

УДК 617.723-006.81:615.831

Yu.A. Belyy¹, A.V. Tereschenko¹, P.L. Volodin¹, M.A. Kaplan²

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTODYTAZIN IN THE TREATMENT OF THE MIDDLE CHOROIDAL MELANOMAS

¹Kaluga branch of S.N. Fyodorov «Eye Microsurgery» Federal State Institute²Medical radiological scientific centre of Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

ABSTRACT

The first clinical experience of transpupillary photodynamic therapy (PDT) with chlorine photosensitizer (PS) Photodytazin for middle choroidal melanoma is presented.

PS, 0,8 mg/kg, was infused intravenously fractionally: 2 hours (70 % dose during 20 minutes) and 15 minutes (30 % dose during 10 minutes) before PDT. PDT was controlled by fluorescent diagnosis with Photodytazin. Transpupillary laser irradiation was performed delay 2 hours after the first PS infusion. Laser irradiation was carried out by spots 4,5 mm in diameter, concentrically, from periphery to the center of the tumor. Next spots recovered each other by 10 – 15 %. Laser fluence in one spot was 50 J/cm² when the tumor periphery was irradiating, and 100 J/cm² — on the tumor apex. Total number of the spots was 8.

Almost complete tumor regression with residual prominence of fibrous scar in the irradiated tumor site was found delay 6 months after PDT. B-scan showed decrease of the tumor basis and prominence from 8,5 × 6,6 mm to 7,2 × 5,0 and from 3,4 to 1,0 mm, accordingly. Color doppler imaging showed an absence of the tumor blood flow. Final visual acuity was 0,4.

We suggest that transpupillary PDT might be the effective and functional-saving technique for the treatment of patients with the small and middle choroidal melanoma.

Key words: photodynamic therapy, Photodytazin, choroidal melanoma.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹, М.А. Каплан²

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА СРЕДНЕГО РАЗМЕРА МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологий»²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

РЕЗЮМЕ

Представлен первый клинический опыт лечения хориоидальной меланомы среднего размера методом транспупиллярной фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора (ФС) хлоринового ряда — препарата фотодитазин.

ФС вводился внутривенно капельно в общей дозе 0,8 мг/кг веса, дробно: за 2 ч (70 % дозы ФС с продолжительностью инфузии 20 мин) и за 15 мин (30 % дозы с продолжительностью инфузии 10 мин) до ФДТ. ФДТ проводилась под контролем флюоресцентной диагностики с препаратом фотодитазин. Через 2 ч после начала введения 1-й дозы ФС проводили транспупиллярное лазерное облучение. Опухоль облучали последовательно, полями диаметром 4,5 мм, концентрично, по направлению от периферии к центру новообразования, с перекрытием соседних полей на 10 – 15 % площади. Расчетная плотность энергии лазерного излучения при облучении периферии МХ составляла 50 Дж/см² на 1 поле и 100 Дж/см² при облучении поверхности опухоли. Количество полей облучения — 8.

Через 6 мес после ФДТ отмечалась практически полная резорбция МХ с формированием на месте облученной опухоли слегка проминирующего фиброзного очага с незначительной неравномерной пигментацией. По данным серошкального В-сканирования отмечено значительное уменьшение размеров основания (с 8,5 × 6,6 мм до 7,2 × 5,0) и высоты опухоли с 3,4 до 1,0 мм. По данным ЦДК отмечалось отсутствие внутриопухолевого кровотока. Острота зрения составила 0,4.

Транспупиллярная ФДТ может значительно повысить эффективность и расширить возможности органосохранного и функционально сберегающего лечения МХ малого и среднего размера.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотодитазин, меланома хориоидеи.

На сегодняшний день в офтальмоонкологии актуальной проблемой остается разработка методов лечения, обеспечивающих максимальную радикальность разрушения опухоли и обладающих высоким функционально сберегающим потенциалом [1–3; 6–9].

Ведущее место в лечении хориоидальных меланом (МХ) принадлежит брахитерапии, транспупиллярной инфракрасной лазерной термотерапии, а также сочетанию указанных методов [3; 5; 6; 9; 13].

Вместе с тем в последние годы появился ряд публикаций, свидетельствующих об эффективном применении фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении амеланотических хориоидальных меланом, а также МХ, резистентных к общепринятым методам [7; 10; 12; 15; 16].

В данном материале представлен первый клинический опыт лечения хориоидальной меланомы среднего размера методом транспупиллярной ФДТ с использованием фотосенсибилизатора (ФС) хлоринового ряда — препарата фотодитазин.

Пациент П., 58 лет. Диагноз: артификация обоих глаз. Меланома хориоидеи левого глаза ($T_2N_0M_0$). Острота зрения на пораженный глаз при поступлении составляла 0,5. Офтальмоскопически парамакулярно книзу и в височную сторону определялось слабопигментированное серовато-желтого цвета проминирующее образование без четких границ. По данным В-сканирования размеры основания составили $8,5 \times 6,6$ мм, высота проминенции — 3,4 мм, что соответствует средним размерам МХ (рис. 1).

Флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ) подтвердила предполагаемый диагноз МХ. На ангиограммах соответственно локализации проминирующего образования определялась характерная «пятнистая» гиперфлюоресценция.

При исследовании в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) до лечения выявлялась смешанная васкуляризация как на периферии, так и в центральных отделах опухоли, преимущественно с артериальным типом кровотока (3 – 4 артериальных сосуда) (линейная скорость кровотока (ЛСК) — 20 – 25 см/с). Указанные изменения соответствовали гиперваскулярному типу кровоснабжения МХ (рис. 2).

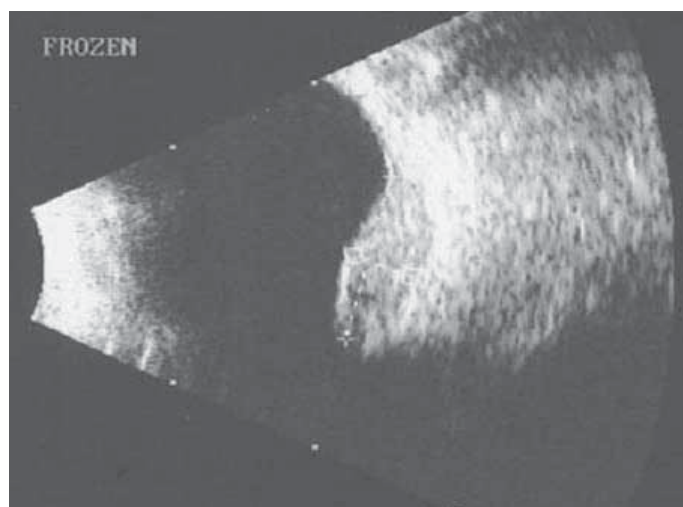


Рис. 1. Размеры меланомы хориоидеи в сероватом режиме до лечения

Пациенту предложено органосохранное лечение — ФДТ с препаратом фотодитазин. Получено добровольное информированное согласие.

Фотосенсибилизатор. Препарат фотодитазин относится к ФС хлоринового ряда (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина Е6) (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия) (регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006).

Методика ФДТ. ФС вводился внутривенно капельно после предварительного разведения в физиологическом растворе в общей дозе 0,8 мг/кг веса. Рассчитанную дозу фотодитазина вводили дробно: за 2 ч (70 % дозы ФС с продолжительностью инфузии 20 мин) и за 15 мин (30 % дозы) до проведения сеанса ФДТ [2]. Продолжительность 2-й инфузии составляла 10 минут.

ФДТ проводилась под контролем флюоресцентной диагностики (ФД) с препаратом фотодитазин в режиме реального времени [2] на офтальмологическом лазерном комплексе «АЛОД-01» – «Алком-Медика» (С-Пб) (длина волны непрерывного излучения 660 ± 2 нм), оснащенном приставкой для транспупиллярного лазерного облучения ПФК – «АЛОД-02» – «Алком», адаптированной на модифицированную щелевую лампу «Takagi SM-2N» (Япония), а также дополнительным видеоканалом для ФД. Система ФД включала призменный оптический делитель, высокочувствительную черно-белую видеокамеру с системой интерференционных светофильтров, персональный компьютер с программным обеспечением для регистрации и обработки флюоресцентных изображений глазного дна.

Лазерное облучение в диагностическом режиме (в ходе ФД) осуществляли в различные временные интервалы после введения 1-й дозы ФС расфокусированным пучком с плотностью мощности излучения 20 мВт/см².

Время начала «терапевтического» облучения определялось по данным ФД в режиме реального времени по достижении пика накопления ФС (максимального градиента контрастности, равного 2,4:1) в опухоли по отношению к окружающим интактным тканям, что соответствовало 2 ч от начала введения 1-й дозы препарата.

Транспупиллярное лазерное облучение МХ осуществлялось с использованием контактной роговичной линзы «Mainster Wide Field-120» («Ocular instruments», США).

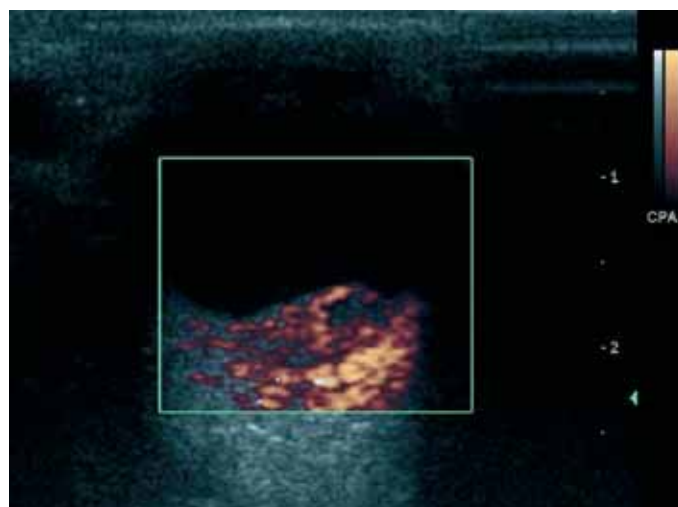


Рис. 2. ЭДК меланомы хориоидеи до ФДТ (гиперваскулярный тип кровоснабжения опухоли)

Опухоль облучали последовательно, полями диаметром 4,5 мм, концентрично, по направлению от периферии к центру новообразования, с перекрытием соседних полей на 10 – 15 % площади. Сначала проводили облучение периферии опухоли с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от ангиографической границы опухоли, а затем поверхности опухоли. Время окончания облучения определяли по достижению полного угасания флюоресценции («выцветания») препарата соответственно облучаемому участку опухоли.

Расчетная плотность энергии лазерного излучения при облучении периферии МХ составляла 50 Дж/см² на 1 поле и 100 Дж/см² при облучении поверхности опухоли. Количество полей облучения — 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сразу после лазерного воздействия отмечалось незначительное увеличение субретинального отека с выраженным «побелением» (ишемизацией) сетчатки над зоной локализации МХ. Указанные изменения достигали максимума на 2-й – 3-й день после лечения. В дальнейшем наблюдалась постепенная резорбция отека с видимым уменьшением величины выстояния МХ и формированием перифокальной зоны хориоретинальной атрофии с диффузной диспигментацией к 2 нед.

Через 6 мес отмечалась практически полная резорбция МХ с формированием на месте облученной опухоли слегка проминирующего фиброзного очага (хориоретинального рубца) с незначительной неравномерной пигментацией.

По данным серошкального В-сканирования к 6 мес после ФДТ отмечено значительное уменьшение размеров основания (с 8,5 × 6,6 мм до 7,2 × 5,0) и высоты опухоли с 3,4 до 1 мм (рис. 3).

На ФАГ через 3 мес определялась обширная гипофлюоресцентная зона с незначительной неоднородной флюоресценцией, обусловленной фиброзными изменениями на месте облученной опухоли.

По данным энергетического доплеровского картирования в центре новообразования определялась аваскулярная зона с сохранением функционирующих сосудов в краевой части МХ (через 1 мес). Степень васкуляризации новообра-



Рис. 3. Размеры меланомы хориоидеи в серошкальном режиме через 6 мес после ФДТ

зования под данным ЦДК в те же сроки расценивалась как гиповаскуляризация (ЛСК — 7,4 см/с). Через 6 мес после лечения отмечалось отсутствие внутриопухолевого кровотока. Соответственно локализации облученной меланомы определялся аваскулярный очаг, что свидетельствовало о разрушении собственной сосудистой системы опухоли (рис. 4).

Следует отметить сохранение относительно высокого центрального зрения (0,4) после лечения, несмотря на окклюзию нижневисочной ветви ЦАС.

Результаты прослежены в течение 18 мес, признаков рецидива новообразования не отмечено.

В настоящее время определяющей концепцией лечения МХ считается использование органосохранных методов лечения, основным требованием к которым остается принцип максимальной радикальности по отношению к новообразованию при минимальном повреждающем воздействии на окружающие здоровые ткани [3; 5; 6; 9; 13].

Выбор метода органосохранного лечения МХ в значительной мере зависит от размеров опухоли. Лазеркоагуляция как самостоятельный метод лечения МХ может применяться при толщине опухоли не более 1,5 мм и диаметре не более 12 мм. Вследствие этого область применения ЛК при МХ строго ограничена [9].

Трансклеральная брахитерапия широко применяется при опухолях средних размеров (до 5 мм) экваториальной и постэкваториальной локализации. Метод заключается в контактном облучении опухоли с помощью офтальмоаппликаторов с различными радиоактивными источниками (¹²⁵I, ¹⁰⁶Ru, ⁶⁰Co и др.). Однако брахитерапия практически не применима при опухолях центральной и перипапиллярной локализации вследствие высокого риска лучевых осложнений, негативно влияющих на зрительные функции [7; 10].

Более предпочтительным в данных случаях считается использование транспупиллярной термотерапии (ТТТ) как менее инвазивного и более дозированного метода лечения МХ. В основе механизма действия ТТТ лежит локальная гипертермия (45 – 55 °С) опухоли, вызываемая инфракрасным излучением диодного лазера (810 нм), приводящая к локальному (в зоне воздействия) некрозу опухоли глубиной до 3,9 мм.

В клиническую практику офтальмологии метод ТТТ вошел сравнительно недавно (с середины 90-х гг.). В нашей

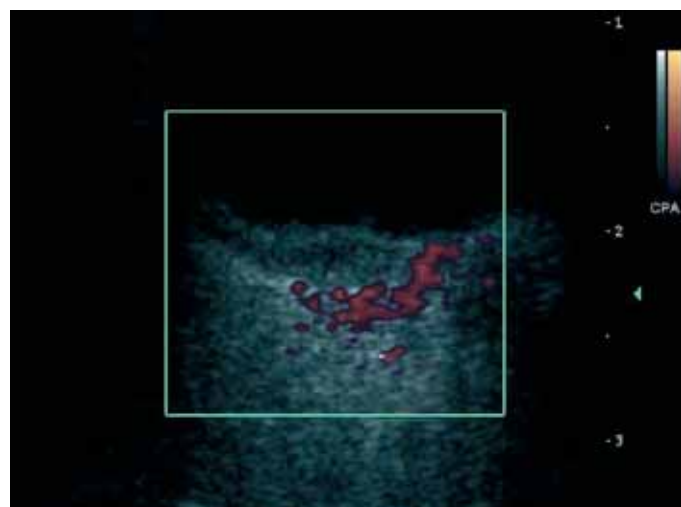


Рис. 4. ЭДК меланомы хориоидеи через 6 мес после ФДТ (остаточный аваскулярный очаг)

стране работы по изучению эффективности данной методики проводятся в ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» под руководством проф. Л.Ф. Линника, начиная с 1999 г. [5–6; 9]. И на сегодняшний день ТТТ может рассматриваться как метод выбора в лечении МХ малого размера центральной и парацентральной локализаций.

Вместе с тем отмечено, что эффективность ТТТ в значительной мере зависит от характера васкуляризации опухоли. Так, в случаях гиперваскулярных МХ эффект ТТТ снижается, что объясняется значительным теплоотведением вследствие интенсивного кровотока в сосудах, питающих опухоль [6].

В этой связи одним из перспективных методов лечения гиперваскулярных МХ может рассматриваться ФДТ, первичной «мишенью» которой является сосудистая система новообразования. Метод ФДТ основан на избирательном накоплении вводимых системно ФС в сосудах и строме опухоли, который при последующем лазерном облучении с длиной волны, соответствующей пику поглощения данного ФС, приводит к фототоксическому повреждению опухолевых клеток и облитерации сосудов МХ [4; 11].

Экспериментальные исследования, проведенные U. Schmidt-Erfurth et al. (1994), подтвердили гистоморфологически возможность фотодинамического разрушения пигментных хориоидальных меланом толщиной до 4,8 мм [14].

Клинический опыт показал, что метод ФДТ может эффективно применяться и при внутриглазных новообразованиях (МХ) среднего размера. Транспупиллярное лазерное облучение с дробным введением ФС (фотодитазин) позволило добиться практически полного регресса МХ среднего размера в ходе одного сеанса при отсутствии рецидивов в сроки наблюдения до 18 мес.

Высокая эффективность разработанной методики ФДТ с препаратом фотодитазин, по нашему мнению, объясняется следующими факторами: четкими критериями отбора (гиперваскулярный тип опухоли), а также особенностями методики выполнения ФДТ (дробное введение ФС). Последнее обеспечивает максимальное накопление препарата как в строме, так и в сосудистой системе опухоли, тем самым повышая эффективность ФДТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получен первый клинический опыт эффективного применения ФДТ с фотодитазинном как самостоятельного метода лечения у пациента с меланомой хориоидеи.

Транспупиллярная ФДТ может значительно повысить эффективность и расширить возможности органосохранного и функционально-сберегающего лечения МХ малого и среднего размера.

Необходимы дальнейшие исследования для объективной оценки эффективности ФДТ МХ на большем клиническом материале и в отдаленные сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с производными хлорина Е6 в лечении малых хориоидальных меланом // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – 7(3). – С. 33–40.
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Способ фотодинамической терапии внутриглазных новообразований / Патент РФ № 2290150 // Бюллетень «Изобретения и полезные модели». – 2006. – № 36.
3. Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г. Роль дуплексного сканирования в комплексной оценке эффективности брахитерапии увеальной меланомы // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии: сборн. науч. ст. – М., 2004. – С. 187–188.
4. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С. и др. Фотодитазин — эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // РБЖ. – 2004. – 3(2). – С. 51.
5. Линник Л.Ф. Система органосохранного лечения при новообразованиях сосудистого тракта // VII Съезд офтальмологов России: тез. докл. Ч. 2. – М., 2000. – С. 113–114.
6. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А. и др. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом // Офтальмохирургия. – 2003. – 4. – С. 17–24.
7. Лихванцева В.Г., Будзинская М.В., Шевчик С.А. и др. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора фотосенс в офтальмоонкологии // РБЖ. – 2005. – 2(4). – С. 39–40.
8. Тахчиди Х.П., Белый Ю.А., Терещенко А.В. и др. Фотодинамическая терапия в офтальмологии (обзор) // Офтальмохирургия. – 2005. – 1. – С. 45–51.
9. Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Булгакова Е.С. Малые меланомы хориоидеи: особенности клиники и выбора метода лечения // Новое в офтальмологии. – 2004. – 2. – С. 28–37.
10. Barbazetto I.A., Lee T.C., Rollins I.S. et al. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy // Am J Ophthalmol. – 2003. – 135(6). – P. 898–899.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – 90. – P. 889–905.
12. Kim R., Hu L., Foster B. et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas of greater than 3-mm thickness // Ophthalmology. – 1996. – 103(1). – P. 2029–2036.
13. Shields C.L., Shields J.A. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Curr. Opin. Ophthalmol. – 1999. – 10(3). – P. 197–203.
14. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E. et al. PDT of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin // Ophthalmology. – 1994. – 101(1). – P. 89–99.
15. Soucek P., Chichelkova I. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma (A controlled case) // Neuro-Endocrinol. Lett. – 2006. – 25(1–2). – P. 145–148.
16. Donaldson M.J., Lim L., Harper C.A. Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2005. – 33(5). – P. 548–549.

Поступила 01.07.2008.