

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА И ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е. П. Жилиева



РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Введение. Удельный вес рецидива и продолженного роста (РиП) меланомы хориоидеи после органосохраняющего лечения составляет 19%.

Цель. Дать сравнительную оценку результатов лечения пациентов с РиП меланомы хориоидеи с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) в сравнении с брахитерапией (БТ) и энуклеацией.

Материал и методы. Данные Белорусского канцер-регистра о 60 пациентах с диагнозом РиП меланомы сосудистой оболочки глаза за период с февраля 2009 по ноябрь 2020 гг. Средний возраст – 65,3±13,17 года. Для ФДТ использовался фотосенсибилизатор «Фотолон» с воздействием лазерного устройства «УПЛ-ФДТ», с длиной волны 665±5 нм, с дозой на поверхность опухоли 100 кДж/см².

Результаты. После 1 курса ФДТ у 5 пациентов опухоль резорбировалась. У 15 – стабилизация, с остаточной тканью опухоли $h=1,8\pm1,4$ мм; $l=6,05\pm3,4$ мм. Медиана остроты зрения (ОЗ) – 0,1 (ИКР 0,05-0,2). После БТ у 13 пациентов опухоль резорбировалась. У 7 зарегистрирована стабилизация с $h=0,15$ (ИКР 0,05-0,2 мм); $l=0$ (ИКР 0-6,07 мм). Медиана ОЗ составила 0,03 (ИКР 0,01-0,09). Общая пятилетняя безрецидивная выживаемость в трех группах составила 43,2±6,9%. Общая пятилетняя выживаемость при органосохраняющем лечении составила 100% в группах после ФДТ и БТ и 94,7±5,1% после энуклеации.

Выводы. ФДТ позволяет сохранить остаточное зрение у пациентов в сравнении с лучевой терапией. Результаты анализа безрецидивной выживаемости у пациентов с РиП меланомы сосудистой оболочки глаза позволяют отдавать предпочтение органосохраняющим методам лечения.

Ключевые слова: меланома сосудистой оболочки глаза, рецидив меланомы сосудистой оболочки глаза, продолженный рост сосудистой оболочки глаза, фотодинамическая терапия

Для цитирования: Жилиева, Е. П. Результаты лечения локального рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза у пациентов с использованием фотодинамической терапии / Е. П. Жилиева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 6. С. 675-678. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-675-678>.

Введение

Органосохраняющее лечение (ОЛ) пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза (МХ) относится к методу выбора [1]. Предпочтение отдается лучевым методам лечения, таким как брахитерапия (БТ) [1, 2].

Лазерные методы лечения с успехом применяются в лечении опухолей малых размеров [3, 4]. К положительному результату одного из методов ОЛ относятся: полная резорбция опухоли с формированием атрофического рубца, уменьшение объема опухоли с сохранением остаточных тканей со стабилизацией опухолевого процесса [5].

Лучший вариант исхода лечения – достижение полной резорбции и формирование полноценного хориоретинального (ХР) атрофического рубца. Локальным рецидивом МХ принято считать рост опухоли по краю сформированного ХР атрофического рубца. Однако удельный вес рецидива опухоли после проведенного одного из видов ОЛ в РБ доходит до 19%.

Продолженный рост МХ представляет собой рост опухоли со стороны тканей первичной опухоли, которые были подвержены одному из видов воздействия (лазерное или лучевое). Продолженный рост опухоли диагностируется как в виде роста опухолевой ткани, так и формирования кровотока в зоне стабилизации.

Сроки развития рецидива и продолженного роста (РиП) МХ зависят от размеров первичной опухоли, степени пигментации, уровня кровотока в опухоли, молекулярно-генетических факторов. Лечение РиП меланомы сосудистой оболочки глаза зависит от размеров рецидива опухоли в хориоидею и его локализации. Согласно данным мировой литературы, при рецидиве и продолженном росте МХ предпочтение в лечении отдается энуклеации [6]. Методом выбора в лечении пациентов с РиП МХ в РБ признаны БТ с использованием изотопов ¹⁰⁶Ru+¹⁰⁶Rh или хирургическое лечение (энуклеация).

В последние годы в лечении РиП применяются лазерные методы терапии. Наибольшую популярность приобрела фотодинамическая терапия (ФДТ). Используется отечественный фотосенсибилизатор «Фотолон».

В онкоофтальмологии первое применение ФДТ в эксперименте описано U. Schmidt-Erfurth et al. в 1994 г. [7]. ФДТ применяется при апигментных и слабопигментных МХ. Однако K. A. Roelofs et al. в своих исследованиях доказали возможность применения ФДТ и при пигментированных опухолях при условии проведения ФДТ несколькими курсами [8].

По данным результата анализа лечения МХ после проведенной ФДТ в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова из 67 пациентов пол-

ная резорбция опухоли зарегистрирована у 15 (22,4%), стабилизация опухолевого процесса – у 50 (74,6%). Отсутствие эффекта от лечения было у 2 (3%) пациентов. Из 50 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса продолженный рост зафиксирован у 16 (32,0%) при сроках наблюдения от 1 месяца до 1 года. Из 15 пациентов с полной регрессией опухоли у 3 (20,0%) зарегистрирован рецидив заболевания на сроках 7 месяцев, 1 год и 2 года наблюдения после установления факта полной резорбции опухоли. Во всех случаях рецидива и продолженного роста проводили лечение, направленное на сохранение глаза [9].

Фотодинамическая терапия РиП МХ – важное современное направление развития в онкоофтальмологии. Метод позволяет проводить лечение РиП меланомы хориоидеи, сохранить орган зрения с остаточными зрительными функциями, снизить процент выхода на инвалидность по потере органа, повысить качество жизни пациентов без ухудшения показателей выживаемости.

Цель исследования – дать сравнительную оценку результатов лечения пациентов с РиП меланомы хориоидеи с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) в сравнении с брахитерапией (БТ) и энуклеацией.

Материал и методы

Использованы данные Белорусского канцер-регистра и истории болезни 60 пациентов с клинически установленным диагнозом рецидива или продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10) сT1-T3N0M0), которым за период с февраля 2009 г. по ноябрь 2020 г. проводилась ФДТ, БТ или энуклеация. Проведено когортное ретроспективное исследование. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием IBM SPSS Statistics 22. Количественные переменные в связанных выборках при анализе размеров и остроты зрения представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей. Показатели выживаемости были рассчитаны методом Каплан-Майера. Средний возраст пациентов составил $65,3 \pm 13,17$ года. Мужчин было 17, женщин – 43. Проведена сравнительная оценка результатов органосохраняющего лечения в группах с РиП после проведенной ФДТ, БТ и оценка общей выживаемости с группой после проведенной энуклеации.

Для ФДТ использовались фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Фотолон», производимый РУП «Белмедпрепараты», и устройства полупроводникового лазерного «УПЛ-ФДТ» с длиной волны 665 ± 5 нм с поглощенной дозой на поверхность опухоли 100 кДж/см^2 . ФДТ проводилась по всей поверхности опухоли полями 2,5-3 мм «черепицеобразно» с наложением полей на 2/3 (10%) от размеров лазерного пятна. При локализации опухоли у диска зрительного нерва фотокоагуляты наносились по краю ДЗН с поглощенной дозой на поверхность опухоли 50 кДж/см^2 . Учитывалась локализация опухоли для определения отграничительной лазерной коагуляции, пигментация опухоли оценивалась визуально (сла-

бопигментная, пигментная). У слабопигментных опухолей хорошо визуализируются собственные сосуды. Опухоль со смешанной пигментацией отличается снижением визуализации сосудистой сети, что связано с количеством пигмента в опухолевых клетках, который распределяется неравномерно. В пигментированной опухоли визуализация сосудов отсутствует или резко затруднена. Один курс ФДТ проводился при лечении слабопигментированных опухолей с толщиной до 2,0 мм. При толщине опухоли от 2,1 до 4,5 мм проводилось от 2 до 3 курсов ФДТ. В группу с распространенностью сT1N0M0 вошли 8 пациентов, сT2N0M0 – 12. Мужчин было 6, женщин – 14. До развития РиП 9 пациентам проводилась ТТТ, БТ проведена 9 пациентам, комбинированное лечение – 2 пациентам. Толщина опухоли составляла $2,46 \pm 0,81$ мм, базальный диаметр – $8,09 \pm 1,7$ мм, медиана остроты зрения (ОЗ) составила 0,1 (ИКР 0,05-0,2).

Брахитерапия проводилась с использованием β -офтальмоапликаторов (β -ОА) с изотопами ^{106}Ru и ^{106}Rh . Расчетная доза на вершину опухоли составляла от 110 до 130 Гр, на склере не превышала 2500 Гр. С распространенностью опухоли сT1N0M0 – 6, сT2N0M0 – 14 пациентов. Мужчин – 6, женщин – 14. До регистрации РиП 15 пациентам проводилась ТТТ, БТ у 4 пациентов, комбинированное лечение проводилось 1 пациенту. Среднее значение толщины опухоли составило $3,09 \pm 0,97$ мм, базальный диаметр $9,08 \pm 2,6$ мм, медиана ОЗ составила 0,05 (ИКР 0,01-0,17).

Энуклеация глазного яблока с опухолью проводилась по обычной методике с формированием опорно-двигательной культы. Распространенность опухолевого процесса у пациентов с энуклеацией при РиП: сT1N0M0 – 2, сT2N0M0 – 16, сT3N0M0 – 2 пациента. Мужчин зарегистрировано – 5, женщин – 15. До диагностики РиП 6 пациентам проводилась ТТТ, БТ получали 10 пациентов.

Оценка остроты зрения (ОЗ) проводилась с использованием таблицы Сивцева-Головина и таблицы Шеллена. При оценке ОЗ каждая одна десятая (0,1) считалась 10%, сотая (5%). Кровоток при РиП опухоли оценивался с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате Hitachi HI Vision Preirus в режиме oculus с доплерографией с мощностью 80%. При отсутствии разрешающей способности УЗ аппарата кровотоки оценивались с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ) с ангиографией.

Критерии эффективности лечения РиП меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием органосохраняющего лечения основывались на результатах многолетнего наблюдения специалистов РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова и результатов исследований мирового онкоофтальмологического сообщества. Критерии эффективности лечения РиП МХ: рецидив, положительный эффект, отрицательный эффект, стабилизация опухоли, прогрессирование заболевания. *Рецидив* – рост опухоли на фоне хориоретинального атрофического рубца вне зависи-

мости от сроков наблюдения. *Положительный эффект* – рецидив или продолженный рост опухоли после лечения имеют прежние размеры или уменьшились в размерах, кровоток снизился или полностью отсутствует в период наблюдения от 1 месяца до 1 года. *Стабилизация опухоли* – рецидив или продолженный рост опухоли после лечения имеет прежние размеры или уменьшилась в размерах, кровоток снизился или полностью отсутствует при периоде наблюдения от 1 месяца до 1 года. *Отрицательный эффект* – рецидив или продолженный рост опухоли после лечения увеличился в размерах, сохраняется и/или усилился кровоток. *Прогрессирование заболевания* – развитие метастатической болезни в других органах [3, 5]. *Безрецидивная выживаемость* – период от начала установки диагноза до регистрации рецидива в оболочках глазного яблока.

Результаты и обсуждение

При проведенном анализе общей группы (n=60) у 30 (50%) пациентов РиП рост опухоли регистрировался после ТТТ; у 23 (38,3%) пациентов после БТ, причем 2 пациентам было проведено по 2 курса БТ с интервалом 1 год, 7 (11%) – после двух методов лечения (БТ + лазерная терапия). 17 пациентам проведены от 2 до 3 сеансов лазерной терапии с интервалом 1 месяц, комбинированное лечение получили 4 пациента. Показатели одногодичной безрецидивной выживаемости в трех группах (60 пациентов) при регистрации РиП составили 85,0±4,6%, трехлетняя безрецидивная выживаемость – 61,9±6,5%, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 43,2±6,9% (медиана выживаемости 68 месяцев).

После проведения одного курса ФДТ у 5 (25,0%) пациентов опухоль резорбировалась с формированием плоского хориоретинального атрофического рубца. У 15 (75%) пациентов регистрировалась стабилизация с остаточной тканью опухоли без признаков кровотока с толщиной 1,8±1,4 мм; базальным диаметром 6,05±3,4 мм. Медиана ОЗ составила 0,1 (ИКР 0,05-0,2).

После проведения БТ по поводу РиП у 13 (60,5%) пациентов опухоль отсутствовала с формированием хориоретинального атрофического очага. У 7 (30,5%) пациентов зарегистрирована

Литература

1. A choice of radionuclide: comparative outcomes and toxicity of Ruthenium-106 and Iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma / V. Takiar [et al.] // *Pract Radiat Oncol.* – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. e169-e176. – doi: 10.1016/j.prro.2014.09.005.
2. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma / L. Tarmann [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99, № 12. – P. 1644-1649. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306666.
3. De Potter, P. Thermo-thérapie transpupillaire dans le traitement du mélanome de la choroïde / P. De Potter, L. Levecq // *J Fr Ophtalmol.* – 2001. – Vol. 24, № 9. – P. 937-943.
4. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidal melanoma: a

Таблица. – Показатели общей выживаемости пациентов с РиП после проведенного органосохраняющего лечения

Table. – Overall survival rates for RC patients after organ-preserving treatment

Вид лечения	Общая выживаемость, %		
	однолетняя	трехлетняя	пятилетняя
ФДТ	100	100	100
Брахитерапия	100	100	100
Энуклеация	100	94,7±5,1	94,7±5,1

стабилизация с толщиной остаточной опухоли 0,15 (ИКР 0,05-0,2 мм); базальный диаметр 0 (ИКР 0-6,07 мм). Медиана ОЗ составила 0,03 (ИКР 0,01-0,09). Во всех случаях кровоток не определялся.

В таблице представлены показатели общей выживаемости пациентов с РиП после проведенного органосохраняющего лечения.

Общая пятилетняя выживаемость при органосохраняющем лечении составила 100%. При проведении энуклеации после диагностики РиП показатели трех- и пятилетней выживаемости несколько ниже и составляют 94,7±5,1%. Медиана общей выживаемости не достигнута ни в одной из групп. Данные статистически не значимы (p=0,25).

После проведенного лечения РиП с использованием ФДТ достоверно подтверждена значимость сохранения ОЗ, что достигнуто у всех пациентов (p<0,001). После проведенной БТ по поводу РиП острота зрения снизилась на 10% (p<0,001).

Выводы

Важным моментом выбора метода лечения пациентов с онкопатологией оболочек глазного яблока – сохранение остаточных зрительных функций для снижения инвалидизации данной группы пациентов. ФДТ представляет собой щадящий метод лечения и позволяет сохранить остаточное зрение у пациентов в сравнении с лучевой терапией. Фотодинамическая терапия – метод выбора для лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом меланомы сосудистой оболочки глаза. Результаты анализа безрецидивной выживаемости у пациентов с РиП меланомы сосудистой оболочки глаза позволяют отдавать предпочтение органосохраняющим методам лечения.

- 3-year retrospective analysis / I. D. Fabian [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 102, № 12. – P. 1705-1710. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
5. Naumenko, L. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma / L. Naumenko / *Biomed Photonics.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 29-35. – doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-29-35.
6. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases / M. S. Sago [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, № 6. – P. 697-702. – doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111. PMID: 24652552.
7. Photodynamische therapie experimenteller, intraokularer tumoren mit benzoporphyrin-lipoprotein / U. Schmidt-Erfurth [et al.] // *Ophthalmologie.* – 1994. – Vol. 91, № 3. – P. 348-356.

8. Long-term outcomes of small pigmented choroidal melanoma treated with primary photodynamic therapy / K. A. Roelofs [et al.] // *Ophthalmol. Retina*. – 2021. – Vol. 5, № 5. – P. 468-478. – doi: 10.1016/j.oret.2020.08.019.
9. Науменко, Л. В. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы сосудистой оболочки глаза / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 489-500. – doi: 10.34883/PI.2020.10.4.021.
10. choroidal melanoma: a 3-year retrospective analysis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1705-1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
5. Naumenko L. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma. *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):29-35. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-29-35.
6. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):697-702. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111.
7. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Flotte T, Gragoudas E, Birngruber R. [Photodynamic therapy of experimental, intraocular tumors with benzoporphyrin-lipoprotein]. *Ophthalmologie*. 1994;91(3):348-56. (German).
8. Roelofs KA, Fabian ID, Arora AK, Cohen VML, Sagoo MS. Long-term Outcomes of Small Pigmented Choroidal Melanoma Treated with Primary Photodynamic Therapy. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(5):468-478. doi: 10.1016/j.oret.2020.08.019.
9. Naumenko LV, Zhyliayeva KP. Transpupilljarnaja fotodinamicheskaja terapija melanomy sosudistoj obolochki glaza [Transpupillary photodynamic therapy of choroidal melanoma]. *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa [Ophthalmology. Eastern Europe]*. 2020;10(4):489-500. doi: 10.34883/PI.2020.10.4.021 (Russian).

References

1. Takiar V, Voong KR, Gombos DS, Mourtada F, Rechner LA, Lawyer AA, Morrison WH, Garden AS, Beadle BM. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(3):e169-e176. doi: 10.1016/j.prro.2014.09.005.
2. Tarmann L, Wackernagel W, Avian A, Mayer C, Schneider M, Winkler P, Langmann G. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(12):1644-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306666.
3. De Potter P, Levecq L. [Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroid melanoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24(9):937-43. (French).
4. Fabian ID, Stacey AW, Harby LA, Arora AK, Sagoo MS, Cohen VML. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a

RESULTS OF TREATMENT OF LOCAL RECURRENCE AND CONTINUED GROWTH OF CHOROID MELANOMA IN PATIENTS USING PHOTODYNAMIC THERAPY

K. P. Zhyliayeva

NN Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Background. The proportion of recurrence and continued growth (RC) of choroidal melanoma after organ-preserving treatment is 19%.

Purpose. To perform a comparative assessment of the results of treatment of patients with RC of choroidal melanoma using photodynamic therapy (PDT) in comparison with brachytherapy (BT) and enucleation.

Material and methods. Data from the Belarusian Cancer Registry of 60 patients with RC melanoma of the choroid for the period from February 2009 to November 2020. The average age is 65.3±13.17 years. For PDT, a photosensitizer "Photolon" was used, with the action of a laser device "UPL-PDT" with a wavelength of 665±5 nm, with a dose to the tumor surface of 100 kJ / cm².

Results. After 1 course of PDT, the tumor resorbed in 5 patients. 15 has stabilization with residual tumor tissue $h=1.8±1.4$ mm; $l=6.05±3.4$ mm. Median visual acuity (VA) – 0.1 (IQR 0.05-0.2). After BT, the tumor resorbed in 13 patients. 7 registered stabilization with $h=0.15$ (IQR 0.05-0.2 mm); $l=0$ (IQR 0-6.07 mm). The median VA was 0.03 (IQR 0.01-0.09). The overall 5th disease-free survival rate in the three groups was 43.2±6.9%. The overall 5-year survival rate with organ-preserving treatment was 100% in the groups after PDT and BT and 94.7±5.1% after enucleation.

Conclusions. PDT allows you to preserve residual vision in patients in comparison with radiation therapy. The results of the analysis of recurrence-free survival in patients with RC of choroidal melanoma make it possible to give preference to organ-preserving methods of treatment.

Keywords: choroidal melanoma, recurrent of choroidal melanoma, continued growth of the choroidal melanoma, photodynamic therapy.

For citation: Zhyliayeva KP. Results of treatment of local recurrence and continued growth of choroid melanoma in patients using photodynamic therapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(6):675-678. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-675-678>.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторе / About the author
Жилиева Екатерина Павловна / Zhyliayeva Katsiaryna, e-mail: kukuuu@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2964-6895

Поступила / Received: 27.10.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.11.2021