

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ СЛАБОПИГМЕНТНЫХ ФОРМ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

Е.П. Жилияева, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, С.А. Красный, Д.А. Церковский, И.Ю. Жерко
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, п. Лесной, Республика Беларусь

Резюме

Лечение слабопигментных опухолей малых размеров может проводиться с применением фотодинамической терапии (ФДТ). Материалом для анализа послужили полученные из Белорусского канцер-регистра данные медицинской документации 112 пациентов с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10) за период 2013–2021 гг. Оценка размеров и уровня кровотока в опухолях осуществляли с использованием УЗИ аппарата с приставкой доплер. ФДТ проводили с использованием полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (Lemt, Республика Беларусь, $\lambda=661$ нм) с диаметром светового пятна от 1 до 3 мм в течение 60 с на одно поле со световой дозой 50 Дж/см². Воздействию подвергали всю поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей. Пигментацию опухоли оценивали визуально. Для оценки результата лечения общая группа пациентов была разделена на три подгруппы по толщине и базальному диаметру опухоли. I группа включала 40 (35,7%) пациентов со средним значением толщины опухоли 1,4±0,2 мм и базальным диаметром 5,8±1,5 мм; II группа – 51 (45,5%) пациента со средним значением толщины опухоли 2,3±0,3 мм и базальным диаметром 7,9±1,5 мм; III группа – 21 (18,8%) пациента со средним значением толщины опухоли 3,8±0,4 мм и базальным диаметром 9,8±1,4 мм. После ФДТ в общей группе у 29 (25,9%) пациентов зарегистрирована полная резорбция опухоли, у 83 (74,1%) – стабилизация. Сохранить глазное яблоко удалось у 107 (95,5%) пациентов. Продолженный рост и рецидив установлены у 34 пациентов: 25 (22,3%) и 9 (8,0%) соответственно, из них у 29 (85,3%) после лечения сохранено глазное яблоко. Произведено 5 (4,5%) энуклеаций. Скорректированная одногодичная кумулятивная выживаемость составила 100%, 3-летняя – 95,8±2,4%, 5-летняя – 93,7±3,1%.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, слабопигментная опухоль, фотодинамическая терапия, лазерная транспупиллярная термотерапия, брахитерапия, рецидив, продолженный рост.

Для цитирования: Жилияева Е.П., Науменко Л.В., Красный С.А., Демешко П.Д., Церковский Д.А., Жерко И.Ю. Фотодинамическая терапия первичных и рецидивных форм слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 17–23. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-17-23.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF PRIMARY AND RECURRENT FORMS OF WEAKLY PIGMENT CHOROIDAL MELANOMA

Zhyliayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu.
N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

Treatment of poorly-pigmented tumors of small sizes can be carried out using photodynamic therapy (PDT). The material for the analysis was data on 112 patients. We used data from the Belarusian Cancer Registry, medical records of patients with clinically diagnosed choroid melanoma (C69.3 according to ICD-10) for the period 2013–2021. The size and level of blood flow in the tumors were assessed using an ultrasound machine with a doppler attachment. PDT was carried out using a «UPL PDT» semiconductor laser (Lemt, Republic of Belarus, $\lambda=661$ nm) with a light spot diameter of 1 to 3 mm for 60 s per field with a light dose of 50 J/cm². The entire surface of the tumor was exposed to the action, with the fields “tiled”, from the periphery to the top of the tumor, with overlapping fields. Tumor pigmentation was assessed visually. To evaluate the treatment outcome, the general group of patients was divided into three subgroups according to thickness and basal diameter. Group I - 40 (35.7%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, with an average tumor thickness of 2.3 ± 0.3 mm, basal diameter - 7.9 ± 1.5 mm. III - 21 (18.8%) patients. The mean value of the tumor thickness was 3.8±0.4 mm, the basal diameter was 9.8±1.4 mm. After PDT in the general group (n=112), 29 (25.9%) patients had complete tumor resorption, and 83 (74.1%) patients had stabilization. The eyeball was saved in 107 (95.5%) patients. Continued growth and relapse were recorded in 34 patients: 25 (22.3%) and 9 (8.0%), respectively. In 29 (85.3%) patients, the eyeball was preserved after treatment of relapse and continued growth. 5 (4.5%) enucleations were performed. Adjusted one-year cumulative survival was 100%, 3-year and 5-year 95.8±2.4%, 93.7±3.1%, respectively.

Key words: choroid melanoma, poorly pigmented tumor, photodynamic therapy, laser transpupillar thermotherapy, brachytherapy, recurrence.

For citation: Zhyliayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu. Photodynamic therapy of primary and recurrent forms of weakly pigment choroidal melanoma, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 17–23. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-17-23.

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Меланома сосудистой оболочки глаза (меланома хориоидеи, МХ) – это опухоль, развивающаяся из клона клеток второй пигментной системы (нервный гребень) и обладающая злокачественным потенциалом. Средний возраст заболевших составляет $64,0 \pm 10,0$ лет [1]. В Республике Беларусь в последние годы пик заболеваемости сместился на более старшие возрастные группы [2]. Практически половина пациентов, которые обращаются за помощью, имеют опухоли больших размеров и не могут быть подвергнуты органосохраняющему лечению. Предпочтение при опухолях малых размеров следует отдавать малоинвазивным методам с сохранением функций глазного яблока. С хорошими результатами проходят лечение пациенты с использованием лазерных методик: лазерной транспупиллярной термотерапии (ТТТ), фотодинамической терапии (ФДТ). В последние годы метод ФДТ активно развивается [3] и хорошо себя зарекомендовал в лечении МХ и других злокачественных поражений оболочек глаза, в том числе остеом и метастатических поражений [4]. ФДТ, по данным некоторых авторов, может быть использована перед проведением биопсии как способ, снижающий риск кровотечения из опухоли во время выполнения инвазивного вмешательства [5]. ФДТ по сравнению с лучевой терапией дает обнадеживающие результаты в лечении тяжелой онкопатологии оболочек глаза, связанной с остротой зрения [4, 6–8]. МХ развивается из меланоцитов и относится к одному из устойчивых новообразований ко всем известным методам лечения. Исследования, которые проводятся во всем мире, показывают обнадеживающие результаты использования ФДТ при МХ [9].

Материалы и методы

Для исследования использованы данные Белорусского канцер-регистра и историй болезней пациентов с клинически установленным диагнозом МХ (С 69.3 по МКБ-10) за период 2013–2021 гг.

В исследование включены 112 пациентов, из них 37 (33,0%) мужчин и 75 (67,0%) женщин, со слабопигментными МХ. Пигментацию опухоли оценивали визуально. Все пациенты были подвергнуты ФДТ. Минимальный возраст составил 22 года, максимальный – 85 лет, медиана – $64,5 \pm 9,0$ лет. Средние значе-

ния толщины опухоли составили $2,3 \pm 0,7$ мм, базального диаметра – $7,4 \pm 1,9$ мм. У 84 (75,0%) пациентов диагностирована опухоль с распространенностью cT1N0M0, у 28 (25,0%) – cT2N0M0. Один курс ФДТ проведен 80 (71,4%) пациентам, 2 курса – 21 (18,8%), 3 курса – 10 (8,9%) и 1 (0,9%) пациенту проведено 4 курса ФДТ. С единственной диагностированной МХ было 93 (83,0%) пациента. Синхронные и метасинхронные опухоли были зарегистрированы у 19 (17,0%) пациентов.

Для детальной оценки результата проведенного лечения пациенты были разделены на три группы в зависимости по толщине и базального диаметра опухоли.

В группу I вошли 40 (35,7%) пациентов, в том числе 12 (30,0%) мужчин и 28 (70,0%) женщин. Минимальный возраст составил 22 года, максимальный – 81 лет, медиана – $65,5 \pm 8,1$ лет. У 38 (95,0%) пациентов установлена распространенность опухоли cT1N0M0, у 2 (5,0%) – cT2N0M0. Минимальная толщина опухоли составляла 0,8 мм, максимальная – 1,7 мм, среднее значение – $1,4 \pm 0,2$ мм. Минимальный базальный диаметр опухоли составил 1,2 мм, максимальный – 10,3 мм, среднее значение – $5,8 \pm 1,5$ мм. Один курс ФДТ проведен 34 (85,0%) пациентам, 2 курса – 5 (12,5%), 3 курса – 1 (2,5%). Синхронный и метасинхронный рак был зарегистрирован у 5 (12,5%) пациентов.

Группа II включала 51 (45,5%) пациента, из них 16 (31,4%) мужчин и 35 (68,6%) женщин. Минимальный возраст составил 30 лет, максимальный – 85 лет, медиана – $62,5 \pm 9,0$ лет. У 42 (82,4%) пациентов диагностирована опухоль cT1N0M0, у 9 (17,6%) – cT2N0M0. Минимальная толщина опухоли соответствовала 1,8 мм, максимальная – 3,0 мм, среднее значение – $2,3 \pm 0,3$ мм; минимальный размер базального диаметра опухоли составил 3,0 мм, максимальный – 11,9 мм, среднее значение – $7,9 \pm 1,5$ мм. Синхронный и метасинхронный рак установлен у 7 (13,7%) больных. Один курс ФДТ проведен 31 (60,8%) пациенту, 2 курса – 13 (25,5%), 3 курса – 6 (11,8%), 4 курса – 1 (1,9%).

В группу III вошли 21 (18,8%) пациент. Мужчин – 9 (42,9%), женщин – 12 (57,1%). Минимальный возраст составил 31, максимальный – 83, медиана – $63,0 \pm 9,1$ лет. У 4 (19,0%) пациентов диагностирована опухоль cT1N0M0, у 17 (81,0%) – cT2N0M0. Минимальная толщина опухоли соответствовала 3,1 мм, мак-

симильная – 5,2 мм, среднее значение – $3,8 \pm 0,4$ мм; минимальный размер базального диаметра опухоли составил 7,0 мм, максимальный – 13,5 мм, среднее значение – $9,8 \pm 1,4$ мм. Один курс ФДТ проведен 15 (71,4%) пациентам, 2 курса – 3 (14,3%), 3 курса – 3 (14,3%). Синхронный и метастатический рак установлен у 7 (33,3%).

Размеры и уровень кровотока в опухолях оценивали с использованием УЗИ с приставкой доплер. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), который вводили внутривенно в течение 30 мин в дозе 2,0–2,5 мг/кг массы тела пациента в условиях затемненного помещения за 3 ч до ФДТ. Использовали полупроводниковый лазер «УПЛ ФДТ» (Lemt, Республика Беларусь, $\lambda=661$ нм) с диаметром светового пятна от 1 до 3 мм в течение 60 с на одно поле со световой дозой 50 Дж/см². Воздействию подвергали всю поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей.

Локализация МХ на глазном дне представлена в табл. 1.

Непосредственный результат лечения оценивали согласно рекомендации ВОЗ при солидных опухолях. Полная резорбция опухоли характеризовалась

формированием полноценного очага атрофии в зоне бывшего залегания опухоли, однако допускалось возможное распыление или незначительное скопление пигмента. Критериями стабилизации опухолевого процесса считали уменьшение размеров опухоли или, при выраженной пигментации, отсутствие изменений размеров, отсутствие кровотока. Отсутствие эффекта от проводимого лечения – отсутствие изменений со стороны опухоли или увеличение ее размеров с сохранением или усилением кровотока в ней. Положительным результатом лечения считали полную резорбцию или стабилизацию опухолевого процесса.

При динамическом наблюдении за пациентами со стабилизацией опухолевого процесса продолженным ростом опухоли в оболочках глаза считали состояние, когда на фоне стабилизации регистрировали увеличение размера и появление сосудистой сети в опухоли. Рецидивом считали состояние, когда на фоне атрофического хориоретинального очага (полная регрессия) регистрировали рост опухоли. Прогрессированием заболевания считали появление отдаленных метастазов в других органах.

Для расчета выживаемости использовали показатель скорректированной кумулятивной выживаемости (СКВ).

Таблица 1

Локализация меланомы хориоидеи на глазном дне

Table 1

Localization of choroid melanoma in the fundus

Локализация Localization	Группа I Group I n=40		Группа II Group II n=51		Группа III Group III n=21	
	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%
Прилежит к диску зрительного нерва Adjacent to the optic nerve	3	7,5	2	3,9	1	4,8
Менее 3 мм (задний полюс) к диску зрительного нерва Less than 3 mm (posterior pole) to the optic disc	18	45,0	28	54,9	16	76,2
Более 3 мм от диска зрительного нерва More than 3 mm from the optic disc	5	12,5	5	9,8	2	9,5
Прилежит к макуле менее 3 мм Adjacent to the macula less than 3 mm	10	25,0	9	17,6	2	9,5
Отстоит от макулы более 3 мм More than 3 mm away from the macula	2	5,0	2	3,9	0	0
Периферия Periphery	2	5,0	5	9,8	0	0

Результаты

После ФДТ в общей группе ($n=112$) при сроках наблюдения от 2,5 мес до 3 лет у 29 (25,9%) пациентов зарегистрирована полная резорбция опухоли, у 83 (74,1%) – стабилизация опухолевого процесса. Продолженный рост (25/22,3%) и рецидивы (9/8,0%) на фоне стабилизации и продолженного роста опухоли установлены у 34 больных. В этой связи энуклеация выполнена 5 (4,5%) пациентам, 29 (85,3%) больным глазное яблоко сохранено. Сохранить глазное яблоко в общей группе удалось у 107 (95,5%) пациентов. СКВ составила 100%, 3-летняя и 5-летняя выживаемость – $95,8 \pm 2,4\%$, $93,7 \pm 3,1\%$, соответственно.

В группе I зарегистрировано 10 (25,0%) полных резорбций опухоли с формированием хориоретинального атрофического очага и 30 (75,0%) стабилизаций опухолевого процесса. При динамическом наблюдении на фоне зафиксированной стабилизации продолженный рост выявлен у 1 (2,5%) пациента через 5 мес после лечения, ему проведена брахитерапия (БТ). Выявлены 2 (5,0%) рецидива через 1 год и 1,5 года, пациентам также была проведена БТ. У 5 (12,5%) больных с синхронными и метакронными МХ продолженного роста и рецидива опухоли не зарегистрировано. Все пациенты живы. Осложнений и прогрессирования заболевания не установлено.

В группе II у 15 (29,4%) пациентов установлена полная резорбция опухоли, у 36 (70,6%) – стабилизация опухолевого процесса. При динамическом наблюдении на фоне зафиксированной стабилизации продолженный рост отмечен у 14 (27,5%) пациентов в период наблюдения от 2 до 8 мес. Из них 11 (21,6%) пациентам проведена БТ, комбинированное лазерное лечение, включающее курсы ФДТ и ТТТ, получил 1 (2,0%) больной. Энуклеация произведена 2 (4,0%) пациентам. Рецидив зарегистрирован в 7 (13,7%) случаях в период наблюдения от 8 мес до 2 лет. Из них 5 (9,8%) больных излечены курсами ФДТ, в 2 (4,0%) слу-

чаях проводили комбинированное лазерное лечение с использованием ФДТ и ТТТ. Осложнений лечения не зарегистрировано. Из 7 (13,7%) пациентов с синхронным и метакронным заболеванием у 4 зарегистрированы продолженный рост (3 наблюдения) и рецидив заболевания (1 наблюдение). У 2 пациентов на первом и втором году после установления диагноза и проведения лечения выявлены метастазы МХ в печени (летальный исход) и костях (пациент жив).

В группе III у 4 (19,0%) пациентов установлена полная резорбция опухоли, у 17 (81,0%) – стабилизация опухолевого процесса. При динамическом наблюдении на фоне зафиксированной стабилизации продолженный рост зарегистрирован у 10 (46,7%) пациентов в период наблюдения от 3 мес до 1,2 года. Из них 8 пациентам проведено комбинированное лечение, включающее курсы ТТТ и БТ. 2 пациентам проведены курсы лазерной терапии, включающие ТТТ и ФДТ. Впоследствии 2 пациентам была выполнена энуклеация. У 3 (14,3%) больных через 11 мес на фоне продолженного роста и второго курса БТ развились осложнения: вторичная отслойка сетчатки, кровоизлияние в оболочки глаза, оптикоретинопатия. Из 7 (33,3%) пациентов с синхронным и метакронным заболеванием у 2 зарегистрирован продолженный рост опухоли. Один пациент умер от прогрессирования заболевания в печени через два года после регистрации продолженного роста МХ в оболочках глаза.

При динамическом наблюдении после ФДТ резорбция опухоли идет медленно, поэтому доля стабилизаций опухолевого процесса в 3 раза выше, чем полная резорбция опухоли ($p < 0,05$). Локализация опухоли в сосудистой оболочке глаза (центральная зона, экватор, периферия) не влияет на результат проведенной ФДТ ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены показатели СКВ в группах исследования.

Таблица 2

Показатели скорректированной кумулятивной выживаемости в группах исследования

Table 2

Indicators of adjusted cumulative survival by study groups

Скорректированная кумулятивная выживаемость, % Adjusted cumulative survival, %	Группа I Group I	Группа II Group II	Группа III Group III
1 летняя 1 year old	100,0	100,0	100,0
3 летняя 3 year old	100,0	$94,9 \pm 3,6$	$93,3 \pm 5,4$
5 летняя 5 year old	100,0	$93,3 \pm 6,4$	$93,3 \pm 5,4$

Результат противоопухолевой эффективности ФДТ не зависел от локализации опухоли ($p > 0,05$).

Кумулятивный показатель однолетней СКВ в общей группе пациентов составил 100%. 5-летняя СКВ в группе I составила 100%. В группе II, где опухоли были 6-тих размеров, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила $94,9 \pm 3,6\%$ и $93,3 \pm 6,4\%$, соответственно. В группе III, в которой размеры опухолевого очага после ФДТ были самыми большими, 3-летняя и 5-летняя СКВ составила $93,3 \pm 5,4\%$.

Обсуждение

Механизм действия ФДТ основан на селективной аккумуляции введенных в организм фотосенсибилизирующих препаратов в клетках с повышенной митотической активностью (в опухолевых клетках, эндотелии новообразованных сосудов и др.). Последующее облучение слабопигментной опухоли светом с длиной волны, соответствующей максимуму полосы поглощения введенного фотосенсибилизатора, индуцирует фотохимические реакции в сенсibilизированных клетках и тканях с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов – высокоактивных биологических окислителей, что приводит к фототоксическому повреждению патологически измененных клеток [10, 11]. Избирательность действия определяет несомненные преимущества ФДТ для использования в офтальмологии. Этот механизм воздействия на слабопигментную опухоль позволяет на фоне противоопухолевого воздействия получить наименьший разрушающий эффект на прилежащие структуры, чем и привлекателен для достижения сохранности остроты зрения, связанной с отсутствием развития васкулитов и последующих оптикоретинопатий.

Применению ФДТ при МХ посвящены на сегодняшний день единичные работы, в основном описывающие результаты лечения опухолей малых размеров [12–22]. Одной из основных причин, сдерживающих развитие данного направления в мире, является отсутствие фотосенсибилизаторов, обладающих необходимыми фотофизическими и фармакокинетическими свойствами. Производство в Республике Беларусь фотолон, обладающего высокой фотодинамической активностью при низкой кожной фототоксичности и быстрой элиминацией из организма, а также совершенствование лазерной техники, открывают перспективы более широкого внедрения метода ФДТ в офтальмологическую практику.

При изучении научных литературных источников обращает на себя внимание использование вертепорфина и незначительное число пациентов в группах: от 8 до 38 наблюдений в самой большой группе [4, 23]. Это свидетельствует о небольшом мировом опыте применения ФДТ в лечении пациентов с МХ. Следует отметить и небольшие сроки наблюдения после про-

веденного лечения: самые короткие составляют 15, 27 и 31 мес, а самый длительный период мониторинга – 3,5 и 5 лет в одном наблюдении.

По данным разных источников размеры опухолей, которые могут быть повергнуты ФДТ, сильно варьируют, что связано с применяемыми протоколами ФДТ (от 1 до многочисленных сеансов до получения ожидаемого результата). Согласно одним публикациям наиболее эффективна ФДТ при меланоме с толщиной опухоли < 4 мм [4]; в других исследованиях средняя толщина опухоли, подвергшаяся ФДТ, составляла 2,7 мм [24]; некоторые авторы проводят ФДТ при опухолях, достигающих в высоту до 4,4 мм [25] и даже до 5,7 мм [23].

Во всех неудачных случаях использования ФДТ опухоли были на 100% пигментированы, имела место МХ *de novo*, а не трансформированные невусы, радиальный характер роста опухоли, а не увеличение ее толщины [21]. Пигментация опухолей играет очень важное значение для получения положительного результата от ФДТ. Известно, что пигмент экранирует клетки и сосуды опухоли, поэтому сильно пигментированные опухоли плохо отвечают на ФДТ. Мы, опираясь на свой опыт, не используем ФДТ при пигментных опухолях. Однако некоторые авторы отмечают положительный эффект при пигментных МХ [19 – 21]. В одной публикации четко представлено, что при смешанной форме пигментации именно хорошо пигментированная часть опухоли не отреагировала на ФДТ [23].

Метод ФДТ наиболее эффективен при слабопигментных формах МХ. Преимуществом метода является снижение уровня субретинальной жидкости после проведенного лечения. Однако есть исследования, в которых регистрировались единичные случаи увеличения жидкости [19, 21, 22]. Количество субретинальной жидкости после лечения снижалось ($p < 0,001$), зрение не ухудшилось ($p = 0,11$) и даже улучшилось у пациентов с субфовеальным расположением опухоли ($p = 0,018$) [20]. Также показано, что ФДТ существенно не влияет на остроту зрения [22, 23, 25].

По литературным данным после проведенной ФДТ с использованием фотосенсибилизатора вертепорфин через 1 мес после ФДТ зарегистрировано излечение у 73,4% пациентов [8], через 15 мес – у 80% [21], через 27 мес – у 62% [19], через 31 мес – у 80% [4], при сроке наблюдения 5 лет доля излеченных пациентов составила 67% [22]. Все авторы заключают, что ФДТ не вызывает серьезных осложнений, при которых снижается острота зрения. Некоторые исследователи приводят случаи, когда после применения ФДТ количество субретинальной жидкости уменьшается вплоть до полной резорбции [19, 21, 22]. Из описанных осложнений отмечают в 25% локальную атрофию пигментного эпителия сетчатки в месте лечения глаз

без влияния на функцию макулярного или зрительно-го нерва [22]. Описаны два пациента, у которых развился склерит, требующий краткого курса системных стероидов [25].

Заключение

Основным критерием выбора метода лечения пациентов при слабопигментных формах меланомы сосудистой оболочки глаза является размер опухоли. При толщине опухоли до 1,7 мм и величине базального диаметра 10,3 мм получены лучшие результаты (25,0%

полных резорбций опухоли и 75,0% стабилизаций опухолевого процесса, скорректированная 5-летняя выживаемость 100%). Применение метода ФДТ позволяет достичь высоких показателей скорректированной кумулятивной выживаемости: одногодичной – 100%, 3-летней – 95,8±2,4%, 5-летней – 93,7±3,1%. ФДТ, как один из методов лазерной терапии, может быть использован для сохранения глазного яблока и зрительных функций при лечении пациентов с рецидивом и продолженным ростом слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Науменко Л.В., Жилиева Е.П., Евмененко А.А. Анализ статистических показателей заболеваемости меланомой сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь за период 1997–2016 гг. // Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 3–4. – С. 21–28.
2. Далидович А.А., Марченко Л.Н., Федюлов А.С. и др. Фотодинамическая терапия фотолоном миопатической макулопатии // Минск: Парадокс. – 2012. – 224 с.
3. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг. // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
4. Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors // *Surv Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 60(6). – P. 557–574. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.05.004.
5. Canal-Fontcuberta I., Salomão D.R., Robertson D. et al. Clinical and histopathologic findings after photodynamic therapy of choroidal melanoma // *Retina.* – 2012. – Vol. 32(5). – P. 942–948. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825097c1.
6. Rundle P. Photodynamic therapy for eye cancer // *Biomedicine.* – 2017. – Vol. 5(4). – P. 69–75. doi: 10.3390/biomedicine5040069.
7. Blasi M.A., Pagliara M.M., Lanza A. et al. Photodynamic therapy in ocular oncology // *Biomedicine.* – 2018. – Vol. 6(1). – P. 17–22. doi: 10.3390/biomedicine6010017.
8. Blasi M.A., Laguardia M., Tagliaferri L. et al. Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma: functional outcomes and local tumor control // *Retina.* – 2016. – Vol. 36(11). – P. 2205–2212. doi: 10.1097/IAE.0000000000001048.
9. Kawczyk-Krupka A., Bugaj A.M., Latos W. et al. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2013. – Vol. 10(4). – P. 503–509. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.05.006.
10. Jori G. Photosensitized processes in vivo: proposed phototherapeutic applications. // *Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 52(2). – P. 439–443. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb04201.x.
11. Kessel D. Pharmacokinetics of N-aspartylchlorin e6 in cancer patients // *J. Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 39(1). – P. 81–83. doi: 10.1016/s1011-1344(96)00009-7.
12. Науменко Л.В. Авастин и фотодинамическая терапия с фотолоном в изучении противоопухолевой эффективности в эксперименте на животных // Онкологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 30–37.
13. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы хориоидеи средних размеров с препаратом «Фотодитазин» (клинический случай) // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 22–26.
14. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием препаратов хлоринового ряда // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – Т. 7, № 1. – С. 27–34.

REFERENCES

1. Naumenko L.V., Zhiljaeva E.P., Evmenenko A.A. Analiz statisticheskikh pokazatelej zaboлеваemosti melanomoy sosudistoy obolochki glaza v Respublike Belarus' za period 1997–2016 gg. [Analysis of statistical indicators of the incidence of a melanoma of the vascular membrane of the eye in the Republic of Belarus for the period 1997–2016], *Onkologicheskij zhurnal*, 2018, vol. 12, no. 3–4, pp. 21–28.
2. Dalidovich A.A., Marchenko L.N., Fedulov A.S. i dr. Fotodinamicheskaja terapija fotolonom miopaticheskoy makulopatii [Photodynamic therapy with a photolone of myopathic maculopathy], Minsk, *Paradoks*, 2012. – 224 p.
3. Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10(4), pp. 4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
4. Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors, *Surv Ophthalmol*, 2015, vol. 60(6), pp. 557–574. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.05.004.
5. Canal-Fontcuberta I., Salomão D.R., Robertson D. et al. Clinical and histopathologic findings after photodynamic therapy of choroidal melanoma, *Retina*, 2012., vol. 32(5), pp. 942–948. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825097c1.
6. Rundle P. Photodynamic therapy for eye cancer, *Biomedicine*, 2017, vol. 5(4), pp. 69–75. doi: 10.3390/biomedicine5040069.
7. Blasi M.A., Pagliara M.M., Lanza A. et al. Photodynamic therapy in ocular oncology, *Biomedicine*, 2018, vol. 6(1), pp. 17–22. doi: 10.3390/biomedicine6010017.
8. Blasi M.A., Laguardia M., Tagliaferri L. et al. Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma: functional outcomes and local tumor control, *Retina*, 2016, vol. 36(11), pp. 2205–2212. doi: 10.1097/IAE.0000000000001048.
9. Kawczyk-Krupka A., Bugaj A.M., Latos W. et al. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2013, vol. 10(4), pp. 503–509. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.05.006.
10. Jori G. Photosensitized processes in vivo: proposed phototherapeutic applications, *Photochem. Photobiol.*, 1990, vol. 52(2), pp. 439–443. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb04201.x.
11. Kessel D. Pharmacokinetics of N-aspartylchlorin e6 in cancer patients, *J. Photochem. Photobiol.*, 1997, vol. 39(1), pp. 81–83. doi: 10.1016/s1011-1344(96)00009-7.
12. Naumenko L.V. Avastin i fotodinamicheskaja terapija s fotolonom v izuchenii protivopuhoлевой jeffektivnosti v jeksperimente na zhivotnyh [Avastin and photodynamic therapy with a photolone in the study of antitumor efficiency in an animal experiment], *Onkologicheskij zhurnal*, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 30–37.
13. Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L. i dr. Transpupillarnaja fotodinamicheskaja terapija melanomoy horioidеi srednih razmerov s preparatom «Fotoditazin» (klinicheskij sluchaj) [Transpupillary photodynamic therapy of medium-sized choroids with the

15. Науменко Л.В., Церковский Д.А., Шишло Л.М. Влияние комбинированного воздействия фотодинамической терапии с фотолоном, лазерной термотерапии, брахитерапии и таргетной химиотерапии на сывороточные уровни VEGF, NSE и s100 у экспериментальных животных // Онкологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 46–50.
16. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Первые экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием отечественного препарата «Фотодитазин». – Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2004. – № 12. – С. 182–185.
17. Schlötzer-Schrehardt U., Viestenz A., Naumann G.O. et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2002. – Vol. 240(9). – P. 748–757. doi: 10.1007/s00417-002-0517-4.
18. Baldea I., Filip A.G. Photodynamic therapy in melanoma – an update // J Physiol Pharmacol. – 2012. – Vol. 63(2). – P. 109–118.
19. Fabian I.D., Stacey A.W., Harby L.A. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidalmelanoma: a 3-year retrospective analysis // Br J Ophthalmol. – 2018. – Vol. 102(12). – P. 1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
20. Jmor F., Hussain R.N., Damato B.E. et al. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2017. – Vol. 20. – P. 175–181. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.018.
21. Fabian I.D., Stacey A.W., Papastefanou V. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma // Eye (Lond). – 2017. – Vol. 31(4). – P. 519–528. doi: 10.1038/eye.2017.22.
22. Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A. et al. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma // Retina. – 2019. – Vol. 39(7). – P. 1319–1325. doi: 10.1097/IAE.0000000000002169.
23. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy // Retina. – 2012. – Vol. 32(7). – P. 1356–1362. doi: 10.1097/IAE.10.1097/IAE.0b013e31822c28ec.
24. O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T. et al. Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma // Retina. – 2020. – Vol. 40(5). – P. 972–976. doi: 10.1097/IAE.0000000000002520.
25. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy // Br J Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98(4). – P. 494–497. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304432.
14. Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L. i dr. Jeksperimental'nye rezul'taty fotodinamicheskoy terapii v oftal'mologii s ispol'zovaniem preparatov hlorinovogo rjada [Experimental results of photodynamic therapy in ophthalmology using chlorin preparations], *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija*, 2007, vol. 8, no.1, pp. 27–34.
15. Naumenko L.V., Cerkovskij D.A., Shishlo L.M. Vlijanie kombinirovannogo vozdejstvija fotodinamicheskoy terapii s fotolonom, lazernoj termoterapii, brahiterapii i targetnoj himioterapii na syvoro-tochnye urovni VEGF, NSE i s100 u jeksperimental'nyh zhivotnyh [The influence of the combined effects of photodynamic therapy with photolone, laser thermotherapy, brachytherapy and targeted chemotherapy for serum levels of VEGF, NSE and S100 in experimental animals], *Onkologicheskij zhurnal*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 46–50.
16. Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L. i dr. Pervye jeksperimental'nye rezul'taty fotodinamicheskoy terapii v oftal'mologii s ispol'zovaniem otechestvennogo preparata «Fotoditazin» [The first experimental results of photodynamic therapy in ophthalmology using the domestic drug "Photoditazin"], *Vestnik Orenburgskogo gos. un-ta*, 2004, no. 12, pp. 182–185.
17. Schlötzer-Schrehardt U., Viestenz A., Naumann G.O. et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, vol. 240(9), pp. 748–757. doi: 10.1007/s00417-002-0517-4.
18. Baldea I., Filip A.G. Photodynamic therapy in melanoma – an update, *J Physiol Pharmacol*, 2012, vol. 63(2), pp. 109–118.
19. Fabian I.D., Stacey A.W., Harby L.A. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidalmelanoma: a 3-year retrospective analysis, *Br J Ophthalmol*, 2018, vol. 102(12), pp. 1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
20. Jmor F., Hussain R.N., Damato B.E. et al. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, vol. 20, pp. 175–181. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.018.
21. Fabian I.D., Stacey A.W., Papastefanou V. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma, *Eye (Lond)*, 2017, vol. 31(4), pp. 519–528. doi: 10.1038/eye.2017.22.
22. Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A. et al. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma, *Retina*, 2019, vol. 39(7), pp. 1319–1325. doi: 10.1097/IAE.0000000000002169.
23. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy, *Retina*, 2012, vol. 32(7), pp. 1356–1362. doi: 10.1097/IAE.10.1097/IAE.0b013e31822c28ec.
24. O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T. et al. Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma, *Retina*, 2020, vol. 40(5), pp. 972–976. doi: 10.1097/IAE.0000000000002520.
25. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy, *Br J Ophthalmol*, 2014, vol. 98(4), pp. 494–497. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304432.