

Изолированная транспупиллярная фотодинамическая терапия в локальном лечении меланомы хориоидеи

И.Е. Панова^{1,2,3}З.В. Бойко^{1,2,3}Е.В. Самкович¹В.Г. Гвазава¹

¹ 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

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 41191015, Российская Федерация

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(1):159–168

Цель: изучить отдаленные результаты локального применения транспупиллярной фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратами хлоринового ряда при изолированном органосохранном лечении меланомы хориоидеи (МХ) и определить предикторы ее эффективности. **Пациенты и методы.** Выполнен ретроспективный анализ эффективности транспупиллярной ФДТ у 38 пациентов (38 глаз) с диагнозом «меланома хориоидеи» (МХ), пролеченных в период с 2016 до 2024 года. Медианное время наблюдения составило 24 месяца, средний возраст — $62,77 \pm 10,89$ года. Распределение по TNM: I ($n = 12$), IIА ($n = 20$), IIВ ($n = 6$). По данным УЗДГ высота опухоли до лечения находилась в диапазоне от 1 до 5,2 мм, медианное значение — 2,95 (2,2; 4,0). Распределение по степени васкуляризации: аваскулярная МХ ($n = 4$), гиповаскулярная МХ ($n = 12$), гипervasкулярная МХ ($n = 22$); по степени пигментации: слабая ($n = 22$), умеренная ($n = 11$), выраженная ($n = 5$). При многофакторном статистическом анализе предикторов эффективности транспупиллярной ФДТ учитывались такие признаки, как: высота опухолевого очага, степень пигментации, степень васкуляризации МХ. **Результаты.** Полный регресс опухоли был достигнут у 32 из 38 пациентов (84 %). После лечения высота опухоли варьировала от 0 до 4 мм, медианное значение — 0,5 (0,3; 1,0). МНОЗ до лечения $0,70 \pm 0,34$, после — $0,38 \pm 0,37$. Многофакторный анализ предикторов эффективности лечения показал, что наиболее значимым критерием является степень васкуляризации МХ (AUC = 0,906 (0,802; 1,000), $p = 0,002$). Полный регресс был достигнут в 100 % случаев при гипervasкулярном характере МХ, в 75 % при гиповаскулярном, аваскулярном — 25 % ($p = 0,001$). Достижение полного регресса опухоли достоверно чаще наблюдалось при МХ малых размеров (AUC = 0,922 (0,795; 1,000), $p = 0,001$). Получены оптимальные пороговые значения высоты МХ для проведения транспупиллярной ФДТ в изолированном варианте лечения: 3,9–4,5 мм. Доказано, что степень пигментации МХ является значимым предиктором отсутствия полного регресса опухоли (AUC = 0,805 (0,595; 1,000), $p = 0,019$). Так, при слабопигментированном варианте формирования атрофического рубца определялось у 21 из 22 пациентов (95,5 %), при умеренном — у 9 из 11 (81,8 %), в случае выраженного характера пигментации — у 2 из 5 (40 %) больных ($p = 0,012$). **Выводы.** Эффективность транспупиллярной ФДТ в изолированном лечении МХ малых и средних размеров определяется возможностью достижения полного регресса опухоли у 2/3 пациентов. Выявленные предикторы следует учитывать при проведении данного вида лечения.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, увеальная меланома, фотодинамическая терапия, лечение меланомы хориоидеи, лазеры в офтальмологии, фотодинамическая терапия увеальной меланомы, предикторы эффективности фотодинамической терапии

Для цитирования: Панова И.Е., Бойко З.В., Самкович Е.В., Гвазава В.Г. Изолированная транспупиллярная фотодинамическая терапия в локальном лечении меланомы хориоидеи. *Офтальмология*. 2025;22(1):159–168. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-159-168>

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/>



Isolated Transpupillary Photodynamic Therapy in Local Treatment of Choroidal Melanoma

I.E. Panova^{1,2,3}, E.V. Samkovich¹, E.V. Boiko^{1,2,3}, V.G. Gvazava¹

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

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

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(1):159–168

Objective: To evaluate the long-term results of local application of transpupillary photodynamic therapy (PDT) with chlorine photosensitizer in isolated organ-preserving treatment of uveal melanoma (UM) and to determine predictors of its effectiveness. **Patients and methods.** Retrospective analysis of transpupillary PDT efficacy in 38 patients (38 eyes) diagnosed with choroidal melanoma (CM) treated between 2016 and 2024. The median follow-up time was 24 months. The mean age was 62.77 ± 10.89 years. Distribution according to TNM: I ($n = 12$), IIA ($n = 20$), IIB ($n = 6$). According to ultrasound Doppler, the initial tumor thickness before treatment ranged from 1 mm to 5.2 mm, with a median value of 2.95 [2.2; 4.0]. Distribution by degree of vascularization: avascular CM ($n = 4$), hypovascular CM ($n = 12$), hypervascular CM ($n = 22$); by degree of pigmentation: weak ($n = 22$), moderate ($n = 11$), severe ($n = 5$). In a multivariate statistical analysis of predictors of transpupillary PDT efficacy, the following features were taken into account: tumor thickness, the degree of pigmentation, and the degree of UM vascularization. **Results.** Complete regression was achieved in 32 of 38 patients (84 %). After treatment, the tumor thickness ranged from 0 to 4 mm, the median value was 0.5 [0.3; 1.0]. Mean best corrected visual acuity before treatment was 0.70 ± 0.34 and $0/38 \pm 0.37$ after treatment. Multivariate analysis of predictors of treatment efficacy reveal that the most significant criterion was the degree of CM vascularization (AUC = 0.906 [0.802; 1.000], $p = 0.002$). Complete regression was achieved in 100 % of cases with hypervascular UM, 75 % with hypovascular, and 25% with avascular ($p = 0.001$). Complete regression was significantly more often observed in small CM (AUC = 0.922 [0.795; 1.000], $p = 0.001$). The optimal threshold values of the CM thickness for transpupillary PDT in an isolated treatment were obtained: 3.9–4.5 mm. It has been proved that the degree of CM pigmentation is a significant predictor of the absence of complete regression (AUC = 0.805 [0.595; 1.000], $p = 0.019$), so in the weakly pigmented variant, the formation of an atrophic scar was determined in 21 of 22 patients (95.5 %), in the moderate variant — in 9 of 11 cases (81.8 %), in the case of severe pigmentation in 2 of 5 (40 %) patients ($p = 0.012$). **Conclusions.** Transpupillary PDT efficacy in the isolated treatment of small and medium CM is determined by the possibility of achieving complete regression in 2/3 of patients. The identified predictors should be taken into account when conducting this type of treatment.

Keywords: choroidal melanoma, uveal melanoma, photodynamic therapy, treatment of choroidal melanoma, lasers in ophthalmology, photodynamic therapy of uveal melanoma, predictors of photodynamic therapy effectiveness

For citation: Panova I.E., Samkovich E.V., Boiko E.V., Gvazava V.G. Isolated Transpupillary Photodynamic Therapy in Local Treatment of Choroidal Melanoma. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(1):159–168. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-159-168>

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 no. 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее распространенной первичной злокачественной внутриглазной опухолью [1]. В лечении данной патологии применяются различные технологии. Согласно клиническим рекомендациям в нашей стране наиболее часто используемым методом локального лечения опухолей малых и средних размеров является брахитерапия с радионуклидом Ru/Ro-106 (БТ), обладающая доказанной эффективностью и, в большинстве случаев, позволяющая достичь локального контроля над опухолью [2]. Вместе с тем применение БТ сопряжено с побочными эффектами в виде постлучевой нейроретинопатии, что приводит к снижению зрения в различные сроки

после лечения [3]. Альтернативным методом лечения пигментированной МХ начальных размеров с постэкваториальной локализацией является транспупиллярная термотерапия (ТТТ) [4]. Однако возможности данной технологии ограничены допустимой элевацией опухоли до 3 мм, значительным снижением эффективности при гипervasкулярных и слабопигментированных вариантах МХ из-за повышенного тока крови в сосудах опухоли и отсутствия меланина в опухолевых клетках с соответствующим плохим поглощением тепла и риском геморрагических осложнений [5, 6].

Ввиду вышеописанных недостатков общеизвестных методов лечения на сегодняшний день осуществляется поиск альтернативных вариантов лечения малых

И.Е. Панова, Э.В. Бойко, Е.В. Самкович, В.Г. Гвазав

Контактная информация: Самкович Елена Владиславовна e.samkovich@mail.ru

Изолированная транспупиллярная фотодинамическая терапия в локальном лечении меланомы хориоидеи

и средних МХ. Перспективность использования фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратами хлоринового ряда определяется механизмом действия, позволяющим воздействовать не только на сосуды опухоли, но и на клеточный субстрат, а также заявленным в инструкции к фотосенсибилизатору (ФС) показанием к применению при меланоме [7–9]. Вместе с тем представленный в мировой литературе опыт применения ФДТ в лечении МХ демонстрирует ряд ограничений для внедрения данной технологии в клиническую практику, что определяет необходимость стандартизации подходов к локальному лазерному лечению опухолевых очагов с учетом комплексного анализа таких факторов, как размеры очага, степень васкуляризации и пигментации опухоли [9–14].

Цель: изучить отдаленные результаты локального применения транспупиллярной фотодинамической терапии при изолированном органосохранном лечении меланомы хориоидеи и определить предикторы ее эффективности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ эффективности транспупиллярной ФДТ у 38 пациентов (38 глаз) с установленным диагнозом «меланомы хориоидеи» (МХ), пролеченных в период с 2016 до 2024 года в условиях Санкт-Петербургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова». Срок наблюдения составил от 12 до 108 мес. (от 1 года до 9 лет). Медианное время наблюдения — 24 месяца.

Клинико-инструментальная характеристика исследуемой группы больных представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов на момент начала лечения составил $62,77 \pm 10,89$ (от 31 до 77) года. Распределение по стадиям TNM: I ($n = 12$), IIА ($n = 20$), IIВ ($n = 6$).

Для оценки метрических и гемодинамических характеристик опухоли всем пациентам проводилось комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) глазного яблока с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК) с помощью ультразвукового сканера экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, США) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7iо в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц. Исследование осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (ALARA). По данным УЗИ высота опухоли до лечения находилась в диапазоне от 1 до 5,2 мм, медианное значение — 2,95 (2,2; 4,0). По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) в зависимости от наличия и плотности распределения цветовых картограмм (ЦК) потоков крови были исследованы следующие варианты МХ: аваскулярный — отсутствие ЦК потоков в опухоли, гиповаскулярный — единичные ЦК потоки в проекции опухоли и гипervasкулярный — множественные ЦК потоки в проекции опухоли. По степени васкуляризации было следующее распределение: аваскулярная МХ ($n = 4$), гиповаскулярная МХ ($n = 12$), гипervasкулярная МХ ($n = 22$).

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика исследуемой группы больных

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of the study group

Критерий Criterion	Среднее $\pm$ SD Mean $\pm$ SD	Диапазон Range
Возраст, лет Age, years	$62,77 \pm 10,89$	31,0/77,0
МКОЗ до лечения Best corrected visual acuity before treatment	$0,70 \pm 0,34$	0,01/1,2
Высота (толщина) опухоли, мм Tumor thickness, mm	$3,03 \pm 1,23$	1,0/5,2
Максимальный базальный диаметр опухоли, мм Maximal basal diameter, mm	$9,87 \pm 2,30$	5,9/15,0
Стадия TNM (I/IIA/IIIB) TNM stage (I/IIA/IIIB)	12/20/6	—
Пигментация опухоли (слабая/умеренно/густо) Tumor pigmentation (weak/moderate/severe)	22/11/5	—
Кровоток до лечения (аваскулярный/гипо/гипер) Tumor vascularization (avascular/hypo/hyper)	4/12/22	—

Оценка степени пигментации опухоли проводилась субъективно при офтальмоскопии, а также по данным фоторегистрации глазного дна. ФДТ подвергались, как правило, МХ со слабой ($n = 22$), умеренной ($n = 11$) степенью и, в ряде случаев, с выраженным характером ($n = 5$) пигментации опухоли.

Для оценки экстраокулярной распространенности процесса у всех больных было выполнено МРТ-исследование органов брюшной полости и головного мозга, МСКТ легких. На момент начала лечения и в процессе динамического наблюдения признаков метастатического поражения у пациентов установлено не было.

Для последующего многофакторного статистического анализа предикторов эффективности транспупиллярной ФДТ учитывались такие признаки, как высота опухолевого очага, степень пигментации опухоли (слабая, умеренная, выраженная), степень васкуляризации МХ (аваскулярная, гиповаскулярная, гипervasкулярная).

Фотодинамическую терапию проводили с использованием лазерной установки «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны 662 нм. Пациенту внутривенно капельно за 3 часа до операции вводили хлориновый фотосенсибилизатор «Фотолон»/«Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса. Далее в условиях миозина с использованием широкопольных офтальмологических линз транспупиллярно выполняли лазерное облучение вершины опухоли 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. Диаметр пятна лазерного излучения, параметры мощности, плотности мощности и плотности энергии выбирали индивидуально с учетом общей площади опухоли, зоны воздействия и степени пигментации. Диапазон диаметра пятна лазерного излучения составлял от 2 до 5 мм, диапазон мощности — от 0,1 до 0,4 Вт,

диапазон плотности мощности — от 0,300 до 0,400 Вт/см², диапазон плотности энергии — от 200 до 250 Дж/см².

Эффективность лечения определяли подобно грациям оценки целевых очагов солидных опухолей (аналогично RECIST, 2009) как полный, частичный регресс, стабилизация и прогрессирование процесса, при этом в динамике оценивалась толщина опухоли по данным УЗИ. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года. Пациентами было подписано информированное согласие на лечение.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 10. Для описания категориальных данных приведены абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений, анализ — с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, точного критерия Фишера. Количественные переменные описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего, а также при помощи медианы, 25-го и 75-го квантилей. Проверка на нормальность выполнена с помощью критерия Шапиро — Уилка, но в связи с наличием в исследовании малочисленных групп ($n < 10$) при их сравнении использовались непараметрические критерии: Краскела — Уоллиса или Манна — Уитни. Динамика показателей в группах до/после лечения исследована с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок. При выполнении множественных сравнений применялась поправка Холма — Бонферрони. Для оценки прогностического качества показателей как предикторов регресса проводился ROC-анализ. Оптимальная точка отсечения (cut-off) определялась двумя способами: как значение показателя, обеспечивающее максимум суммы чувствительности и специфичности или минимум абсолютного значения разницы между ними. Для оценки различий между двумя группами по нескольким переменным одновременно применялся дискриминантный анализ.

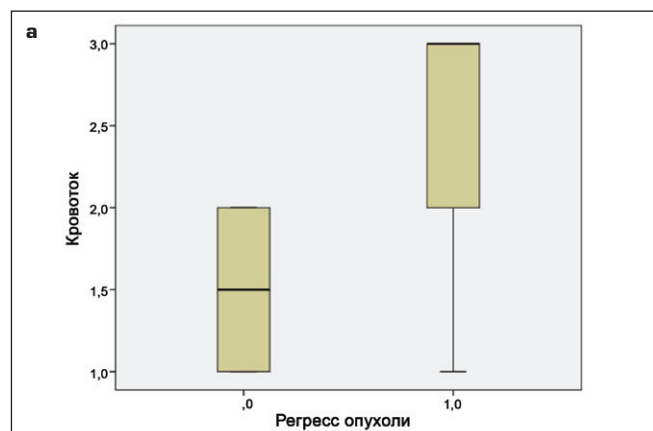


Рис. 2. а — связь степени васкуляризации МХ с наступлением полного регресса опухоли ($p = 0,001$). 1 — аваскулярные МХ, 2 — гиповаскулярные МХ, 3 — гипervasкулярные МХ; б — ROC-кривая прогностической значимости степени васкуляризации МХ

Fig. 2. а — relationship between the degree of CM vascularization and the onset of complete regression ($p = 0.001$). 1 — avascular CM, 2 — hypovascular CM, 3 — hypervasascular CM; б — ROC-prognostic value curve of the degree of CM vascularization

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения на сроке медианного наблюдения 24 месяца полного регресса опухоли удалось достичь у 32 из 38 пациентов (84 %), частичного — у 6 из 38 (16 %). После лечения высота опухоли варьировала от 0 до 4 мм, медианное значение — 0,5 мм (0,3; 1,0) (рис. 1). При этом срок наблюдения у пациентов с полным ($48,37 \pm 37,77$) или частичным регрессом ($37,66 \pm 38,22$) значимо не различался ($U = 72,0$, $p = 0,36$).

МКОЗ до лечения составляла $0,70 \pm 0,34$, после лечения — $0,38 \pm 0,37$. Снижение остроты зрения обусловлено проведением лазерного воздействия в центральных отделах сетчатки. Послеоперационное осложнение наблюдалось у одного пациента с юстапапиллярной локализацией процесса, развилось в первые сутки после ФДТ в виде тромбоза центральной вены сетчатки.

Многофакторный анализ предикторов эффективности лечения показал, что наиболее значимым критерием эффективности транспуиллярной ФДТ является

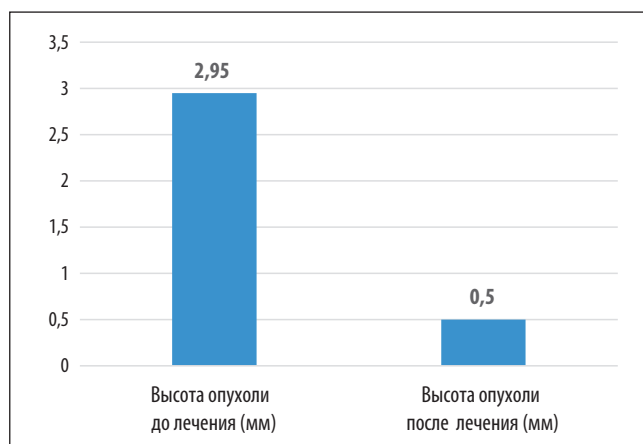
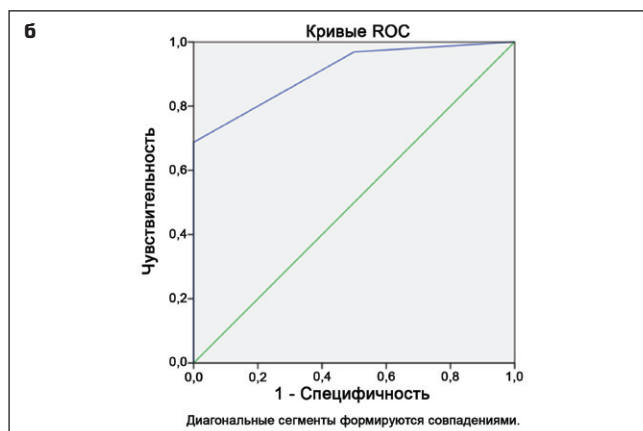


Рис. 1. Данные высоты опухоли до и после лечения

Fig. 1. Tumor thickness data before and after treatment



степень васкуляризации МХ. Полный регресс был достигнут в 100 % случаев при гипervasкулярном характере кровоснабжения опухоли, в 75 % при гиповаскулярном, в то время как при аваскулярном — только у 25 % исследуемых пациентов ($p = 0,001$) (рис. 2а). В результате проведенного ROC-анализа при оценке влияния степени выраженности васкуляризации МХ на эффективность ФДТ удалось установить, что данный критерий является значимым фактором достижения полного регресса опухоли: $AUC = 0,906$ (0,802; 1,000) ($p = 0,002$) (рис. 2б).

При оценке влияния исходной высоты опухоли на эффективность лечения было установлено, что достижение полного регресса опухоли достоверно чаще наблюдалось при МХ малых размеров (высотой до 3,0 мм) в сравнении с опухолями средних размеров (до 5,2 мм элевации) ($p < 0,0001$) (рис. 3а). При проведении ROC-анализа было установлено, что исходная высота МХ является значимым предиктором отсутствия полного регресса опухоли ($p = 0,001$), площадь под кривой $AUC = 0,922$ (0,795; 1,000) (рис. 3б), что свидетельствует об отличном прогностическом качестве показателя.

Установлены оптимальные пороговые значения высоты опухоли для проведения транспупиллярной ФДТ в изолированном варианте лечения: 3,9–4,35 мм. Полученный диапазон элевации опухоли является значимым критерием при планировании данного вида лечения и в прогнозировании наступления полного регресса опухоли. Метрические параметры максимально допустимой элевации МХ для проведения изолированной ФДТ приведены в таблице 2.

При анализе влияния степени выраженности пигментации МХ на эффективность лечения было установлено, что при слабо пигментированном варианте опухоли у 21 из 22 пациентов (95,5 %) определялся полный регресс опухоли, при умеренном характере — в 9 из 11 случаев (81,8 %), при выраженном характере пигментации только 2 из 5 (40 %) больных достигли полного регресса

Таблица 2. Оптимальные пороговые значения высоты опухоли для проведения транспупиллярной ФДТ в изолированном варианте лечения [cut off]

Table 2. Optimal threshold values of tumor thickness for transpupillary PDT as an isolated treatment option [cut off]

Метод Method	Высота опухоли исходная (мм) Initial tumor thickness (mm)	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Максимум суммы чувствительности и специфичности Maximum sum of sensitivity and specificity	4,35	83,3 %	93,8 %
Минимум модуля разности чувствительности и специфичности Minimum modulus of difference between sensitivity and specificity	3,9	83,3 %	84,4 %

опухоли. Между наступлением полного регресса опухоли и степенью пигментации МХ была обнаружена значимая взаимосвязь ($p = 0,012$ точный двусторонний критерий Фишера) (рис. 4а).

В результате проведенного ROC-анализа удалось установить, что степень пигментации МХ также является значимым предиктором отсутствия полного регресса опухоли ($p = 0,019$), площадь под кривой $AUC = 0,805$ (0,595; 1,000), что свидетельствует об очень хорошем прогностическом качестве показателя (рис. 4б).

Полученные результаты эффективности изолированной ФДТ в локальном лечении МХ и значимость установленных предикторов подтверждаются клиническим наблюдением.

Пациент Б., 66 лет, направлен в Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» МЗ РФ на консультацию офтальмоонколога с подозрением на новообразование хориоидеи правого глаза. Пациент предъявлял жалобы на «вуаль» перед правым глазом, которая появилась около 5 месяцев назад. Пациентом было подписано

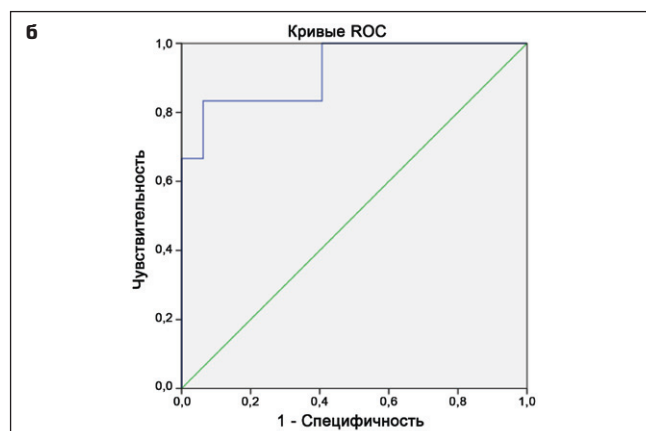
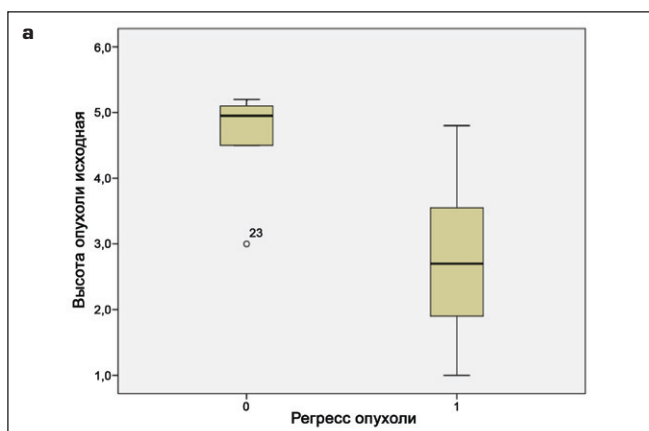


Рис. 3. а — связь исходной высоты МХ с наступлением полного регресса опухоли ($p < 0,0001$); б — ROC-кривая прогностической значимости исходной высоты опухоли, $AUC = 0,922$ (0,795; 1,000) ($p = 0,001$)

Fig. 3. а — relationship between the initial thickness of the CM and the onset of complete tumor regression ($p < 0.0001$); б — ROC-prognostic value curve of the initial tumor thickness, $AUC = 0.922$ (0.795; 1.000) ($p = 0.001$)

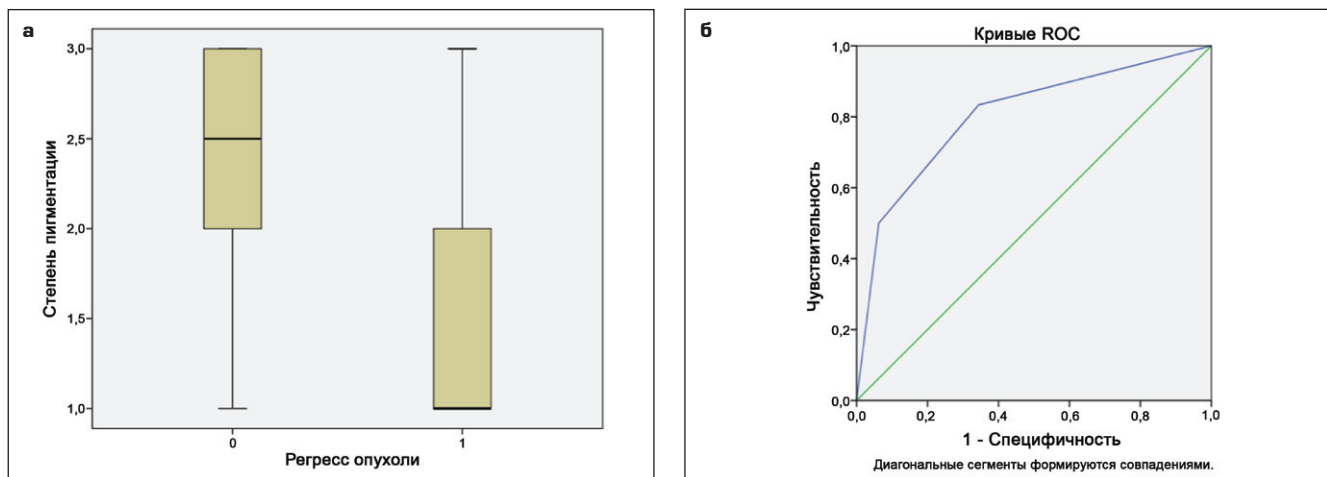


Рис. 4. а — связь степени выраженности пигментации МХ с наступлением полного регресса опухоли ($p = 0,012$). 1 — слабо пигментированная МХ, 2 — умеренно пигментированная МХ, 3 — густо пигментированная МХ; б — ROC-кривая прогностической значимости степени пигментации МХ. AUC = 0,805 (0,595; 1,000) ($p = 0,019$)

Fig. 4. а — relationship between the degree of CM pigmentation and the onset of complete tumor regression ($p = 0.012$). 1 — weakly pigmented CM, 2 — moderately pigmented CM, 3 — severe pigmented CM; б — ROC-prognostic value curve of the CM pigmentation degree, AUC = 0.805 (0.595; 1.000) ($p = 0.019$)

информированное согласие на диагностическое обследование. По результатам стандартного офтальмологического обследования установлено: острота зрения OD = 0,8 cyl +1,0 D ax 180 = 0,95; OS = 0,6 sph +0,5 cyl +1,0D ax 180 = 0,8; ВГД (по данным пневмотонометрии): OD = 10 мм рт. ст., OS = 12 мм рт. ст. При биомикроскопии правого глаза передний отдел без особенностей, офтальмоскопически диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, в макулярной области без патологии, по ходу нижневисочной сосудистой аркады определялся проминирующий густо пигментированный очаг размерами 5–6 PD с локальной экссудативной отслойкой сетчатки. Левый глаз без патологии.

Согласно результатам мультимодального диагностического обследования (рис. 5), включающего ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе в режиме дуплексной доплерографии (УЗДГ) с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК), в нижне-височном квадранте определялось проминирующее округлое новообразование хориоидеи высотой до 2,4 мм, диаметром

основания до 6,5 мм, в режиме ЦДК — густая сосудистая сеть в толще очага, регистрировался среднескоростной среднерезистентный кровоток. Книзу от образования распространялась локальная отслойка сетчатки. Оптическая когерентная томография (ОКТ) выполнена с помощью прибора Optovue XR Avanti в режиме Raster и Cross Line. По результатам ОКТ определялся проминирующий фокус хориоидеи с локальной отслойкой нейроэпителия вокруг фокуса, сетчатка над образованием с признаками

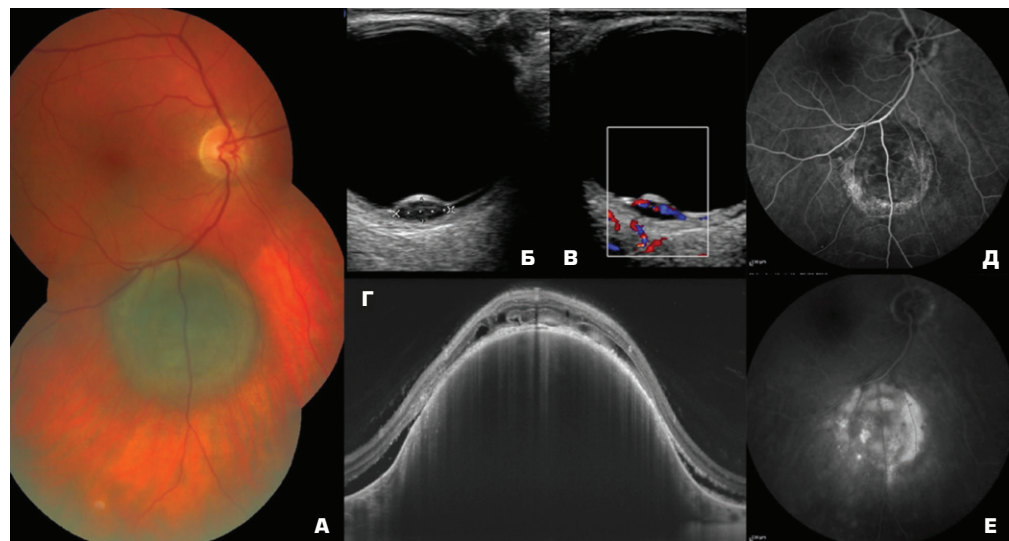


Рис. 5. Данные инструментального обследования пациента Б. до лечения: А — фотоконтроль, Б — ультразвуковое исследование, В — ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием, Г — оптическая когерентная томография, Д — ранняя фаза флюоресцентной ангиографии, Е — поздняя фаза флюоресцентной ангиографии

Fig. 5. Instrumental examination of the patient B. before treatment: A — colour fundus photo, Б — ultrasound examination, В — ultrasound examination with color Doppler, Г — optical coherence tomography, Д — early phase of fluorescein angiography, Е — late phase of fluorescein angiography

отека. По данным флюоресцентной ангиографии (ФАГ) на средней периферии по ходу нижневисочной сосудистой аркады в проекции пигментного очага в ранние фазы на фоне гипофлюоресценции прослеживалась субретинальная сосудистая сеть. В ходе исследования отмечалось накопление красителя в ткани образования, экстравазация красителя из ретинальных сосудов вблизи образования (рис. 5).

Для оценки экстраокулярной распространенности процесса было выполнено МРТ-исследование органов брюшной полости и головного мозга, МСКТ легких. По результатам дополнительных исследований — без патологических изменений.

На основании данных клинко-инструментального обследования пациенту был установлен диагноз: Меланома хориоидеи $T_{1a}N_0M_0$ I стадия. Вторичная локальная отслойка сетчатки.

Учитывая размеры опухоли, обильную васкуляризацию по данным УЗИ с ЦДК, локализацию и наличие локальной отслойки сетчатки, пациенту было предложено лечение в объеме транспупиллярной фотодинамической терапии. Пациентом было подписано

добровольное информированное согласие на лечение.

Транспупиллярную ФДТ выполняли по методике, описанной в разделе «Пациенты и методы». На следующий день после ФДТ отмечались умеренной степени выраженности реакция в виде побеления и отека поверхности опухоли, единичные кровоизлияния по центральному краю образования (рис. 6).

Через один месяц после лечения наблюдалась положительная динамика — офтальмоскопически в области новообразования визуализировалась зона хориоретинальной

атрофии (фото глазного дна представлено на рис. 7А). По данным УЗИ определялась остаточная проминенция образования до 0,4 мм с диаметром основания до 5,3 мм, в режиме ЦДК внутриопухолевый кровоток не регистрировался, имел место регресс вторичной отслойки сетчатки (рис. 7Б). На ОКТ показан фиброваскулярный рубец (рис. 7В и Г).

Спустя 12 месяцев после лечения был получен полный регресс опухоли: на контрольном осмотре острота зрения правого глаза составила 0,5 sph +0,75 cyl + 1,25 ax 175 = 0,8, ВГД по данным пневмотонометрии = 11 мм рт. ст. При осмотре глазного дна в зоне опухоли сформировалась зона атрофии хориоидеи (рис. 8А). По ОКТ определялась атрофия сетчатки и пигментного эпителия в зоне образования, отсутствие элевации опухоли (рис. 8Б). На УЗИ опухоль не визуализировалась, сетчатка прилежала во всех отделах (рис. 8В).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФДТ является методом лечения, основанным на использовании фотосенсибилизатора и лазерного излучения, взаимодействие которых приводит к прямому цитотоксическому действию на опухолевый субстрат, тромбозу внутриопухолевых сосудов, а также к активации иммунного ответа [8, 10]. До сегодняшнего дня спорным вопросом остается возможность применения данного метода в лечении меланомы сосудистой оболочки глаза.

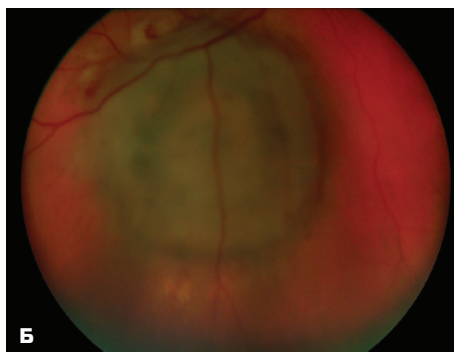


Рис. 6. Фото глазного дна пациента Б на следующий день после проведения транспупиллярной ФДТ

Fig. 6. Colour fundus photo of the patient B one day after transpupillary PDT

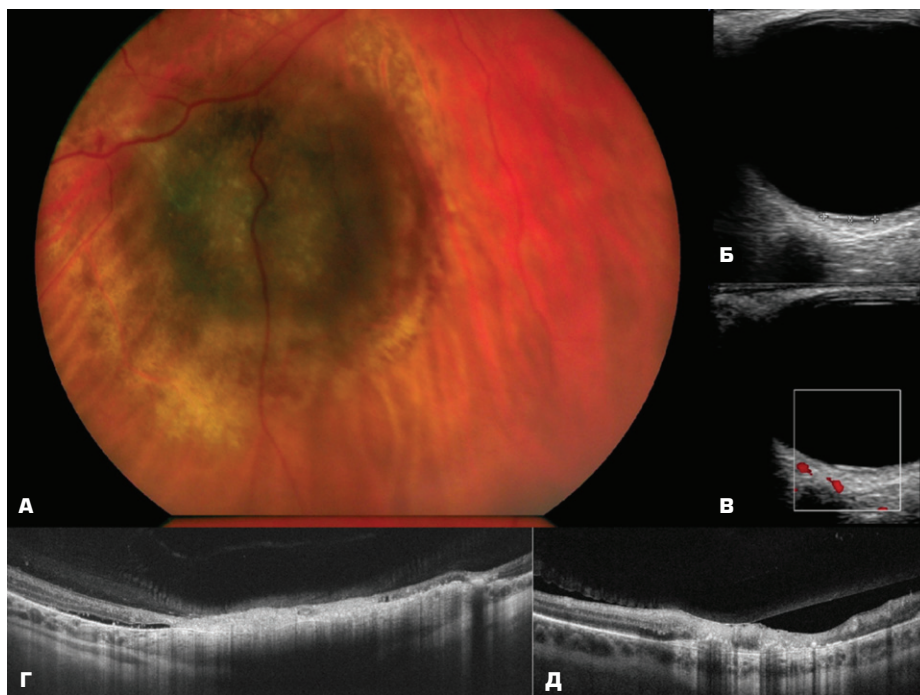


Рис. 7. Пациент Б. Фото глазного дна (А), ультразвуковое исследование (Б), ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием (В), ОКТ (Г и Д) через 1 месяц после лечения

Fig. 7. Patient B. Colour fundus photo (A), ultrasound (Б), ultrasound with color Doppler (В), OCT (Г and Д) 1 month after treatment

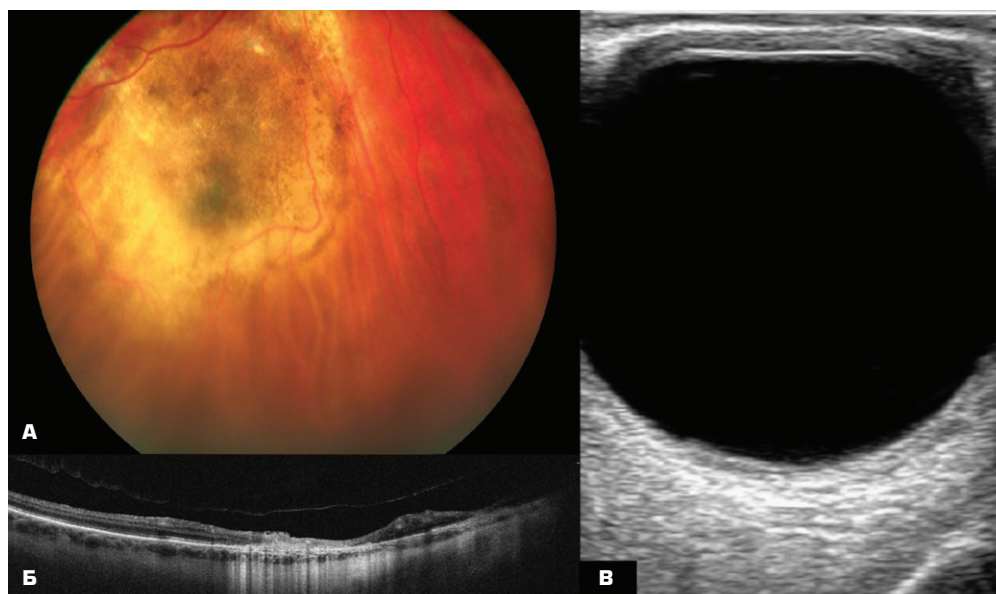


Рис. 8. Пациент Б. Фото глазного дна (А), ОКТ (Б) и УЗИ (В) через год после лечения

Fig. 8. Patient B. Colour fundus photo (A), OCT (B) and ultrasound (B) one year after treatment

Возможности ФДТ во многом определяются фотофизическими и фармакокинетическими характеристиками ФС, обеспечивающего необходимую эффективность, безопасность и направленность проводимого лечения. В зарубежной практике ФДТ применяется с препаратами первого поколения (порфиринового ряда), которые показали многообещающие результаты в экспериментальных исследованиях меланомы на животных и при лечении внутриглазных опухолей, которые не реагировали на традиционную терапию [15]. Однако имеющиеся в зарубежной литературе данные о применении ФДТ с ФС первого поколения в лечении МХ носят противоречивый характер и не позволяют судить о достаточной эффективности и безопасности данного подхода из-за низкой фотодинамической активности порфириновых препаратов и длительной кожной фототоксичности [11–13].

Прорывом в отечественной онкологической практике явилось появление фотосенсибилизаторов второго поколения (на основе хлорина е6), которые имеют максимум поглощения в диапазоне 650–700 нм, что позволяет повысить эффективность лечения за счет увеличения глубины проникновения лазерного излучения в биологические ткани, а также за счет более высокого контраста накопления ФС в сосудистых структурах и в тканях с повышенной митотической активностью [7, 16]. Результаты, полученные в данном исследовании, показали, что применение ФДТ с ФС хлоринового ряда в изолированном лечении МХ малых и средних размеров позволяет достичь полного регресса опухоли у 84 % пациентов. Полученная эффективность лечения подтверждается исследованиями Ю.А. Белого и соавт. (2008), в которых проводилась оценка эффективности ФДТ с ФС хлоринового ряда (фотодита-

зин) в лечении МХ различных размеров, в том числе малых МХ со сроком наблюдения от 12 до 36 мес. [9, 14]. В работе на небольшой выборке (7 пациентов) было продемонстрировано наступление у всех пациентов полного или частичного регресса с остаточной элевацией аваскулярного опухолевого очага от 0,6–1,2 мм на сроке 6 месяцев [9]. Пятилетние результаты применения ФДТ с ФС хлоринового ряда в лечении МХ малых размеров, продемонстрированные Л.В. Науменко и соавт. (2020), свидетельствуют

о возможности достижения полного и частичного регресса опухоли у 98,5 % пациентов [10].

Высота опухоли является одним из факторов, имеющих большое значение при планировании лечения. В данном исследовании при проведении детального статистического анализа были получены точки отсечения (cut off) максимально допустимой элевации МХ для проведения изолированной ФДТ: 3,9–4,35 мм, что отчасти согласуется с литературными данными, в которых было показано, что важная роль отводится исходным размерам опухолевого очага [10]. Так, было определено, что в группе пациентов с толщиной опухоли $3,3 \pm 1,0$ мм продолженный рост МХ после ФДТ имел место в 67,0 %, что послужило основанием для перехода к комбинированному или лучевому лечению [10].

В ряде исследований была продемонстрирована прямая зависимость результата ФДТ от кровоснабжения опухоли [5, 8, 9]. В полученных нами данных установлено, что исходная степень васкуляризации МХ является значимым фактором эффективности транспуиллярной ФДТ. Полный регресс достоверно чаще достигался в случаях гипер- и гиповаскулярной МХ в сравнении с аваскулярными вариантами, что подчеркивает важность оценки характеристики кровотока с применением комплексного УЗИ с ЦДК на этапе отбора пациентов на лечение [17].

Дискутабельным является вопрос о роли пигментации опухоли при выполнении ФДТ. В данном исследовании ФДТ проводили преимущественно при слабо и умеренно пигментированных вариантах МХ, при этом полученная высокая результативность лечения (95,5 и 81,8 %) находится в полном соответствии с данными ранее проведенных исследований, касающихся ФДТ с использованием препаратов хлоринового ряда [9, 10, 14]. Вместе с тем

представленный в данной публикации клинический пример с пигментированным вариантом МХ показывает возможность получения атрофического хориоретинального рубца в исходе ФДТ на сроке наблюдения 12 месяцев.

Следует предположить, что выраженная степень пигментации, вероятно, является условным ограничением к применению ФДТ с препаратами хлоринового ряда, поскольку данный метод применяется для лечения пигментированных кожных меланом [18]. Кроме того, в ряде зарубежных исследований, основанных на применении ФС первого поколения, была доказана возможность применения ФДТ при пигментированных опухолях при условии проведения лечения несколькими курсами. Авторами был выполнен ретроспективный анализ отдаленных результатов применения ФДТ с вертепорфином у 26 пациентов, из которых в 73 % случаев наблюдались густо пигментированные варианты МХ [11]. В исследовании I.D. Fabian и соавт. при лечении ФДТ (в 3 этапа) пигментированных вариантов МХ был достигнут полный регресс опухоли в 62 % случаев на сроке наблюдения 27 месяцев с регрессом вторичной отслойки сетчатки и значительным улучшением остроты зрения [12].

Вопросы пигментации и возможностей ФДТ требуют продолжения исследований, разработки оптимальных параметров лазерного воздействия с объективизацией оценки степени пигментации опухоли.

Таким образом, проведенный многофакторный анализ предикторов эффективности транспупиллярной ФДТ в изолированном лечении МХ позволил определить клинические, гемодинамические и метрические критерии, способные оказывать влияние на эффективность ФДТ.

Выводы

Эффективность транспупиллярной ФДТ с препаратами хлоринового ряда в изолированном локальном лечении МХ малых и средних размеров определяется возможностью достижения полного регресса опухоли в 84 % случаев. Значимыми предикторами эффективности лечения являются: гипо/гиперваскулярный характер васкуляризации опухоли ($p = 0,001$), исходная элевация новообразования до 3,9–4,5 мм ($p = 0,0001$) и слабая/умеренная степень выраженности пигментации МХ ($p = 0,012$).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Панова И.Е. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
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 или анализ и интерпретацию данных; подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;
Гвазав В.Г. — сбор данных; подготовка статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1881–1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
- O'Day RJ, Roelofs KA, Negretti GS, Hay G, Arora AK, Stoker I, Damato BE, Sago MS, Cohen VML. Long-term visual outcomes after ruthenium plaque brachytherapy for posterior choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2023 Apr;37(5):959–965. doi: 10.1038/s41433-022-01944-4.
- Быховский АА, Панова ИЕ, Самкович ЕВ. Постлучевой макулярный отек после брахитерапии меланомы хориоидеи (Ru/Rh106): факторы риска и возможности коррекции. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(6):19–23. Bykhovskiy AA, Panova IE, Samkovich EV. Post-radiation macular edema after brachytherapy for choroidal melanoma (Ru/Rh106): risk factors and correction possibilities. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(6):19–23 (In Russ.). doi: 10.17116/onkolog20231206119.
- Саакян СВ, Мякошина ЕБ, Юровская НН. Спектральная оптическая когерентная томография в оценке эффективности транспупиллярной термотерапии начальной меланомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(3):32–37. Saakian SV, Miakoshina EB, Iurovskaya NN. Spectral domain optical coherence tomography for evaluation of transpupillary thermotherapy efficacy in early uveal melanoma. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(3):32–37 (In Russ.).
- Науменко ЛВ. Транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза. *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):29–35. Naumenko LV. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma. *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):29–35 (In Russ.). doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-29-35.
- Бровкина АФ, Борисова З Л. Оптимизация показаний к транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(4):48–52. Brovkinina AF, Borisova ZL. Optimization of indications for transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. *Vestnik Oftalmologii*. 2010;126(4):48–52 (In Russ.).
- Лихванцева ВГ, Будзинская МВ, Шевчик СА. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» в офтальмоонкологии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2005;2(4):39–40. Likhvantseva VG, Budzinskaya MV, Szewczyk SA. The first clinical experience with photodynamic therapy using a photosensitizer domestic "Photosens" in ophthalmology. *Russian biotherapeutic journal*. 2005;2(4):39–40.
- Самкович ЕВ, Панова ИЕ, Бойко ЭВ, Свистунова ЕМ, Быховский АА. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении меланомы хориоидеи. *Офтальмохирургия*. 2024;2:99–108. Samkovich EV, Panova IE, Boyko EV, Svistunova EM, Bykhovskii AA. Photodynamic therapy in the combined treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmosurgery*. 2024;2:99–108 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2024-2-99-108.
- Белый ЮА, Терещенко АВ, Володин ПЛ, Каплан МА. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза малого размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2008;4:61–66. Belyy YuA, Tereshchenko AV, Volodin PL, Kaplan MA. Photodynamic therapy with photoditazine for the treatment of small choroidal melanomas. *Russian biotherapeutic journal*. 2008;4:61–66.
- Науменко ЛВ, Жилиева ЕП. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы сосудистой оболочки глаза. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2020;10(4):489–500. Navumenka LV, Zhilyayeva EP. Transpupillary Photodynamic Therapy of the Uveal Melanoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2020;10(4):489–500. doi: 10.34883/PL.2020.10.4.021.
- Roelofs KA, Fabian ID, Arora AK, Cohen VML, Sago MS. Long-term Outcomes of Small Pigmented Choroidal Melanoma Treated with Primary Photodynamic Therapy. *Ophthalmol Retina*. 2021 May;5(5):468–478. doi: 10.1016/j.oret.2020.08.019.
- Fabian ID, Stacey AW, Harby LA, Arora AK, Sago MS, Cohen VML. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidal melanoma: a 3-year retrospective analysis. *Br J Ophthalmol*. 2018 Dec;102(12):1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
- Rolfé OF, Stark AL, Hamilton HR, D'Mellow M, Palmer JM, McGrath LA, Warrier SK, Glasson WJ. Combined photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2024 Feb 29;S0008-4182(24)00034-6. doi: 10.1016/j.cjco.2024.02.001.
- Белый ЮА, Терещенко АВ, Володин ПЛ. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы хориоидеи средних размеров с препаратом «Фотодитазин» (клинический случай). *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2008;8(1):22–26. Bely YuA, Tereshchenko AV, Volodin PL. Transpupillary photodynamic therapy of medium-sized choroidal melanoma with the drug «Photoditazine» (clinical case). *Refractive surgery and ophthalmology*. 2008;8(1):22–26.
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Flotte T, Gragoudas E, Birngruber R. Photodynamic Therapie experimenteller, intraokularer Tumoren mit Benzoporphyrin-Lipoprotein [Photodynamic therapy of experimental, intraocular tumors with benzoporphyrin-lipoprotein]. *Ophthalmologie*. 1994 Jun;91(3):348–356. German.
- Аветисов СЕ, Лихванцева ВГ, Решетников АВ, Федоров АА, Верещагина МВ, Балаян МЛ, Крупнов РН. Отечественный фотосенсибилизатор «Радахлорин» в фотодинамической терапии опухолей эпипупиллярной и хориоидальной локализации (экспериментальные исследования). *Вестник офтальмологии*. 2005;121(5):9–13. Avetisov SE, Likhvantseva VG, Reshetnikov AV, Fedorov AA, Vereshchagina MV, Balaian ML, Krupnov RN. Russian photosensitizer radachlorine in photodynamic therapy for epibulbar and choroid tumors: experimental studies. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2005 Sep-Oct;121(5):9–13 (In Russ.).

17. Белый ЮА, Терещенко АВ, Володин ПЛ, Тешин ВВ. Способ определения показаний к фотодинамической терапии меланом хориоидеи. Патент RU 2343831, 20.01.2009.
Belyy YuA, Tereschenko AV, Volodin PL, Teschin VV. Method of determination of indications to photodynamic therapy of choroid melanoma. Patent RU 2343831, 20.01.2009.

18. Ганусевич ОН, Нестерович ТН, Ачинович СЛ, Федоркевич ИВ. Опыт неoadьювантной фотодинамической терапии меланомы. Research'n Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2019;6(1S):94.
Ganusevich ON, Nesterovich TN, Achinovich SL, Fedorkevich IV. Experience of neoadjuvant photodynamic therapy of melanoma. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6(1S):94.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панова Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе
Санкт-Петербургского филиала, профессор кафедры
<https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>

Бойко Эрнест Витальевич
доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского
филиала, профессор кафедры
<https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Самкович Елена Владиславовна
кандидат медицинских наук, заведующая научно-образовательным отделом,
врач-офтальмолог, врач-онколог, врач ультразвуковой диагностики
<https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Гвазава Виктория Гиевна
врач-офтальмолог, врач ультразвуковой диагностики
<https://orcid.org/0000-0002-2765-0332>

ABOUT THE AUTHORS

Panova Irina E.
MD, Professor, deputy director for scientific work of the Saint Petersburg Branch
<https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>

Boiko Ernest V.
MD, Professor, director of the Saint Petersburg Branch
<https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Samkovich Elena V.
PhD, Head of the Scientific and Educational Department, ophthalmologist,
oncologist, ultrasonic diagnostician
<https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Gvazava Viktoriya G.
ophthalmologist, ultrasonic diagnostician
<https://orcid.org/0000-0002-2765-0332>