

Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи. Обзор литературы

Бойко Э. В.^{1,2,3}

д.м.н., профессор, директор¹; заведующий, кафедра офтальмологии²; профессор, кафедра офтальмологии³
ORCID 0000-0002-7413-7478

Панова И. Е.¹

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе
ORCID 0000-0001-7443-4555

Петросян Ю. М.^{1,2}

лаборант, научно-образовательный отдел¹; клинический ординатор, кафедра офтальмологии²
ORCID 0000-0003-4081-0078

Самкович Е. В.¹

к.м.н., врач-офтальмолог, 3 хирургическое отделение
ORCID 0000-0002-5573-5712

1 – Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Петросян Юрий Микаелович; **e-mail:** petrosyan.yurij@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Меланома хориоидеи является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения, развитие которой сопряжено с риском метастазирования и возможностью летального исхода, что говорит об актуальности поиска и применения эффективных методов лечения данной патологии. На сегодняшний день в лечении меланомы хориоидеи предпочтение отдается органосохранным методам, направленным на достижение локального контроля над опухолью. К одним из перспективных органосохраняющих методик относится фотодинамическая терапия, представляющая собой метод лечения, основанный на способности фотосенсибилизатора поглощать свет, получать энергию и вступать во взаимодействие с химическими субстанциями, с дальнейшим развитием в тканях-мишенях токсических фотодинамических реакций, возникновение которых возможно при одновременном присутствии в опухоли трех компонентов: фотосенсибилизатора, света и кислорода. В нашей стране существуют отдельные исследования, посвященные лечению меланомы хориоидеи с помощью фотодинамической терапии и, в основном, они представлены экспериментальными работами, пилотными исследованиями и демонстрациями клинических случаев. Целью данного научного обзора является обобщение данных о фотодинамической терапии и применении данной методики в лечении меланомы хориоидеи.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, фотодинамическая терапия, увеальная меланома, фотосенсибилизаторы, офтальмоонкология, лечение меланомы хориоидеи

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-73-92

Для цитирования: Бойко Э. В., Панова И. Е., Петросян Ю. М., Самкович Е. В. Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи. Обзор литературы. *Медицина* 2022; 10(2): 73-92.

Введение

Опухоли сосудистой оболочки глаза составляют более 2/3 всех внутриглазных новообразований, причем 75-77% локализируются в хориоидее [1-6]. По частоте преобладают именно первичные злокачественные опухоли (меланомы) [3,4,6]. Меланома хориоидеи (МХ) – пигментная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в собственной сосудистой оболочке глаза из клеток (меланоцитов), продуцирующих пигмент меланин [3]. Данная опухоль является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения, развитие которой сопряжено с риском метастазирования и возможностью летального исхода, [3-6], что говорит об актуальности поиска и применения эффективных методов лечения данной патологии.

На сегодняшний день в лечении МХ предпочтение отдается органосохраняющим технологиям, которые обладают достаточной эффективностью и избирательностью действия, что важно для сохранения функционально значимых структур глаза, не вовлечённых в патологический процесс [7]. Согласно клиническим рекомендациям по «Уvealной меланоме» (2020 г.) золотым стандартом лечения МХ является брахитерапия офтальмоаппликаторами с изотопами Ru/Rh¹⁰⁶. К органосохраняющим методикам также относятся блокэксцизия, транспупиллярная и транссклеральная термотерапия и стереотаксическая хирургия [8-11]. Важной задачей при локальном лечении внутриглазных злокачественных новообразований, в частности МХ, является достижение максимальной эффективности разрушения опухоли в сочетании с минимальным повреждением прилегающих структур [12].

Одним из перспективных методов лечения МХ, который появился в нашей стране относительно недавно, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [13,14]. ФДТ – это метод лечения, основанный на способности фотосенсибилизатора (ФС) поглощать свет, получать энергию и вступать во взаимодействия с химическими субстанциями, с дальнейшим развитием в тканях-мишенях токсических фотодинамических реакций (ФДР) [4,15-19]. Согласно определению профессора Цыба А.Ф.: «Фотодинамическая терапия является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов – фотосенсибилизатора, света и кислорода» [20]. В офтальмологии наибольшее применение данная методика получила в лечении сосудистых заболеваний сетчатки [6].

В нашей стране существуют отдельные исследования, посвященные лечению МХ с помощью ФДТ и, в основном, они представлены экспериментальными работами, пилотными исследованиями и демонстрациями клинических случаев. Целью данного научного обзора является обобщение данных о ФДТ и применении данной методики в лечении МХ.

История развития фотодинамической терапии

Впервые фототоксический эффект на живые ткани в присутствии акридинового красителя был открыт случайным образом студентом-медиком Мюнхенского университета О. Raab в 1898 г. Делая опыты над простейшими, Raab выявил разрушающее действие видимого света, направленного на краситель. Однако более детальное описание и объяснение этого процесса дал его научный руководитель профессор Н. von Tarpeiner, который ввел такие понятия как «фотодинамический эффект», «фотодинамическое воздействие» и «фотосенсибилизатор». Таким образом, началось развитие фотодинамической терапии, как метода лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических [19].

Совершенствование ФДТ в начале XX века связано с именами таких ученых и врачей как Niels Ryberg Finsen, Jesionek A., Hasselbach K.A., Hausmann W., Fisher H. и Policard A., благодаря которым были открыты лечебное действие концентрированного светового излучения, эффективность ФДТ при раке кожи, необходимость кислорода для фотогомолиза, диагностическое значение флюоресценции и др. [21].

Более осознанный подход к применению ФДТ и обоснование его лечебных механизмов начались с середины XX века, что было обусловлено появлением возможности визуализации границ опухоли и определения её распространённости, открытием фотосенсибилизаторов 2-го поколения, обладающими более высокими качествами, а также подтверждением онкологическими сообществами эффективности ФДТ [22,23].

В России применение ФДТ в клинической практике началось около 30 лет назад. Инициатором внедрения данной методики в отечественную медицину был директор института лазерной хирургии, профессор Скобелкин О.К. Дальнейшее развитие ФДТ произошло благодаря работам профессоров Цыба А.Ф., Миронова А.Ф., Странадко Е.Ф., Филоненко Е.В., Каплана М.А. и др. [24].

Работы по применению ФДТ при МХ в нашей стране в основном принадлежат Терещенко А.В., Белому Ю.А., Володину П.Л., Каплану М.А. и др.

Фотосенсибилизаторы

ФС – это природные или синтетические вещества, обладающие способностью модифицировать энергию света путем её поглощения. На сегодняшний день известны тысячи фотосенсибилизирующих агентов, однако детально изучены и применяются в клинической практике лишь некоторые из них [18-21,25,26].

Опыт применения ФДТ в лечебных целях позволил выделить основные свойства «идеального» ФС [21,25]:

- минимальная токсичность в инертном состоянии, то есть при отсутствии облучения;
- высокий контраст накопления в ткани-мишени с минимальной задержкой в здоровых тканях;
- максимум поглощения в длинноволновой части спектра для глубокого проникновения света в ткани;
- высокая фотохимическая активность с максимальным выходом токсичных метаболитов кислорода;
- отсутствие фототоксичных продуктов распада;
- быстрый фармакодинамический путь и элиминация из организма;
- стабильность при хранении и эксплуатации.

Эффективность фотосенсибилизирующего агента зависит от различных факторов, в частности от его фотохимических и фотофизических свойств. Глубина действия ФДТ зависит от максимума абсорбционной возможности ФС. Чем больше длина волны светового потока, тем эффективнее свет проникает в глубину биологических тканей. Так, глубина пенетрации при длине волны 630 нм составляет 2-3 мм, в то время как при длине волны 700-800 нм – 5-6 мм. Кроме того, есть другие факторы, влияющие на эффективность того или иного ФС (их метаболизм, pH, путь введения) [21,27].

Классификация фотосенсибилизаторов. На нынешнем этапе развития ФДТ принято выделять три основных семейства (поколения) ФС [18,19,24,26]:

- производные порфирина: гематопорфирин, фотофрин I/II, фотокарцинорин, фотосан, фотогем, гематодрекс; 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛА) и др.;
- хлорофилл-основанные ФС: хлорин еб, этиопурпурин олова, тексафирин лютеция, фотолон, фотодитазин, радохлорин и др.;
- красители (фталоцианин, нафталоцианин и др.).

Производные порфирина. Производные порфирина относятся к I поколению ФС и являются самыми изученными фотодинамическими агентами [20,21]. Данные ФС нетоксичны, не вызывают болезненных ощущений у пациентов при ФДТ, а также могут применяться в амбулаторных условиях. Однако у производных порфирина есть ряд недостатков, а именно [20]:

- небольшой пик поглощения в длинноволновом спектре (пик поглощения при длине волны 630 нм), что необходимо компенсировать высокими дозами препарата, мощностью источника света и длительностью воздействия;
- невысокий квантовый выход синглетного кислорода;
- продолжительная кожная фоточувствительность (2,5-3 месяца), что может сопровождаться солнечными ожогами;
- высокая стоимость.

За рубежом чаще всего используется вертепорфин, который относится к производным бензопорфирина и представляет собой смесь активных стереоизомеров [28]. Препарат имеет максимум поглощения при длине волны 690 нм, что сопровождается значительной глубиной проникновения в ткань, быстро выводится из организма и обладает высоким показателем селективности накопления в злокачественных опухолях [20].

Производные хлорина. ФС второго поколения (семейства) являются химически чистыми, имеют максимум поглощения больше 650 нм и отличаются низкой кожной фототоксичностью. Наиболее часто из этой группы применяются препараты на основе хлорина еб. Среди российских аналогов широкое применение в клинике нашел фотодитазин (N-диметиоглюкаминная соль хлорина еб), а также препарат белорусского производства фотолон (тринатриевая соль хлорина еб). К преимуществам препаратов данной группы относятся [17,19,20]:

- гидрофильность;
- высокий контраст накопления в тканях-мишеней;
- быстрое выведение из тканей глазного яблока – до 1 часа;
- глубина проникновения света в биологические ткани до 5-7 мм.

Красители. Наиболее известным ФС из этой группы является фотосенс (гидроксиалюминия трисульфопталоцианин). Преимущества данного препарата неоспоримы [20]:

- гидрофильность;
- высокий квантовый выход синглетного кислорода, превосходящий максимум производных хлоринового ряда и порфиринового ряда, что позволяет достигнуть максимально полных некрозов;

- глубина проникновения света в биологические ткани – 10 мм;
- относительная дешевизна.

Однако фотосенс имеет ряд серьезных недостатков, к которым относятся невысокая селективность накопления препарата в опухолевой ткани, длительный период кожной фототоксичности (до 6 месяцев), выраженная цитотоксичность с риском развития системных воспалительных реакций [20].

Методика проведения ФДТ меланомы хориоидеи с фотолоном согласно инструкции по применению. Фотолон вводится внутривенно капельно из расчета 0,8 мг на 1 кг массы тела. Рассчитанную дозу, предварительно растворив в физиологическом растворе, вводят в течение 30 минут и через 3 часа после инфузии проводят сеанс ФДТ. Максимальная абсорбционная возможность Фотолона составляет 660-670 нм. Именно светом такой длины волны происходит лазерное облучение опухоли полями диаметром 3-4,5 мм от периферии к центру с перекрытием соседних полей на 15-20% и захватом здоровых тканей на 1,5-2 мм. Энергия облучения периферии новообразования составляет 50 Дж/см², а верхушки – 100 Дж/см².

Механизм противоопухолевого действия фотодинамической терапии

При системном введении ФС отмечается его интенсивное накопление в тканях с повышенной митотической активностью, эндотелии новообразованных сосудов, а также клетках паренхимы опухолей [21,28,29]. В зависимости от характеристик ФС и патологического очага контраст накопления по отношению к здоровой ткани может достигать от 4:1 до 10:1 [21].

При действии света определенной длины волны, которая соответствует максимуму поглощения ФС, используемого при ФДТ, в опухолевой ткани развиваются токсические фотодинамические реакции, которые оказывают повреждающее действие именно на опухолевые клетки, в то время как здоровая ткань остаётся интактной [17,19,21,27], что бесспорно относится к преимуществам ФДТ.

Поглощая световые фотоны, ФС получает энергию и переходит в активное, то есть возбужденное состояние. Последующая потеря этой энергии может привести к обратному переходу ФС в инертное состояние, что сопровождается флуоресценцией, или к взаимодействию с окружающими химическими субстанциями, что приводит к возникновению реакций Фентона. При реакции Фентона I типа образуются промежуточные радикалы, которые вступают в химическое взаимодействие с кислородом тканей и образуют активные формы кислорода (гидроксил, супероксид и

др.), что сопровождается окислительным стрессом. II тип реакции характеризуется взаимодействием возбужденного ФС с кислородом и переходом его в активную высокотоксичную синглетную форму, которая играет одну из основополагающих ролей в противоопухолевом действии ФДТ [17,19,21,26,27,30].

Механизмы повреждающего действия ФДТ на опухоли еще не изучены полностью, однако на сегодняшний день известно 3 основных противоопухолевых эффекта, возникающих в тканях-мишенях при применении данной методики: прямое цитотоксическое действие на злокачественные клетки, разрушение новообразованной сосудистой сети путем повреждения эндотелия сосудов и иммуноопосредованные реакции [19,21,27,26,31-35].

Цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Транспортировка ФС к клеткам опухоли осуществляется с помощью липопротеидов крови, особенно их низкомолекулярной фракцией [19,36]. Проникновение в клетку может происходить разными путями, что зависит от характеристик ФС [19,27,37]. Это пассивный путь, рецепторно-опосредованный эндоцитоз, а также тирозинкиназный путь с помощью рецептора эпидермального фактора роста [38,39]. Цитотоксическое действие ФДТ представлено двумя видами: апоптоз и некроз [19,27,36,40,41]. Тот или иной сценарий гибели клетки зависит от ФС, его концентрации и локализации в клетке, дозы облучения, а также наличия генных мутаций [40,42]. Апоптоз развивается при низкой дозе облучения и митохондриальной локализации ФС, в то время как некроз возникает при высоких дозах световой энергии и преимущественном накоплении ФС в плазматической мембране и лизосомах [26,33,34,40-43].

Разрушение новообразованной сосудистой сети. Накопление ФС в сосудистой строме опухоли обусловлено несовершенной базальной мембраной сосудов и измененным эндотелием с повышенной проницаемостью [44]. ФДТ приводит к повреждению патологического эндотелия, что сопровождается активацией тромбоцитов и микроциркуляторными нарушениями: стаз, агрегация клеток крови, закупорка сосудов вплоть до остановки кровотока [12,21,26,30,33,34,44,45]. Также ФДТ сопровождается выбросом таких биологически активных веществ как тромбоксан, гистамин, фактор некроза опухолей, что также вносит вклад в развитие сосудистых нарушений [7,46]. Кроме того, существует мнение, что циркулирующий ФС может проникать в тромбоциты и дополнительно стимулировать их агрегационную активность [47].

Иммуноопосредованные реакции. ФДР сопровождаются ответом со стороны иммунной системы, однако пути её активации полностью не изучены и исследуются, в основном, на экспериментальных моделях [7,19,26,30,34,48]. Доказано, что окислительный стресс, возникающий в месте воздействия ФДТ, характеризуется высвобождением провоспалительных факторов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО и др.), способствующих выработке белков острой фазы, активации системы комплемента, инфильтрации опухоли макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и др., функционирование которых направлено на

уничтожение злокачественных клеток. В частности, макрофаги осуществляют фагоцитоз, а также презентацию специфических белков опухоли CD4+ Т-лимфоцитам, которые, в свою очередь, распознаются CD8+ Т-клетками [19,26,30,34,49].

Запущенный иммунный процесс приводит не только к цитотоксическому действию на опухолевые клетки, но и повреждению новообразованной сосудистой сети, так как ФДТ способствует увеличению экспрессии в эндотелии сосудов Е-селектина, который стимулирует миграцию к эндотелию иммунных клеток, способных превращать сосудистую стенку в адгезивную поверхность для клеток крови, что в дальнейшем сопровождается нарушением кровообращения в опухоли [19,26,30,34,48].

Представленные выше механизмы противоопухолевого действия ФДТ изучены на различных опухолях. Фотодинамические эффекты, возникающие в МХ, описаны профессором Белым Ю.А. с соавторами (2007 г.), которыми был выполнен сеанс ФДТ пациенту с пигментированной МХ большого размера, подлежащей энуклеации. Через 2 суток после ФДТ глазное яблоко было удалено, а ФДР, возникшие в опухоли, были проанализированы в ходе гистологического исследования удаленного материала. На серии срезов исследуемого материала были обнаружены следующие изменения: некроз большей части опухоли; большое количество полнокровных новообразованных сосудов; клетки, подверженные лучевому патоморфозу, уменьшены в размерах, неправильной формы, со сжатыми гипохромными ядрами; реактивное воспаление хориоидеи, сопровождающееся лимфоцитарной инфильтрацией сосудистой оболочки [14].

Фотодинамическая терапия при меланоме хориоидеи

Первый опыт применения ФДТ при МХ относится к 80-м годам XX столетия. В 1986 г. Tse D. et al. показал результаты применения ФДТ у трех пациентов с МХ. В качестве ФС использовался гематопорфирин в дозе 3-5 мг/кг, для активации которого авторы применили лазер с длиной волны 630 нм. У двух пациентов, получивших дозу облучения от 64 до 850 Дж/см², отсутствовало гистопатологическое подтверждение некроза опухоли после лечения. У третьего пациента, который получил суммарную дозу облучения 2160 Дж/см², был зафиксирован некроз опухоли на глубину 2-3 мм [31,49].

В период с 1982 г. по 1985 Bruce R.J. et al. провели ФДТ 24 пациентам с МХ. Гематопорфирин вводили в дозе 2,5 мг/кг за 72 часа до процедуры. Лазерное облучение светом с длиной волны 630 нм проводилось транскорнеальным и трансклеральным путями. Регресса опухоли удалось добиться у пациентов с МХ малого и среднего размеров, однако четких выводов об эффективности методики сделано не было. Кроме того, у всех пациентов наблюдались осложнения, которые включали хемоз, ирит, фотосенсибилизацию радужки, отслойку сосудистой оболочки, экссудативную отслойку сетчатки и снижение остроты зрения вплоть до светоощущения [50].

Полный лечебный эффект у одного больного с беспигментной МХ из семи пациентов получили Murphree A. et al. (1987 г.). Пациенту было проведено 2 сеанса ФДТ с гематопорфирином в дозе 2,5 мг/кг [51].

В 1991 г. Favilla I. et al. опубликовали данные о лечении 19 пациентов с МХ, которым вводили гематопорфирин в дозе 5-7,5 мг. Лазерное облучение проводилось светом с длиной волны 620-630 нм. Положительный эффект был получен у 6 пациентов со слабой или умеренной пигментацией опухоли [52].

Помимо клинических исследований создавались также и экспериментальные модели [32]. В 1994 г. Schmidt-Erfurth U. et al. показали эффективность ФДТ с вертепорфином (доза 2 мг/кг) и дозой облучения с длиной волны 692 нм на модели меланомы, которую создавали путем введения опухолевых клеток в супрахориоидальное пространство у зеленых хомяков. Подверженные сеансу ФДТ опухоли в дальнейшем подвергались гистологическому исследованию, в ходе которого было обнаружено, что в основе некроза новообразования лежат сосудистые нарушения (тромбоз) [53]. Однако следует отметить, что в эксперименте использовалась клеточная линия меланомы кожи.

С начала 2000-х гг. по настоящее время за рубежом продолжают клинические и экспериментальные исследования по применению ФДТ при глазной патологии, в том числе при МХ. В качестве ФС используется вертепорфин в дозе 6 мг/м², длина волны лазерного облучения – 689 нм, а доза облучения колеблется от 50 до 100 Дж/см² [30,31,32,33,54]. Основные результаты ряда зарубежных исследований представлены ниже.

Barbazetto I. A. et al. (2003 г.) получили регресс МХ у двух пациентов из четырех, которым в качестве первых методов лечения использовались брахитерапия и транспупиллярная термотерапия [55].

Soucek P. et al. (2006 г.) продемонстрировали эффективность ФДТ достижением полного регресса опухоли у 57-летнего пациента со слабопигментированным новообразованием [56].

Campbell W. G. et al. (2012 г.) получил положительный результат у 7 пациентов из 9 со слабопигментированными опухолями и пришел к выводу о том, что ФДТ является достаточно эффективным и легко переносимым методом лечения больных с беспигментной МХ, расположенной постэкваториально, не сопровождающимся госпитализацией, общей анестезией и хирургической травмой [32].

P. Rundle (2014 г.) добился полного локального контроля опухоли у 16 пациентов (83%), которым проводили 3 сеанса ФДТ с интервалом между ними в 2 месяца независимо от выраженности опухолевой регрессии после первого и второго этапа лечения [54].

Относительно недавно (2017 г.) Jmor F. et al. применили ФДТ 20 пациентам с МХ без предшествующего лечения и определили этот метод, как достаточно эффективный при опухолях малого размера и их постэкваториальной локализации; у 11 пациентов был получен полный регресс опухоли с формированием хориоретинального рубца, у 5 пациентов отмечался частичный ответ на лечение, 4 пациента без динамики [33].

Turkoglu E. et al. (2018 г.) опубликовали данные о лечении 12 пациентов со слабопигментированными МХ, в которых было показано, что у 8 пациентов был получен полный регресс опухоли, однако для достижения этого результата в некоторых случаях требовалось несколько сеансов ФДТ [31].

Одно из больших клинических исследований в данной области было проведено O'Day et al. (2019 г.); с помощью ФДТ был пролечен 41 пациент с МХ разной степени пигментации и размеров; у 36 пациентов был получен положительный эффект, однако у 16 из них, со средним сроком наблюдения 3,5 года, произошел рецидив заболевания. В своей работе авторы акцентировали внимание на необходимости долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими ФДТ [30].

В нашей стране первый клинический опыт применения ФДТ в лечении МХ был продемонстрирован профессором Белым Ю.А. с соавторами (2008 г.), которые продемонстрировали результаты лечения пациентов с опухолями малого (7 пациентов), среднего (1 пациент) и большого (1 пациент) размеров. ФДТ проводили по запатентованной авторами методике с применением фотодитазина в дозе 0,8 мг/кг. Через 6 месяцев у всех пациентов отмечались исчезновение внутриопухолевого кровотока и формирование хориоретинального рубца. Полученные результаты авторы объясняют четкими критериями отбора пациентов и особенностями выполнения ФДТ (дробное введение ФС) [57-59].

В 2008 г. профессор Терещенко А.В. с соавторами представили результаты лечения 34 больных с МХ различных размеров с помощью ФДТ. В отдаленном периоде наблюдения (1-3 года) авторы добились регресса опухоли у 31 пациента. На основании полученных результатов были определены следующие условия, при которых ФДТ при данном заболевании может быть эффективной [21]:

- максимальный диаметр основания не более 14 мм и высота до 6,5 мм (при высоте 3,5-6,5 мм показана многоэтапная ФДТ);
- постэкваториальная локализация опухоли;
- гипervasкулярные МХ;
- беспигментные, слабо- и умеренно пигментированные новообразования.

Профессором Пановой И.Е. с соавторами (2009 г.) были проведены пилотные исследования в этой области. Пациентов отбирали по следующим критериям: беспигментный либо слабопигментированный характер новообразования, выраженная васкуляризация МХ. ФДТ была проведена 10 пациентам. Фотодитазин вводился в дозе 0,8-1,0 мг/кг. Облучение осуществлялось светом длиной волны 0,66 мкм с плотностью излучения 100 Дж/см². Через 6 месяцев полная резорбция опухоли была отмечена у 75% больных. Авторы пришли к выводу, что ФДТ может являться эффективным методом лечения пациентов с беспигментными и слабопигментированными, хорошо васкуляризованными формами МХ и может применяться как компонент комбинированного воздействия [60].

Ряд клинических исследований, посвященных применению ФДТ в офтальмоонкологии, с последующей публикацией патентов на изобретения были сделаны Лихванцевой В.Г. с соавторами (2007 г., 2010 г., 2012 г.). Авторы разработали технологию лечения внутриглазных опухолей с использованием фотосенса в дозе 0,1-1,0 мг/кг. ФДТ проводили лазерным излучением с длиной волны 675 нм как транспупиллярным, так и транссклеральным путями через 48-72 часа с момента введения фотосенсибилизатора. Кроме того, авторы применяли ФДТ в качестве метода девитализации опухоли, которая в дальнейшем подвергалась эндорезекции.

По данным ряда авторов ФДТ возможно использовать в составе комбинированного воздействия при лечении МХ. Так, Blasi M.A. et al. (2018 г.) оценили эффективность ФДТ с вертепорфином в уменьшении проминенции опухоли при слабопигментированной МХ, которая в дальнейшем подвергалась брахитерапии офтальмоаппликаторами с изотопами Ru¹⁰⁶ и I¹²⁵. В исследуемой группе уменьшение высоты опухоли после ФДТ в среднем составило 23,34%, что позволило пересчитать и, соответственно, снизить дозу облучения при брахитерапии. Дальнейшая оценка течения постлучевого периода выявила лучшие функциональные результаты в группе пациентов, подвергшихся комбинированному лечению МХ, по сравнению с группой исследуемых, которым проводилась только брахитерапия со стандартными дозами облучения. Таким образом, авторы пришли к выводу, что комбинированное воздействие на МХ в виде ФДТ с последующей брахитерапией позволяет получить, помимо локального контроля над опухолью, более высокие функциональные результаты [7].

Комбинированное воздействие в лечении данной патологии исследовалось также и на экспериментальных моделях. Науменко Л.В. с соавторами (2014 г.) показали эффективность комбинированного воздействия на перевивную меланому В-16 у экспериментальных животных. В исследование было включено 13 групп мышей, в каждой из которых проводили тот или иной метод лечения или их комбинацию. Эффективность лечения оценивали по изменению уровней VEGF (vascular endothelial growth factor, сосудисто-эндотелиальный фактор роста), белка S100 (иммуногистохимический маркер меланомы, также он выделяется злокачественными меланоцитами в кровь) и NSE (neuron-specific enolase, нейронспецифическая энлаза) по сравнению с исходными. В

качестве видов противоопухолевого воздействия использовались: внутрибрюшинное введение авастина, ФДТ с фотолоном, брахитерапия с рутениевыми офтальмоаппликаторами и лазерная термотерапия. Достоверно значимое снижение опухолевых маркеров определялось в группе мышей, которые получили все виды лечения [61]. Несмотря на то, что авторы провели исследование с целью дальнейшего применения данных методик в лечении МХ, полученные результаты исследования перенести в реальную клиническую практику не представляется возможным, так как экспериментальная модель опухоли содержала клетки меланомы кожи, а не хориоидеи, что имеет принципиальное значение.

Заключение

Таким образом, анализируя данные отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что ФДТ в ряде случаев может рассматриваться как метод выбора при органосохранном лечении МХ. Однако до настоящего времени не определены четкие показания и реальные возможности данной технологии.

Несомненно, необходимо более детальное изучение эффективности ФДТ в лечении МХ и критериев её оценки. Требуется проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований на большем материале и длительном периоде наблюдения за пациентами, чтобы обозначить перспективность применения ФДТ, определить показания и противопоказания к выполнению данной методики и снизить уровень осложнений.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2002. 424 с.
2. Панова И.Е., Бойко Э.В., Самкович Е.В. Меланома хориоидеи: клинко-инструментальная диагностика. СПб.: ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, СПб филиал, 2022. 152 с.
3. Бровкина А.Ф. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидеи. *Офтальмологические ведомости* 2008; 4(1): 68-76.
4. Бровкина А.Ф. Органосохранное лечение внутриглазных опухолей (тенденции развития). *Вестник офтальмологии* 2004; 1: 22-25.
5. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(3): 30-36.
6. Cerman, E., Çekiş, O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Survey of Ophthalmology* 2015; 60(6): 557-574.
7. Blasi M., Pagliara M., Lanza A., Sammarco M., Caputo C., Grimaldi G., Scupola A. Photodynamic Therapy in Ocular Oncology. *Biomedicines* 2018; 6(1): 718-721.

8. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи, проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии* 2006; 1: 13-6.
9. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Ян А.В. Трансклеральная термотерапия в лечении меланомы сосудистой оболочки. Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. 2007 г. С. 31-35.
10. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Visual acuity after Ruthenium (106) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 392-400.
11. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Gündüz K., Miyamoto C., Micaily B., Brady L.W. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome on 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 1219-1228.
12. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., Flotte T. J., Michaud N. A., Birngruber R., Hasan T. Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Melanoma Using Lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 89-99.
13. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Лихванцева В.Г. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2005; 121(5):3-5.
14. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Шацких А.В., Каплан М.А., Бродский Р.А., Бандурко Л.Н. Морфологическое изучение фотодинамических эффектов с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека. *Вестник ОГУ* 2007; 78: 19-22.
15. Каплан М.А., Зорин В.П., Малыгина А.И., Каширцева И.В., Архипова Л.М. Оценка противоопухолевой эффективности применения диметилового эфира хлорина е6 при фотодинамической терапии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2014; 2: 8-11.
16. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мультимодальных программах лечения злокачественных опухолей. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2012; 1: 3-5.
17. Белый Ю.А., Володин П.Л., Пономарев Г.В. Первые экспериментальные результаты ФДТ в офтальмологии с использованием отечественного препарата «Фотодитазин». *Вестник ОГУ* 2004; 182-185.
18. Салмин Р.М., Стенько А.А, Жук И.Г., Брагов М.Ю. Основные направления фотодинамической терапии в медицине. *Новости хирургии* 2008; 16: 155-162.
19. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2015; 2: 9-16.
20. Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии. *Онкологический журнал* 2019; 2(59): 79-99.
21. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии. Калуга, 2008. 288 с.
22. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.
23. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 889-905.
24. Странацко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2015; 1: 3-10.
25. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* 2013; 3: 3-16.

26. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013; 46(1): 24-29.
27. Медведев И.Б., Беликова Е.И., Сямичев М.П. Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Москва, 2006. 128 с.
28. Battaglia M. Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev. Ophthalmol.* 2016; 55: 330-336.
29. Moan J., Peng Q., Sorensen R. The biophysical foundations of photodynamic therapy. *Endoscopy* 1998; 4: 387-391.
30. O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T., Muecke J.S., Glasson W.J., Campbell W.G. (2019). Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma. *Retina* 2020; 40(5): 972-976.
31. Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A., Shields C. L. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina* 2019; 39(7): 1319-1325.
32. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina* 2012; 32: 1356-1362.
33. Jmor F., Hussain R. N., Damato B. E., Heimann H. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017; 20: 175–181.
34. Roelofs K.A., Fabian I.D., Arora A.K., Cohen V.M.L., Sagoo M.S. Long term outcomes of small pigmented choroidal melanoma treated with primary photodynamic therapy. *Ophthalmology Retina* 2021; 5(5): 468-478.
35. Souto E. B., Zielinska A., Luis M., Carbone C., Martins-Gomes C., Souto S. B., Silva A. M. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019; 84(1): 15-32.
36. Kawczyk-Krupka A., Bugaj A. M., Latos W., Zaremba K., Sieroń A. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2013; 10(4): 503–509.
37. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005; 2: 91-106.
38. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64: 469-485.
39. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour. *Br. J. Cancer.* 1999; 81: 261-268.
40. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002; 1: 1-21.
41. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 277–288.
42. Ding X., Xu Q., Liu F., Zhou P., Gu Y., Zeng J., An J., Dai W., Li X. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation. *Cancer Lett.* 2004; 216: 43-54.
43. Renno R.Z. Miller J.W. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 52: 63-78.
44. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.

45. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., O'Hara J.A., Wilmot C.M., Hutchins J.E., Hoopes P.J., Hasan T. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat. Res.* 2003; 160: 452-459.
46. Fingar V. Vascular effect of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 1996; 14: 323-328.
47. Петрищев Н.Н., Галкин М.А., Гришачева Т.Г., Деметьева И.Н., Чефу С.Г. Влияние препарата на основе хлорина еб на агрегационную активность тромбоцитов. *Biomedical photonics.* 2019; 8(3): 4-10.
48. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Wang W.C., Henderson E.U., B.W. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer.* 2003; 88: 1772-1779.
49. Tse D., Dutton J., Weingeist T., Hermsen V.M., Kersten R.C. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 833-838.
50. Bruce R.J. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma. *Sasers Surg Med.* 1984; 4: 59-64.
51. Muphree A., Cote M., Gomer C. The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors. *Photochem Photobiol.* 1987; 46: 919-923.
52. Favilla I, Barry W, Gosbell A, Ellims P., Burgess F. Phototherapy of posterior uveal melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75: 718-721.
53. Schmidt-Erfurth U., Flotte T., Gragoudas E.S., Schomacker K., Birngruber R., Hasan T. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp. Eye Res.* 1996; 62(1): 1-10.
54. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multidose photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 494-497.
55. Barbazetto I. A., Lee T. C., Rollins I. S., Chang S., Abramson D. H. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(6): 898-899.
56. Soucek P., Cihelkova I. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma. *Neuroendocrinology Letters* 2006; 27: 145-148.
57. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза малого размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 4(7): 61-66.
58. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза среднего размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 4(7): 57-60.
59. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Лечение меланом сосудистой оболочки глаза большого размера методом фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин (клинический случай). *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 4(7): 53-56.
60. Панова И.Е., Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Пилат А.В., Гюнтер Е.И. Фотодинамическая терапия в лечении меланомы хориоидеи (пилотные результаты). Материалы V Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург, 2009. С. 245-246.
61. 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; 8(1) :46-50.

Photodynamic Therapy in the Treatment of Choroidal Melanoma. Review

Boiko E. V.^{1,2,3}

Doctor of Medicine, Professor, Director¹; Head, Chair for Ophthalmology²; Professor, Chair for Ophthalmology³

Panova I. E.¹

Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science

Petrosyan Yu. M.^{1,2}

Laboratory Assistant, Scientific and Educational Department¹; Resident, Chair for Ophthalmology²

Samkovich E. V.¹

MD, PhD, Ophthalmologist

1 – Saint-Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint-Petersburg, Russian Federation

2 – I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

3 – S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding Author: Petrosyan Yuriy M.; **e-mail:** petrosyan.yurij@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Choroidal melanoma is one of the most malignant tumors of the organ of vision, the development of which is associated with the risk of metastasis and the possibility of death, which indicates the relevance of the search and application of effective methods of treatment of this pathology. To date, in the treatment of choroidal melanoma, preference is given to organ-preserving methods aimed at achieving local control over the tumor. One of the promising organ-preserving techniques is photodynamic therapy, which is a treatment method based on the ability of a photosensitizer to absorb light, receive energy and interact with chemical substances, with the further development of toxic photodynamic reactions in target tissues, the occurrence of which is possible with the simultaneous presence of three components: a photosensitizer, light and oxygen. In our country, there is a number of studies devoted to the treatment of choroidal melanoma with PDT, basically presenting experimental research, pilot studies and demonstrating clinical cases. The purpose of this review is to summarize data on photodynamic therapy and the use of this technique in the treatment of choroidal melanoma.

Keywords: choroidal melanoma, photodynamic therapy, uveal melanoma, photosensitizers, ophthalmooncology, treatment of choroidal melanoma

References

1. Brovkina A.F. Oftal'moonkologiya: rukovodstvo dlya vrachej. [Ophthalmic oncology: a guide for physicians.] Moscow: Medicina, 2002.
2. Panova I.E., Boiko E.V., Samkovich E.V. Melanoma khorioidei: kliniko-instrumental'naya diagnostika. [Choroidal melanoma: clinical and instrumental diagnostics.] St. Petersburg: FGOU NMICz MNTK «Mikrokhirurgiya glaza» im. akad. S.N. Fedorova Minzdrava Rossii, SPb filial, 2022.
3. Brovkina A.F. Differencial'naya diagnostika melanomy` khorioidei [Differential diagnosis of choroidal melanoma]. *Oftalmologicheskiye vedomosti [Ophthalmology Journal]* 2008; 4(1): 68-76. (In Russ.)
4. Brovkina A.F. Organosokhrannoe lechenie vnutriglazny`kh opukholej (tendenczii razvitiya) [Eye-preserving treatment of intraocular tumors (development trends).] *Vestnik oftalmologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2004; 1: 22-25. (In Russ.)

5. Panova I.E., Vlasova O.S., Gyuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Yu. Kliniko-instrumentalnyye kriterii riska metastazirovaniya melanomy khorioidei [Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria]. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2019; 12(3): 30-36. (In Russ.)
6. Cerman, E., Çekiç, O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Survey of Ophthalmology* 2015; 60(6): 557-574.
7. Blasi M., Pagliara M., Lanza A., Sammarco M., Caputo C., Grimaldi G., Scupola A. Photodynamic Therapy in Ocular Oncology. *Biomedicines* 2018; 6(1): 718-721.
8. Brovkina A.F. Sovremennyye aspekty lecheniya melanom khorioidei, problemy, diskussionnyye voprosy [The modern aspects of choroidal melanomas treatment, problems, discussion questions]. *Vestnik oftalmologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2006; 1: 13-16. (In Russ.)
9. Boiko E.V., Shishkin M.M., Yan A.V. Transsklernalnaya termoterapiya v lechenii melanomy sosudistoy obolochki. Opukholi i opukholepodobnyye zabolevaniya organa zreniya: Sb. nauch. trudov. [Transscleral thermotherapy in the treatment of choroid melanoma. Tumors and tumor-like diseases of the organ of vision. Collected works.] 2007: 31-35. (In Russ.)
10. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Visual acuity after Ruthenium (106) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 392-400.
11. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Gündüz K., Miyamoto C., Micaely B., Brady L.W. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome on 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 1219-1228.
12. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., Flotte T. J., Michaud N. A., Birngruber R., Hasan T. Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Melanoma Using Lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101(1): 89-99.
13. Avetisov S.É., Budzinskaia M.V., Likhvantseva V.G. Fotodinamicheskaya terapiya: perspektivy primeneniya v oftalmologii [Photodynamic therapy: perspectives of its use in ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii [The Russian Annals of Ophthalmology]* 2005; 121(5): 3-5. (In Russ.)
14. Bely Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Shaczikh A.V., Kaplan M.A., Brodskij R.A., Bandurko L.N. Morfologicheskoe izuchenie fotodinamicheskikh efektov s fotosensibilizatorom «Fotoditazin» na strukturu melanomy sosudistoy obolochki glaza cheloveka. [Morphological study of photodynamic effects with the photosensitizer "Photoditazine" on the structure of human choroid melanoma.] *Vestnik of Orenburg State Pedagogical University [Vestnik OGU].* 2007; 78: 19-22.
15. Kaplan M.A., Zorin V.P., Malygina A.I., Kashirtseva I.V., Arkhipova L.M. Ocenka protivopukholevoj effektivnosti primeneniya dimetilovogo enterofora pri fotodinamicheskoy terapii [Assessment of anticancer effect of chlorin e6 dimethyl enter for photodynamic therapy]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2014; 2: 8-11. (In Russ.)
16. Titova V.A. Rol i mesto fotodinamicheskoy terapii v multimodalnykh programmakh lecheniya zlokachestvennykh opukholej [The role of photodynamic therapy in multimodality cancer treatment]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2012; 1: 3-5. (In Russ.)
17. Bely Yu.A., Volodin P.L., Ponomarev G.V. Pervyye eksperimentalnyye rezultaty FDT v oftalmologii s ispolzovaniem otechestvennogo preparata «Fotoditazin». [The first experimental results of PDT in ophthalmology using the domestic preparation "Photoditazin".] *Vestnik of Orenburg State Pedagogical University [Vestnik OGU].* 2004; 182-185. (In Russ.)
18. Salmin R.M., Sten'ko A.A., Zhuk I.G., Bragov M.Yu. Osnovnyye napravleniya fotodinamicheskoy terapii v medicine. [The main directions of photodynamic therapy in medicine.] *Novosti khirurgii [Surgery news]* 2008; 16: 155-162. (In Russ.)

19. Akopov A.L., Kazakov N.V., Rusanov A.A., Karlson A. Mekhanizmy` fotodinamicheskogo vozdejstviya pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh [The mechanisms of photodynamic action for treatment of cancer patients]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2015; 2: 9-16. (In Russ.)
20. Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. Osnovny`e aspekty` primeneniya fotosensibiliziruyushchikh agentov v fotodinamicheskoy terapii [The basic aspects of the application of photosensitizing agents in photodynamic therapy]. *Onkologicheskij zhurnal [Oncological Journal]* 2019; 2(59): 79-99. (In Russ.)
21. Tereshhenko A.V., Bely`j Yu.A., Volodin P.L., Kaplan M.A. Fotodinamicheskaya terapiya s fotosensibilizatorom «Fotoditazin» v oftal'mologii. [Photodynamic therapy with photosensitizer "Photoditazin" in ophthalmology.] Kaluga, 2008.
22. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.
23. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 889-905.
24. Stranadko E.F. Osnovny`e etapy` razvitiya fotodinamicheskoy terapii v Rossii [Main stages of development of photodynamic therapy in Russia]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]* 2015; 1: 3-10. (In Russ.)
25. Lukiyanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoy terapii [Search for new photosensitizers in photodynamic therapy]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika [Biomedical Photonics]*. 2013; 3: 3-16. (In Russ.)
26. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013; 46(1): 24-29.
27. Medvedev I.B., Belikova E.I., Syamichev M.P. Fotodinamicheskaya terapiya v oftal'mologii. [Photodynamic therapy in ophthalmology] Moscow, 2006.
28. Battaglia M. Photosensitizers and photodynamic therapy: verteporfin. *Dev. Ophthalmol.* 2016; 55: 330-336.
29. Moan J., Peng Q., Sorensen R. The biophysical foundations of photodynamic therapy. *Endoscopy* 1998; 4: 387-391.
30. O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T., Muecke J.S., Glasson W.J., Campbell W.G. (2019). Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma. *Retina* 2020; 40(5): 972-976.
31. Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A., Shields C. L. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina* 2019; 39(7): 1319-1325.
32. Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina.* 2012; 32: 1356-1362.
33. Jmor F., Hussain R. N., Damato B. E., Heimann H. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017; 20: 175-181.
34. Roelofs K.A., Fabian I.D., Arora A.K., Cohen V.M.L., Sagoo M.S. Long term outcomes of small pigmented choroidal melanoma treated with primary photodynamic therapy. *Ophthalmology Retina* 2021; 5(5): 468-478.
35. Souto E. B., Zielinska A., Luis M., Carbone C., Martins-Gomes C., Souto S. B., Silva A. M. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019; 84(1) :15-32.
36. Kawczyk-Krupka A., Bugaj A. M., Latos W., Zaremba K., Sieroń A. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2013; 10(4): 503-509.

37. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005; 2: 91-106.
38. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64: 469-485.
39. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 261-268.
40. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002; 1: 1-21.
41. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 277-288.
42. Ding X., Xu Q., Liu F., Zhou P., Gu Y., Zeng J., An J., Dai W., Li X. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation. *Cancer Lett.* 2004; 216: 43-54.
43. Renno R.Z., Miller J.W. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 52: 63-78.
44. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer Lett.* 2001; 167: 49-56.
45. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., O'Hara J.A., Wilmot C.M., Hutchins J.E., Hoopes P.J., Hasan T. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat. Res.* 2003; 160: 452-459.
46. Fingar V. Vascular effect of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 1996; 14: 323-328.
47. Petrishchev N.N., Galkin M.A., Grishacheva T.G., Dementjeva I.N., Chefu S.G. Vliyanie preparata na osnove khlorina e6 na agregacionnyuyu aktivnost` trombocitov. [The effect of chlorin e6 drug on platelet aggregation activity]. *Biomedical Photonics [Biomedical Photonics]* 2019; 8(3): 4-10. (In Russ.)
48. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Wang W.C., Henderson E.U., B.W. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1772-1779.
49. Tse D., Dutton J., Weingeist T., Hermsen V.M., Kersten R.C. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 833-838.
50. Bruce R.J. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma. *Sasars Surg Med.* 1984; 4: 59-64.
51. Muphree A., Cote M., Gomer C. The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors. *Photochem Photobiol.* 1987; 46: 919-923.
52. Favilla I, Barry W, Gosbell A, Ellims P., Burgess F. Phototherapy of posterior uveal melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75: 718-721.
53. Schmidt-Erfurth U., Flotte T., Gragoudas E.S., Schomacker K., Birngruber R., Hasan T. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp. Eye Res.* 1996; 62(1): 1-10.
54. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multidose photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 494-497.

55. Barbazetto I. A., Lee T. C., Rollins I. S., Chang S., Abramson D. H. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(6): 898-899.
56. Soucek P., Cihelkova I. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma. *Neuroendocrinology Letters* 2006; 27: 145-148.
57. Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photodytazin for the treatment of the small choroidal melanomas [Photodynamic therapy with photodytazin for the treatment of the small choroidal melanomas]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]* 2008; 4(7): 61-66. (In Russ.)
58. Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photodytazin in the treatment of the middle choroidal melanomas [Photodynamic therapy with photodytazin in the treatment of the middle choroidal melanomas]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]* 2008; 4(7): 57-60. (In Russ.)
59. Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A. Lechenie melanom sosudistoj obolochki glaza bol'shogo razmera metodom fotodinamicheskoy terapii s preparatom fotoditazin (klinicheskij sluchaj) [Photodynamic therapy with photodytazin in the treatment of the large choroidal melanomas (clinical case)]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]* 2008; 4(7): 53-56. (In Russ.)
60. Panova I.E., Belyy Yu.A., Tereschenko A.V., Volodin P.L., Pilat A.V. Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii melanomy` khorioidei (pilotny`e rezul'taty). [Photodynamic therapy in the treatment of melanoma of the choroid (pilot results)] *Materialy` V Evro-Aziatskoj konferenczii po oftal`mokhirurgii. [Materials In the Euro-Asian Conference on Ophthalmic Surgery.]* Ekaterinburg, 2009: 245-246. (In Russ.)
61. Naumenko L.V., Tzerkovsky D.A., Shishlo L.M. Vliyanie kombinirovannogo vozdejstviya fotodinamicheskoy terapii s fotolonom, lazernoj termoterapii, brakhiterapii i targetnoj khimioterapii na sy`vorotochny`e urovni VEGF, NSE i S100u e`ksperimental'ny`kh zhivotny`kh [The effect of multimodality treatment with photodynamic photolon therapy, laser thermotherapy, brachytherapy and targeted chemotherapy on the serum levels of VEGF, NSE, and S100 experimental animals. *Onkologicheskij zhurnal [Oncological Journal]* 2014; 8(1): 46-50. (In Russ.)