



ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ГЛИОМ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская,
Г. В. Папаян, А. Ю. Улитин

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени
проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Результаты лечения пациентов с злокачественными глиомами остаются неудовлетворительными, несмотря на современные возможности в диагностике и лечении с учетом молекулярно-генетических данных. Фотодинамическая терапия (ФДТ) метод, с патогенетическими противоопухолевыми механизмами отличающимися от лучевой терапии и химиотерапии и позволяющий повысить радикальность проведенного оперативного вмешательства.

ЦЕЛЬ. Продемонстрировать возможности фотодинамической терапии злокачественных глиальных опухолей с использованием хлорина е6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего 161 пациент с глиальной опухолью супратенториальной локализации, высокой степенью аноплазии опухоли по Grade (III–IV), проходившие лечение в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. 80 группа исследования (с фотодинамической терапией), 81 группа контроля (без фотодинамической терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Использование фотодинамической терапии в составе комплексной терапии глиальных опухолей головного мозга позволяет увеличить медиану выживаемости больных с Grade III глиомами до $40,4 \pm 7,4$ месяцев (контрольная группа — $23,4 \pm 3,9$ месяца), для больных Grade IV глиомами до $21,3 \pm 5,1$ месяца (контрольная группа — $13,7 \pm 3,7$ месяцев) ($p=0,0003$); и величину безрецидивного периода для больных с Grade III глиомами до — $22,5 \pm 3,79$ месяцев (контрольная группа — $16,1 \pm 3,22$ месяца) ($p=0,0002$); для больных с Grade IV глиомами до — $11,4 \pm 2,49$ месяцев (контрольная группа — $8,2 \pm 2,13$ месяцев) ($p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ФДТ можно считать безопасным и эффективным методом позволяющим повысить радикальность операции и улучшить отдаленные результаты лечения у пациентов с злокачественными глиомами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фотодинамическая терапия, хлорин е6, злокачественные глиомы, отдаленные результаты.

Для цитирования: Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Забродская Ю. М., Папаян Г. В., Улитин А. Ю. Фотодинамическая терапия супратенториальных глиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):99–102

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUPRATENTORIAL GLIOMAS

Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V., Ulitin A. Yu.

“Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenova” — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITS im. V. A. Almazov” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. The results of treatment of patients with malignant gliomas remain unsatisfactory, despite modern possibilities in the diagnosis and treatment based on molecular genetic data. Photodynamic therapy (PDT) is a method with pathogenetic antitumor mechanisms that differ from radiation therapy and chemotherapy and allows to increase the radicalness of the surgical intervention.

PURPOSE OF THE STUDY. Demonstrate the possibilities of photodynamic therapy of malignant glial tumors using chlorin e6.

MATERIALS AND METHODS. A total of 161 patients with a glial tumor of supratentorial localization, a high degree of tumor anaplasia according to Grade (III–IV), who were treated at the N.N. prof. A. L. Polenov. 80 — study group (with photodynamic therapy), 81 — control group (without photodynamic therapy).

RESULTS. The use of photodynamic therapy as part of the complex therapy of gliomas of the brain can increase the median survival of patients with Grade III gliomas up to 40.4 ± 7.4 months (control group — 23.4 ± 3.9 months), for patients with Grade IV gliomas up to 21.3 ± 5.1 months (control group — 13.7 ± 3.7 months) ($p=0.0003$); and the value of the relapse-free period for patients with Grade III gliomas up to — 22.5 ± 3.79 months (control group — 16.1 ± 3.22 months) ($p=0.0002$); for patients with Grade IV gliomas up to — 11.4 ± 2.49 months (control group — 8.2 ± 2.13 months) ($p=0.0001$).

CONCLUSION. PDT can be considered a safe and effective method to increase the radicalness of the operation and improve long-term results of treatment in patients with malignant gliomas.

KEY WORDS: photodynamic therapy, chlorin e6, malignant gliomas, long-term results.

For citation: Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodsкая Yu. M., Papayan G. V., Ulitin A. Yu. Photodynamic therapy of supratentorial gliomas. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022; 14(1-2):99–102

Введение. Глиомы высокой степени злокачественности являются наиболее распространенными первичными злокачественными опухолями головного мозга у взрослых и составляют почти 80 % от злокачественных опухолей ЦНС. Хирургическое удаление, лучевая терапия и химиотерапия являются текущим стандартом лечения злокачественных глиом. Хотя большая часть опухолей часто может быть удалена, почти всегда возникает рецидив из-за быстрой пролиферации инфильтративных остаточных опухолевых клеток. Практически во всех случаях продолженный рост связан с участками опухоли, находящимися на отдалении и которые невозможно удалить хирургическим путем без риска серьезного неврологического дефицита. Чтобы предотвратить или уменьшить рецидив опухоли и повысить выживаемость пациентов, необходимо повысить абластичность операции. Это могло бы улучшить выживаемость пациентов, но требует других методик, таких как фотодинамическая терапия (ФДТ), с использованием специфических сенсibilизирующих агентов, называемых фотосенсибилизаторами (ФС) [1–3].

За влияние ФДТ на опухоль ответственны три основных механизма. Во-первых, генерация активных форм кислорода в цитоплазме или митохондриях, что напрямую повреждает белки, липиды, ДНК и другие молекулы, и приводит к гибели опухолевых клеток в основном из-за активации апоптоза. Во-вторых, ФДТ может вызывать коагуляцию и тромбоз микрососудов, что приводит к ишемии, некрозу в опухолевых клетках. В третьих, ФДТ может активировать иммунные клетки и стимулировать цитокины, чтобы вызывает иммунный ответ против опухолевых клеток [4, 5].

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, проходившие лечение в отделении нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В исследование включались только пациенты с глиальными опухолями полушарий большого мозга с объективно измеряемыми опухолевыми очагами супратенториальной локализации.

Исследование включало 161 пациента. У 80 пациентов группы исследования выполнено хирургическое удаление с интраоперационной фотодинамической терапией. В контрольной группе 81 пациентам с глиальной опухолью головного мозга было проведено 81 оперативное вмешательство без ФДТ.

Мужчин было 88 (54,6 %), женщин — 73 (45,4 %). Возраст больных варьировал в диапазоне от 22 до 80 лет, средний возраст составил 53,4 года. В группе исследования было 44 мужчин и 36 женщина, возраст больных варьировал от 23 до 72 лет, средний возраст составил 53,2 года. В контрольной группе было 43 мужчин и 38 женщин, возраст боль-

ных находился в диапазоне от 30 до 78 лет. Средний возраст составил 54,9 лет.

Все больные обеих групп были обследованы в рамках нейрохирургического диагностического комплекса, который включал: сбор анамнеза, оценку объективного статуса больного, оценку функционального состояния по шкале Карновского, до- и послеоперационный осмотр смежными специалистами: нейроофтальмологом, оториноларингологом, неврологом, терапевтом, анестезиологом.

Статистический анализ сопоставимости группы исследования и контрольной группы по полу, возрасту, гистологии опухоли по Grade, индексу Карновского до операции, размеру опухоли, радикальности резекции опухоли, подтвердил репрезентативность групп и подгрупп ($p > 0,05$).

Во время нахождения пациента на операционном столе, после вводного наркоза и за 1,5–2 ч до предполагаемого удаления опухоли, внутривенно вводили фотодитазин с действующим веществом хлорин е6, разведенный в 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента. При этом флакон физиологического раствора с разведенным в нем препаратом заключали в светонепроницаемый материал. Фотодитазин избирательно накапливался в ткани глиомы, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани оставалась минимальной, что позволяло по характерной для хлоринов красной флуоресценции определить опухолевые участки.

После удаления новообразования достигали тщательного гемостаза по перифокальной зоне. Далее в ложе удаленной опухоли погружали дистальный конец волоконного инструмента, подключенного к лазерному источнику излучения (Латус 2,5 (Аткус, Россия) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт, и проводили лазерное облучение. Длительность облучения не превышала 15–20 мин. Для предотвращения возможности температурного повреждения тканей во время облучения производили непрерывное орошение ложа физиологическим раствором. Световая доза составила в среднем 180 Дж/см².

В послеоперационном периоде все больные получали лучевую и химиотерапию согласно стандарту и современным рекомендациям.

Результаты. Медиана выживаемости для пациентов Grade III глиомами с использованием ФДТ составила 40,4±7,4 месяца; в группе контроля (без ФДТ) — 23,4±3,9 месяца ($p=0,0003$) (рисунок 1А). Медиана выживаемости для пациентов Grade IV глиомами с использованием ФДТ составила 21,3±5,1 месяца; в группе контроля (без ФДТ) — 13,7±3,7 месяца ($p=0,0002$) (рисунок 2Б).

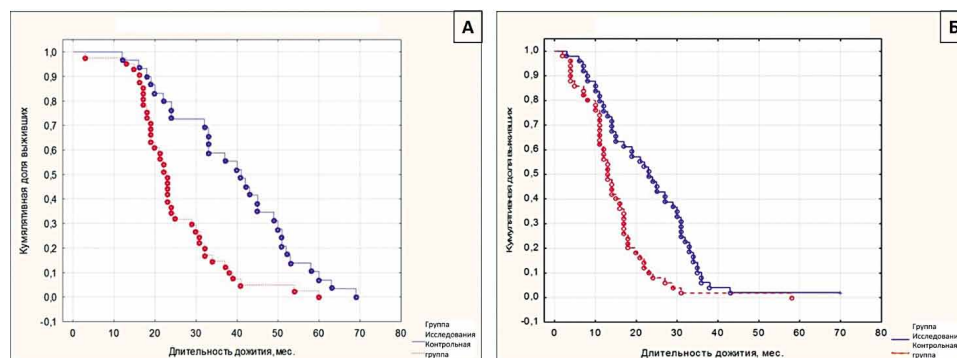


Рисунок 1. Медиана выживаемости для пациентов с глиомами в контрольной и исследуемых группах (А – Grade III, Б — Grade IV).

Figure. 1. Median survival for patients with gliomas in the control and study groups (A — Grade III, B — Grade IV).

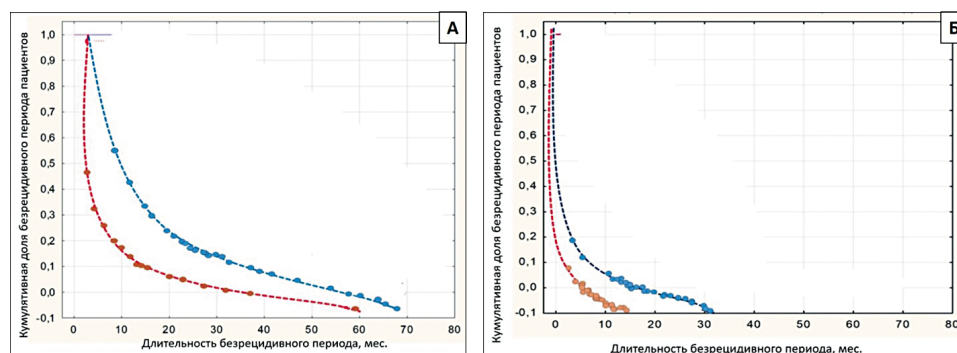


Рисунок 2. Медиана длительности безрецидивного периода для пациентов с глиомами в контрольной и исследуемых группах (А – Grade III, Б — Grade IV).

Figure. 2. Median relapse-free period for patients with gliomas in the control and study groups (A — Grade III, B — Grade IV).

Медиана длительности безрецидивного периода для больных в подгруппе Grade III составила: в исследуемой группе — $22,5 \pm 3,79$ месяца; в контрольной группе — $16,1 \pm 3,22$ месяца ($p=0,0002$) (рисунок 2А). Медиана длительности безрецидивного периода для больных в подгруппе Grade IV составила в исследуемой группе — $11,4 \pm 2,49$ месяца; в контрольной группе — $8,2 \pm 2,13$ месяца ($p=0,0001$) (рисунок 2Б).

Обсуждение.

В этом исследовании мы оценили возможность ФДТ с использованием хлорина е6 2 поколения фотодитазина.

ФДТ основана на разрушении злокачественных клеток, вызванном световой активацией фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухолевых клетках. Хорошо известно, что большинство злокачественных глиом рецидивируют в пределах 2 см от исходного края опухоли, следовательно, потенциальную ценность имеют методы, приводящие к селективной гибели опухолевых клеток на краях инфильтрации злокачественной глиомы [1, 4].

Несмотря на то, что проникновение света через ткань мозга при ФДТ ограничено, это достаточно, чтобы привести к значительному объемному воздействию на ткань при использовании различных диф-

фузоров или посредством использования рассеивателя для облучения всей полости облучения. Эффективная глубина воздействия механизмов ФДТ может в три раза превышать глубину проникновения света и составлять от 6 до 12 мм [6–9].

Так, частота использования ФДТ в составе комплексного лечения злокачественных форм глиальных опухолей в последнее время демонстрирует положительный тренд. Все большее количество авторов склонны считать, что эту методику необходимо применять в хирургии злокачественных глиом с целью повышения уровня радикальности проводимого оперативного вмешательства и возможного улучшения качества и продолжительности жизни пациентов [1, 3, 8, 9].

Заключение.

Можно сказать, что фотодинамическая терапия относится к перспективной и безопасной методике, дающей возможность интраоперационно воздействовать на диссеминированные опухолевые клетки, залегающие в перифокальной зоне, что обуславливает лучшие отдаленные результаты лечения пациентов со злокачественными глиомами. Данную методику нужно применять в составе комплексного лечения в хирургии глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации разной степени злокачественности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Рында Артёмий Юрьевич/Rynda Artemii Yurievich — <https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>.

Олюшин Виктор Емельянович/Olyushin Victor Emelyanovich — <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>.

Ростовцев Дмитрий Михайлович/Rostovtsev Dmitry Mikhailovich — <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>.

Забродская Юлия Михайловна/Zabrodskaia Yulia Mikhailovna — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>.

Папаян Гарри Вазгенович/Papayan Garry Vazgenovich — <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>.

Улитин Алексей Юрьевич/Ulitin Alexey Yurievich — <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>.

Литература/ References

1. Dupont C, Vermandel M, Leroy HA, Quidet M, Lecomte F, Delhem N, Mordon S, Reyns N. Intraoperative photodynamic Therapy for Glioblastomas (INDYGO): Study Protocol for a Phase I Clinical Trial. *Neurosurgery*. 2019; 84(6): E414-E419. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy324>
2. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Чеснокова Е.А., Улитин А.Ю., Гельфонд М.Л., Васильев Д.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии: первый опыт проведения и краткий обзор литературы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3(1): 83–89. [Tigliev GS, Olyushin VE, Chesnokova EA, Ulitin AY, Gelfond ML, Vasilyev DV. Photodynamic therapy in neurooncology: the first experience and a brief review of the literature. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(1): 83–89. (In Russian)].
3. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга — отдаленные результаты // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2017. — № 2 (58). — С. 68–72. [Rynda A. Y., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M. Photodynamic therapy of cerebral glioma — long term survival, *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*, 2017, vol. 2, no. 58, pp. 68–72. (In Russian)]
4. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях). *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):45–54. [Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Olyushin V. E., Zabrodskaia Yu. M. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):45–54. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54>
5. Kaneko S, Fujimoto S, Yamaguchi H, Yamauchi T, Yoshimoto T, Tokuda K. Photodynamic Therapy of Malignant Gliomas. *Progress in Neurological Surgery*. 2018; 32: 1–13. <https://doi.org/10.1159/000469675>.
6. Rynda A Yu. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Complex Treatment of Malignant Gliomas. *Neurosurgery*. 2019; 66(1): 169. https://doi.org/10.1093/neuros/nyz310_811.
7. Vermandel M, Dupont C, Lecomte F, Leroy HA, Tuleasca C, Mordon S, Hadjipanayis CG, Reyns N. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. *Journal of Neuro-oncology*. 2021; 152(3):501–514. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03718-6>.
8. Rynda A, Olyushin V, Rostovtsev D, Zabrodskaia Yu. Long-term survival of treatment of HGG using PDT. *Neuro-Oncology*. 2019; 21(3): iii71. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz126.257>.
9. Shimizu K, Nitta M, Komori T, Maruyama T, Yasuda T, Fujii Y, Masamune K, Kawamata T, Maehara T, Muragaki Y. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study. *Frontiers in Neurology*. 2018; 9: 1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00024>.