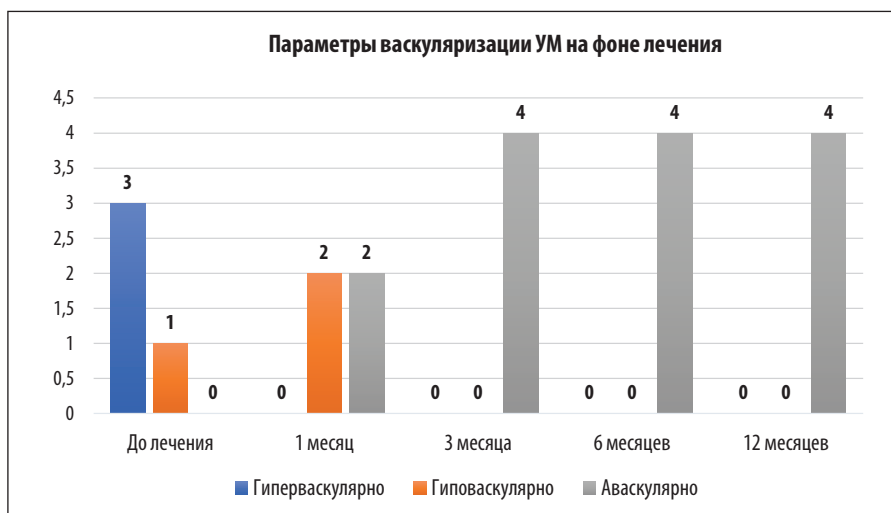
| Пациент / Patient                                                                              | Д.                                            | М.                                            | О.                                            | Я.                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Возраст, лет / Age, years                                                                      | 81                                            | 75                                            | 38                                            | 32                                            |
| МКОЗ / BCVA                                                                                    | 0,35                                          | 0,05                                          | 0,02                                          | 1,0                                           |
| Локализация* / Localization*                                                                   | OD, 2                                         | OD, 1                                         | OD, 1                                         | OD, 1                                         |
| Пигментация / Pigmentation                                                                     | сильно / high                                 | слабо / low                                   | слабо / low                                   | умеренно / medium                             |
| TNM                                                                                            | T <sub>3a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | T <sub>3a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| Стадия / Stage                                                                                 | IIB                                           | IIB                                           | IIA                                           | IIA                                           |
| Толщина опухоли, мм / Tumor thickness, mm                                                      | 8,6                                           | 8,0                                           | 8,1                                           | 7,0                                           |
| Диаметр основания, мм / Basal diameter, mm                                                     | 14,0                                          | 10,8                                          | 10,3                                          | 13,6                                          |
| Тип кровотока: гипо- или гипervasкулярный / Blood flow type: hypo- or hypervascular            | гипер / hyper                                 | гипер / hyper                                 | гипер / hyper                                 | гипо / hypo                                   |
| СОД на вершину опухоли (брахитерапия) / Total radiation dose to the tumor apex (brachytherapy) | 130 Грей / Gy                                 | 130 Грей / Gy                                 | 130 Грей / Gy                                 | 130 Грей / Gy                                 |

Примечание: \* локализация: 1 — хориоидальная, 2 — цилиохориоидальная.  
Note: \* localization: 1 — choroidal, 2 — ciliochoroidal.



**Рис. 1.** Динамика регресса увеальной меланомы после гибридной фотодинамической терапии и брахитерапии Ru-106 + Rh-106

**Fig. 1.** Dynamics of regression of uveal melanoma after hybrid photodynamic therapy and Ru-106 + Rh-106 brachytherapy



**Рис. 2.** Изменение степени васкуляризации УМ на фоне проводимого лечения

**Fig. 2.** Changes in the degree of vascularization of the cerebral cortex during treatment

динамического наблюдения. Достижение полного регресса опухоли на сроке 12 месяцев установлено в 2-х случаях при исходно «больших» размерах УМ. Во всех исследуемых случаях отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения элевации УМ.

Результаты оценки изменений степени васкуляризации УМ по данным комплексного УЗДГ на фоне проводимого лечения представлены на рисунке 2.

Как следует из данных, представленных на рисунке 2, отмечалось снижение признаков внутриопухолевой васкуляризации УМ в виде уменьшения количества картируемых сосудов, и данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. При проведении УЗДГ через 3 и более месяцев после комбинированного лечения у всех пациентов отсутствовали признаки внутриопухолевого кровотока.

Полученные данные демонстрирует следующий клинический пример.

Пациент О., 38 лет, в январе 2023 года в связи с подозрением на новообразование хориоидеи был направлен в Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» для уточнения дальнейшей тактики ведения.

По данным исследований: МКОЗ OD = 0,02 н/к, OS = 1,0 sph –0,5 = 1,0, ВГД OD = 19,0 мм рт. ст., OS = 19,0 мм рт. ст. При проведении периметрии определяли сужение границ полей зрения правого глаза в верхневнутреннем сегменте. При биомикроскопии: OD — передний отдел не изменен, хрусталик прозрачный, в полости стекловидного тела взвесь форменных элементов крови (гемофтальм). На глазном дне — кнаружи от макулярной зоны определено высокопроминирующее, слабопигментированное новообразование с нечеткими контурами и бугристой поверхностью, вторичная распространенная отслойка сетчатки (рис. 3а). OS — без патологии.

При проведении УЗДГ правого глаза в наружном сегменте определен проминирующий объемный очаг высотой 8,1 мм, диаметром 10,3 мм, с прорывом мембраны Бруха, грибовидной формы. В проекции опухоли — хориоидальная экскавация. Проведение

исследования в режиме ЦДК показало, что новообразование — гиперваскулярное, картировались множественные цветочные потоки, кровоток среднескоростной, среднерезистентный. В остальных отделах хориоидея не утолщена, однородной структуры, с четким, ровным контуром. В области очага, в наружном и нижнем сегментах определена вторичная отслойка сетчатки (рис. 4а).

При дополнительном обследовании признаков метастатического процесса не выявлено.

На основании данных клинко-инструментального исследования установлен диагноз: Меланома хориоидеи T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> IIa стадия правого глаза. Вторичная отслойка сетчатки. Частичный гемофтальм.

Было принято решение о проведении комбинированного лечения — ФДТ по гибридной технологии с последующей брахитерапией Ru-106 + Rh-106.

На контрольном осмотре на следующий день после ФДТ отмечали побледнение и отек поверхности опухоли (рис. 36).

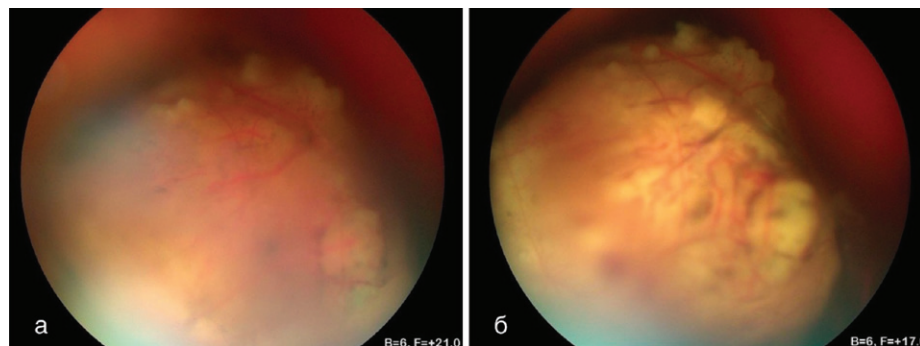
Через 1 неделю после гибридной ФДТ была выполнена брахитерапия Ru-106 + Rh-106, СОД на вершину = 130 Грей, СОД на склеру = 1352,6 Грей. Расчет поглощенной дозы проводили по формуле на высоту опухоли 7 мм.

Динамическое наблюдение осуществляли через 3, 6, 9 и 12 месяцев после проведения комбинированного лечения. Уменьшение размеров и снижение показателей кровотока в опухоли, формирование участка атрофии отмечено через 3 месяца от начала лечения, а через 9 месяцев

**Таблица 2.** Динамика изменений инструментальных параметров пациента О. после проведенного комбинированного лечения

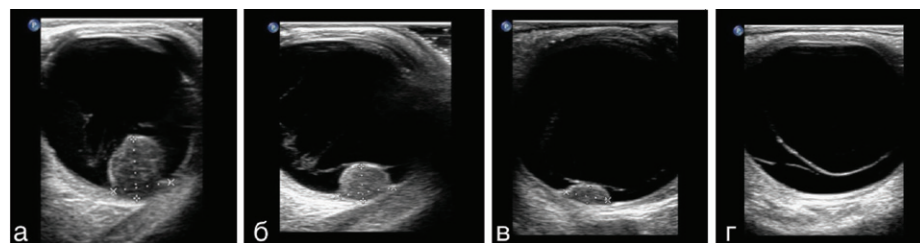
**Table 2.** Dynamics of changes in instrumental parameters of patient O. after the combined treatment

| Срок наблюдения /<br>Observation period         | До лечения /<br>Before treatment | 3 месяца /<br>3 months | 6 месяцев /<br>6 months | 9 месяцев /<br>9 months |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Проминенция, мм /<br>Prominence, mm             | 8,1                              | 4,8                    | 2,2                     | 0                       |
| Ширина основания, мм /<br>Width of the base, mm | 10,3                             | 7,5                    | 5,8                     | 0                       |
| Тип васкуляризации /<br>Vascularization type    | гипер                            | аваскулярно            | аваскулярно             | аваскулярно             |
| МКОЗ / BCVA                                     | 0,02                             | 0,1                    | 0,08                    | 0,1                     |



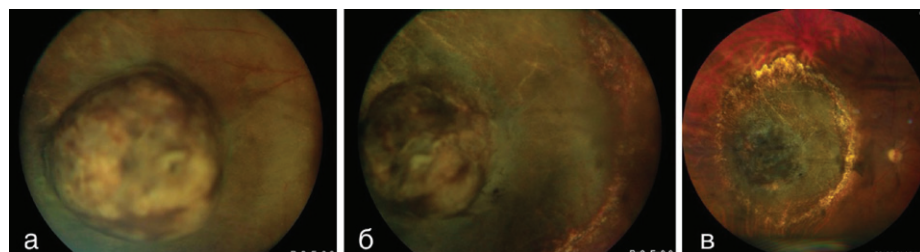
**Рис. 3.** Фото глазного дна пациента О.: а — до лечения, б — через 1 сутки после проведения ФДТ по гибридной технологии

**Fig. 3.** Photo of the fundus of patient O.: а — before treatment, б — 1 day after PDT using hybrid technology



**Рис. 4.** УЗИ правого глаза пациента О.: а — до лечения, б — через 3 месяца после комбинированного лечения, в — через 6 месяцев после комбинированного лечения, г — через 9 месяцев после комбинированного лечения

**Fig. 4.** Ultrasound of the right eye of patient O.: а — before treatment, б — 3 months after combined treatment, в — 6 months after combined treatment, г — 9 months after combined treatment



**Рис. 5.** Фото глазного дна пациента О.: а — через 3 месяца после комбинированного лечения, б — через 6 месяцев после комбинированного лечения, в — через 9 месяцев после комбинированного лечения

**Fig. 5.** Photo of the fundus of patient O.: а — 3 months after combined treatment, б — 6 months after combined treatment, в — 9 months after combined treatment

наблюдали полный регресс опухоли (рис. 4б–г, 5а–в, табл. 2). Учитывая отсутствие элевации опухоли, отсутствие кровотока в режиме ЦДК, с учетом системы RECIST (2009 г.) полученный результат расценивали как полный регресс, при котором имело место формирование атрофической зоны с замещением рубца соединительной тканью.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В онкологии накоплен достаточный клинический опыт по применению ФДТ в лечении злокачественных новообразований (рака кожи и слизистых, метастатических поражений кожи, в комбинированном лечении трахеобронхиального рака, рака пищевода, мочевого пузыря и др.) [8, 9]. Однако использованию метода ФДТ в офтальмоонкологии с применением отечественных ФС и лазерных установок посвящены лишь единичные работы [8]. В данной публикации предложена новая методика гибридной ФДТ с ФС хлоринового ряда, которая основана на полипозиционном — транссклеральном и транспупиллярном воздействии в ходе одной лечебной сессии, что позволяет удвоить глубину некроза опухоли. Вмешательство осуществляется одновременно, при однократном введении препарата в условиях кратковременного наркоза. Результаты клинических наблюдений, представленные в рамках данной

публикации, свидетельствуют, что комбинированное применение методов лазерного и лучевого воздействия позволяет использовать их для лечения «больших» УМ, обеспечивая взаимное усиление цитотоксического эффекта.

Общеизвестно, что одной из ключевых мишеней ФДТ является собственная сосудистая сеть опухоли с развитием в ней тромбов на фоне проводимого лечения. В многочисленных исследованиях была установлена прямая зависимость результата ФДТ от степени васкуляризации опухоли, поэтому важно проводить комплексное УЗИ как на дооперационном этапе, так и в процессе динамического наблюдения [21, 22]. Двустороннее лазерное воздействие на опухоль по гибридной технологии обуславливает нарушение кровоснабжения УМ как в ее основании, так и на вершине. В представленных четырех клинических наблюдениях уже через 1 месяц кровотоков не регистрировался у 2 больных, а через 3 месяца — у всех пациентов, что подтверждает быстрое наступление антиангиогенного эффекта ФДТ. Полученные результаты по тромбозу внутриопухолевых сосудов согласуются с литературными данными [8, 9, 11].

Продолжаются исследования относительно влияния степени пигментации опухоли на получение положительного результата от проведенной ФДТ. С одной стороны, известно, что пигмент экранирует клетки и сосуды опухоли, поэтому сильно пигментированные меланомы хуже отвечают на ФДТ, чем слабопигментированные и беспигментные. В данном аспекте отдельного внимания заслуживает публикация, в которой было показано, что при смешанной форме пигментации именно густопигментированная часть УМ не в полной мере отреагировала на лечение в то время, как ее беспигментная часть полностью регрессировала [23]. С другой стороны, некоторые авторы, наоборот, отмечают положительный эффект ФДТ при пигментных меланомах хориоидеи [24, 25]. В полученных предварительных результатах применения гибридной ФДТ не было уста-

новлено отличий при различных типах пигментации УМ (от слабо до густопигментированной).

Ограничениями проводимого исследования являются небольшая выборка пациентов и короткий период наблюдения, поэтому требуется дальнейшее изучение представленного метода лечения как при изолированном, так и при комбинированном подходе.

## ВЫВОДЫ

Представленные предварительные результаты применения гибридной ФДТ в комбинированном лечении увеальной меланомы расширяют возможности органосохранного лечения опухолей больших размеров за счет прямого цитотоксического и антиангиогенного эффекта на опухолевый субстрат, а также потенцирования действия лучевой терапии. Применение ФДТ по разработанной технологии в качестве неoadъювантного метода открывает перспективы в лечении пациентов с данной патологией.

Представляется актуальным дальнейшее совершенствование метода ФДТ с применением современных технологий производства, автоматизации процесса, точной дозиметрии с изучением порога безопасного лазерного излучения, а также персонифицированного подхода в виде индивидуального подбора параметров и разработки современного инструментария.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бойко Э.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Самкович Е.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных и анализ и интерпретация данных; подготовка статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Панова И.Е. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;  
Свистунова Е.М. — сбор данных и анализ и интерпретация данных; подготовка статьи;  
Иванов А.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных и анализ и интерпретация данных;  
Быховский А.А. — сбор данных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина АФ. Локальное удаление меланом хориоидеи: за и против. OFTALMOLOGIYA AZ. 2018;1(26):48–53.  
Brovkina AF. Local removal of choroidal melanoma: pro and contra. OFTALMOLOGIYA AZ. 2018;1(26):48–53 (In Russ.).
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye. 2017;31(2):241–257. doi: 10.1038/eye.2016.275.
- Саакян СВ, Амирян АГ, Вальский ВВ, Миронова ИС, Цыганков АЮ. Причины энуклеации после брахитерапии увеальных меланом. Российский офтальмологический журнал. 2016;9(4):46–51.  
Saakyan SV, Amiryan AG, Valsky VV, Mironova IS, Tsygankov AYU. Reasons for enucleation after brachytherapy for uveal melanomas. Russian ophthalmological journal. 2016;9(4):46–51 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients. Ophthalmology. 2015;122(6):1180–1186. doi: 10.1016/j.optha.2015.01.026.
- Alshar AR, Damato BE. Uveal Melanoma: Evidence for Efficacy of Therapy. International Ophthalmology Clinics. 2015;55(1):23–43. doi: 10.1097/iao.0000000000000053.
- Бровкина АФ, Стояхина АС, Чесалин ИП. Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. Офтальмологические ведомости. 2014;7(7-2):69–77.  
Brovkina AF, Stoyukhina AS, Chesalin IP. Choroidal melanoma brachytherapy and secondary enucleation. Ophthalmology journal. 2014;7(7-2):69–77 (In Russ.). doi: 10.17816/OV2014269-77.
- Blasi ML, Tagliaferri L, Scupola A, Villano A, Caputo CG, Pagliara MM. Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma. Retina. 2016;36(11):2205–2212. doi: 10.1097/iae.0000000000001048.
- Белый ЮА, Терещенко АВ, Володин ПЛ, Каплан МА. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотодитазин в офтальмологии. Калуга: МНТК «Микрохирургия глаза»; 2008.  
Bely YuA, Tereshchenko AV, Volodin PL, Kaplan MA. Photodynamic therapy with the photosensitizer Photoditazine in ophthalmology. Kaluga: MNTK "Microsurgery of the eye"; 2008 (In Russ.).
- Бойко ЭВ, Панова ИЕ, Петросян ЮМ, Самкович ЕВ. Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи. Обзор литературы. Медицина. 2022;10(2):73–92.  
Boiko EV, Panova IE, Petrosyan YuM, Samkovich EV. Photodynamic therapy in the treatment of choroidal melanoma. Review. Medicine. 2022;10(2):73–92 (In Russ.). doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-73-92.
- Kessel D. Photodynamic therapy: critical PDT theory. Photochemistry and photobiology. 2023;99(2):199–203. doi: 10.1111/php.13616.
- Науменко ЛВ. Пятилетние результаты комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров. Здоровье

12. Li XY, Tan LC, Dong LW, Zhang WQ, Shen XX. Susceptibility and Resistance Mechanisms during Photodynamic Therapy of Melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2020;7:718–721. doi: 10.3389/fonc.2020.00597.
13. Mazloumi M, Dalvin LA, Abtahi S-H, Yavari N, Yaghy A, Mashayekhi A, Shields JA, Shields CL. Photodynamic therapy in ocular oncology. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2020;15(4):547. doi: 10.18502/jovr.v15i4.7793.
14. Ганусевич ОН, Нестерович ТН, Ачинович СЛ, Федоркевич ИВ. Опыт неoadjuvant фотодинамической терапии меланомы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(Спецвыпуск):94.
15. Ganusevich ON, Nesterovich TN, Achinovich SL, Fedorkevich IV. Experience of neoadjuvant photodynamic therapy for melanoma. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(special issue):94 (In Russ.).
16. Лихванцева ВГ, Акопян ВС, Султанова ЭО. Способ органосохраняющего лечения внутриглазных опухолей. Патент на изобретение RU 2452444, 10.06.2012. Likhvantseva VG, Akopyan VS, Sultanova EO. Method of organ-preserving treatment of intraocular tumors Patent RU 2452444, 10.06.2012.
17. Бойко ЭВ, Шишкин ММ, Сухотерина АН, Куликов АН. Возможности диод-лазерной трансклеральной ретинопексии (в сравнении с криопексией) в витреоретинальной хирургии. *Офтальмохирургия и терапия*. 2001;1(1):47–52. Boyko EV, Shishkin MM, Sukhoterina AN, Kulikov AN. Possibilities of diode laser transscleral retinopexy (compared to cryopexy) in vitreoretinal surgery. *Ophthalmic surgery and therapy*. 2001;1(1):47–52. (In Russ.).
18. Berezin YuD, Eremenko SA, Malinin BG, Boiko EV, Kochergin VA, Shishkin MM. Experimental study of endoscleral and transscleral actions of IR radiation of diode, neodymium, and holmium lasers on the retina of the eye. *Journal of Optical Technology*. 1999;66(12):1040.
19. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(8):775–784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246.
20. Панова ИЕ, Самкович ЕВ. Способ органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе применения гибридной фотодинамической терапии. Патент на изобретение RU 2785609, 09.12.2022.
21. Panova IE, Samkovich EV. Method of organ-preserving treatment of choroidal melanoma based on the use of hybrid photodynamic therapy. Patent RU 2785609/ 09.12.2022.
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuik S, Gwyther S, Mooney M., Rubinstein L. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
23. Белый ЮА, Терещенко АВ, Володин ПЛ, Тешин ВВ. Способ определения показаний к фотодинамической терапии меланом хориоидеи. Патент на изобретение RU 2343831, 20.01.2009.
24. Bely YuA, Tereshchenko AV, Volodin PL, Teschin VV. Method for determining indications for photodynamic therapy of choroidal melanomas. Patent RU 2343831, 20.01.2009.
25. Белый ЮА, Терещенко АВ, Тешин ВВ. Способ определения эффективности фотодинамической терапии меланом хориоидеи. Патент на изобретение RU 2374992, 10.12.2009.
26. Bely YuA, Tereshchenko AV, Teschin VV. Method for determining the effectiveness of photodynamic therapy for choroidal melanomas. Patent RU 2374992, 10.12.2009.
27. Campbell WG, Pejnovic TM. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina*. 2012;32(7):1356–1362. doi: 10.1097/iae.10.1097/iae.0b013e31822c28ec.
28. Fabian ID, Stacey AW, Harby LA, Arora AK, Sagoo MS, Cohen VML. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidal melanoma: a 3-year retrospective analysis. *Br. J. Ophthalmol*. 2018;102(12):1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
29. Fabian ID, Stacey AW, Papastefanou V, Harby LA, Arora AK, Sagoo MS, Cohen VM. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2017;31(4):519–528. doi: 10.1038/eye.2017.22.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМТК  
«МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С. Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Бойко Эрнст Витальевич  
доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского филиала; профессор кафедры  
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация  
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация  
Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ ФГАУ НМТК  
«МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С. Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Самкович Елена Владиславовна  
кандидат медицинских наук, заведующая научно-образовательным отделом, врач-офтальмолог, врач-онколог, врач ультразвуковой диагностики  
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ ФГАУ НМТК  
«МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С. Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Панова Ирина Евгеньевна  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского филиала; профессор кафедры  
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация  
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация  
Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ ФГАУ НМТК  
«МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С. Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Свистунова Евгения Михайловна  
врач-офтальмолог  
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Россий

ООО «Алком Медика»  
Иванов Александр Анатольевич  
директор  
ул. Кузнецовская, 11А, помещ. 32Н, офис 1, вн. тер. г. муниципальный округ  
Новоизмайловское, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМТК  
«МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С. Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Быховский Арсений Андреевич  
врач-офтальмолог  
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>

ALKOM MEDIKA  
Ivanov Aleksandr A.  
director  
Kuznetsovskaya str., 11, bld. A, premises. 32H, office 1, St. Petersburg,  
Novoizmaylovskoye municipality, Russian Federation

The Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery  
Federal State Institution  
Bikhovsky Arseny A.  
ophthalmologist  
Yaroslav Gashek str., 21, Saint Petersburg, 192283,  
Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>