

Фотодинамическая терапия глиом головного мозга — отдаленные результаты

Российский научно-исследовательский институт нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

Резюме. Описывается выживаемость пациентов, пролеченных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова с применением фотодинамической терапии после хирургической резекции опухоли. Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade III с использованием фотодинамической терапии составила $40,4 \pm 7,4$ месяца; без фотодинамической терапии – $23,4 \pm 3,9$ месяца ($p < 0,01$). Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade IV с применением фотодинамической терапии составила $21,3 \pm 5,1$ месяца; без фотодинамической терапии – $13,7 \pm 3,7$ месяца ($p < 0,01$). Таким образом, фотодинамическая терапия может приводить к увеличению медианы выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами. В целом, использование фотодинамической терапии в составе комплексного лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями увеличивает медиану средней продолжительность жизни. Применение интраоперационной фотодинамической терапии с фотодитазином способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга супратенториальной локализации. Фотодинамическая терапия с использованием фотодитазина представляется перспективной для дальнейшего использования и применения в структуре лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, полупроводниковый лазер, глиомы головного мозга, фотодитазин, отдаленные результаты, безрецидивный период, выживаемость, степень радикальности резекции.

Введение. Свидетельства результатов эпидемиологических исследований, проводимых в экономических развитых странах, говорят о повсеместно наблюдаемом росте заболеваемости глиальными опухолями головного мозга [2, 15]. При этом заболеваемость злокачественными глиальными опухолями в структуре глиальных опухолей возрастает с каждым годом и четко коррелирует с возрастом пациента, сдвигая эти рамки в сторону омоложения заболевания [3].

Прогноз пациентов с глиальными новообразованиями головного мозга остается неблагоприятным, несмотря на достижения и разработки различных методик последнего десятилетия. Средняя продолжительность жизни пациентов с Grade III глиомами составляет 2–3 года, а для больных с Grade IV глиомами – не превышает 9–15 мес. [4, 16].

Одной из основных причин этого является невозможность радикального удаления злокачественных глиом из-за их инфильтративного роста и наличия клеток опухоли на значительном расстоянии от основной массы опухоли, а при глиобластомах – даже в другом полушарии мозга. Несомненно, максимально возможная резекция глиомы существенно повышает эффективность адъювантной терапии и увеличивает продолжительность жизни пациентов [1, 2].

Глиальные опухоли редко метастазируют, но в более 80% случаев рецидивируют в короткий период времени в зоне локализации первичного очага, даже после проведенного стандартного комплексного лечения [3].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одной из перспективных методик в лечении глиальных опухолей головного мозга. Она направлена на увеличение степени тотальности хирургического удаления

опухоли путем воздействия на перифокальную зону опухоли, которая подчас при оптическом увеличении представляется неотличимой от мозга, но в которой имеются опухолевые клетки.

Наиболее перспективным направлением развития данной методики является объединение фотодиагностики и ФДТ во время проведения одного оперативного вмешательства и однократного использования фотосенсибилизатора [3, 13, 14].

Методика основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухоли и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода, других активных радикалов, оказывая при этом цитотоксический эффект. Эффективность фотодинамического повреждения сенсибилизированной клетки определяется внутриклеточной концентрацией сенсибилизатора; его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода и свободных радикалов); подводимой световой дозой лазерного облучения и способом ее подведения [6, 8, 11].

Взаимодействие световой энергии (фотоны) и фотосенсибилизатора приводит к повышению энергии триплетного кислорода до состояния синглетного свободного радикала. Свободные радикалы приводят к прямому повреждению митохондрий, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и мембран. Разрушение митохондрий влияет на клеточное дыхание. Изменение ДНК приводит к апоптозу, а разрыв мембраны приводит к лизированию клетки [5, 7].

Закрепленный на клетке фотосенсибилизатор при воздействии лазерного излучения активизирует также

неиммунные механизмы антибластомной резистентности, такие как:

- канцеролитические клетки (фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты);
- фактор некроза опухолей альфа;
- фактор аллогенного торможения и деструкции чужеродных клеток (факторы контактного торможения, подавляющие перемещение и пролиферацию опухолевых клеток);
- альфа-липопротеины окружающей ткани [9, 10].

Цель исследования. Оценить безопасность интраоперационной ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» у пациентов, с глиомами головного мозга разной степени злокачественности. Улучшить результаты их лечения. Проанализировать влияние интраоперационной ФДТ на величину безрецидивного периода и общую выживаемость пациентов с данной патологией головного мозга.

Материалы и методы. В исследование были включены 160 пациентов с супратенториальными глиомами высокой степени злокачественности, которым с октября 2002 г. по октябрь 2014 г. проведено лечение в отделении нейроонкологии Российского нейрохирургического института им. проф. Поленова А.Л. Оценка опухолей производилась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 г. [12].

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю (исследуемую) группу вошло 79 пациентов, получивших в составе комплексного лечения помимо стандартного (микрохирургическое удаление опухоли, лучевая и химиотерапия) специальное лечение – интраоперационную ФДТ. Во 2-ю (контрольную) группу вошёл 81 пациент, в структуре лечения которых было только стандартное лечение. В свою очередь обе группы в зависимости от степени злокачественности опухоли разделены на 2 подгруппы по Grade: на Grade III и Grade IV (табл. 1) [12].

Распределение больных в подгруппах Grade по гистологической классификации ВОЗ представлено на рисунках 1 и 2.

Пациенты исследуемых и контрольных групп были сопоставимы по полу, возрасту, размеру опухоли, индексу Карновского до операции, а также степени радикальности резекции опухоли.

В качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии в 79 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов е6 2-го поколения «Фотодитазин» общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Вета-Гранд» (Россия), в дозе 1 мг/кг массы тела (рис. 3). Лекарственная форма: концентрат

для приготовления раствора для инфузий по 50 мг/10 мл (5 мг/мл) во флаконах темно-коричневого стекла. Источником облучения служил опытный образец полупроводникового лазера «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм с моноволоконным гибким световодом с насадками (рис. 4, 5).

Для определения флюоресценции фотодитазина использовали микроскоп «Leysa OHS-1» (Германия), дооснащенный флуоресцентной приставкой. Она состоит из специализированного осветителя синего света (387–447 нм), который на время такого исследования заменяет стандартный осветитель, обеспечивая необходимую для наблюдения слабой флуоресцентной картины высокую плотность мощностью возбуждающего излучения (около 50 мВт/см²), а также телевизионно-компьютерной системы, включающей высокочувствительную цифровую телевизионную камеру (разрешение 752×582, максимальная частота кадров 25 Гц) и специальное программное обеспечение, с помощью которого осуществляется управление камерой. Оценка интенсивности флуоресценции, фото- и видеорегистрация производилась в выбранном месте объекта (рис. 6).

Больному во время нахождения на операционном столе после вводного наркоза за 1,5 – 2 ч до предполагаемой резекции опухоли однократно вводился препарат фотодитазин в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30 мин в дозе 1 мг/кг массы тела больного, разведенный в 200 мл физиологического раствора. Флакон физиологического раствора с разведенным препаратом оборачивают непрозрачным материалом.

После резекции опухолевой ткани осуществлялся контроль объема удаленной опухоли при помощи интраоперационной ультразвуковой навигации и фотодиагностики в синем свете. Далее в ложе удаленной опухоли помещали моноволоконный гибкий световод от источника оптического излучения с длиной волны 662 нм и проводили сеанс облучения ложа удаленной опухоли в световой дозе 120 – 180 Дж/см². Облучение прекращали через 5 мин, после чего вновь проводилась фотодиагностика. Длительность проведения ФДТ определялась по эффекту фотовыцветания. При исчезновении флюоресценции ФДТ далее не проводилась, при наличии очагов флюоресценции пациенты подвергались прицельно повторной ФДТ вплоть до их исчезновения.

В течение суток после проведения ФДТ пациент находится в темных очках для предотвращения попадания света на сетчатку глаза во избежание ухудшения зрения за счет её повышенной светочувствительности.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы, а также верхнего и нижнего квартиля. При исследовании статистических различий в группах применялся U-критерий Манна – Уитни. Для поиска различий в кумулятивной доле выживших в группах использовалось построение кривых Каплана

Таблица 1
Распределение больных по группам, (Grade)

Группа	Подгруппы по классификации Grade	
	III	IV
Исследуемая	30	49
Контрольная	32	49

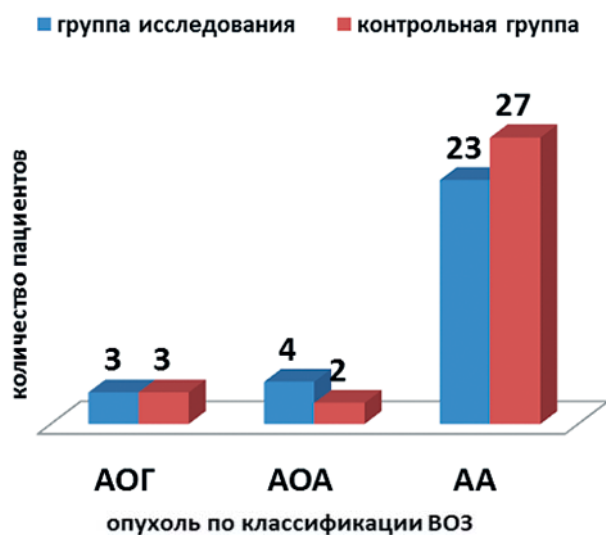


Рис. 1. Распределение больных в подгруппе Grade III по классификации ВОЗ: АА – анапластическая астроцитома, АОА – анапластическая олигоастроцитома, АОГ – анапластическая олигодендроглиома

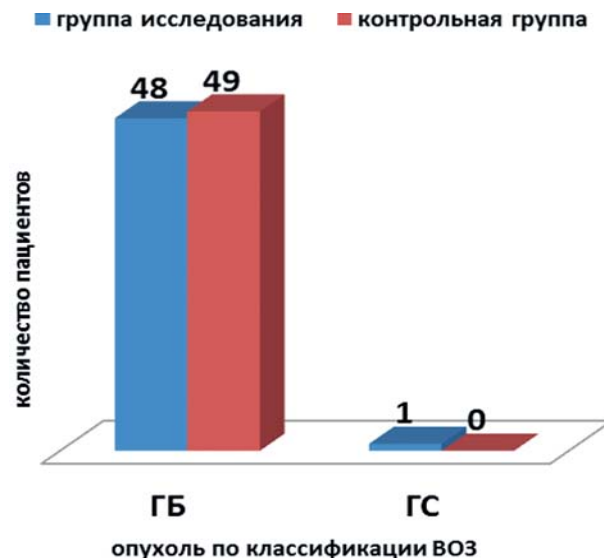


Рис. 2. Распределение больных в подгруппе Grade IV по классификации ВОЗ: ГС – глиосаркома, ГБ – глиобластома

– Майера. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового теста Спирмена. Статистические различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что после проведения резекции злокачественной глиальной опухоли (81 пациент) и резекции опухоли в сочетании с интраоперационной ФДТ (79 пациентов)

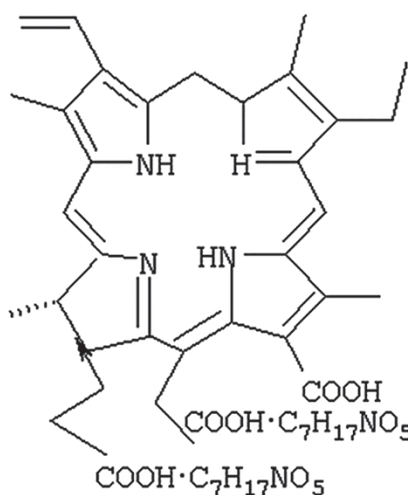


Рис. 3. Химическая формула фотодитазина



Рис. 5. Моноволокнный гибкий световод с насадками для ФДТ (ООО «Полупроводниковые приборы» г. Санкт-Петербург)



Рис. 4. Полупроводниковый лазер «Латус 2,5» (ООО «Полупроводниковые приборы» г. Санкт-Петербург)



Рис. 6. Флуоресценция фотодитазина в глиобластоме

Таблица 2
Катамнестические данные групп, абс. (%)

Группа	Grade III (30/32)		Grade IV (49/49)	
	живут	умерло	живут	умерло
Исследуемая	6 (20)	24 (80)	1 (2)	48 (98)
Контрольная	3 (9,4)	29 (90,6)	0 (0)	49 (100)

у 150 пациентов (93,7%) наблюдался катамнестически завершённый случай, 10 пациентов (6,3%) продолжают наблюдаться (табл. 2).

Проанализировав общую выживаемость методом Каплан – Майера в группах в целом и по подгруппам в каждой группе выявлено, что общая выживаемость выше в группе с использованием ФДТ, в каждой подгруппе. Медиана выживаемости в группе с использованием ФДТ для больных в подгруппе Grade III составила $40,4 \pm 7,4$ месяца; для больных в подгруппе Grade IV – $21,3 \pm 5,1$ месяца ($p=0,00013$) (рис. 7). Медиана выживаемости в группе контроля для больных в подгруппе Grade III составила – $23,4 \pm 3,9$ месяца; для больных в подгруппе Grade IV – $13,7 \pm 3,7$ месяца ($p=0,00014$) (рис. 8).

На основе деления вариационного ряда длительности безрецидивного течения выделены качественно отличающиеся между собой диапазоны, типичные для больных злокачественными глиомами. Установлено, что 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 ($p=0,0002$). 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 ($p=0,0001$) (табл. 3 и 4).

Также выявлена прямая зависимость между выживаемостью и длительностью безрецидивного периода в обеих подгруппах. Чем короче безрецидивный период, тем ниже выживаемость.

В послеоперационном периоде ни местных, ни общих побочных эффектов и осложнений, связанных с введением пациенту фотосенсибилизатора «Фотодитазин», не отмечено. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования фотодитазина для проведения ФДТ глиальных опухолей.

Для профилактики, связанной с фототоксичностью, рекомендуется:

– соблюдение светового режима, ограничивающего пребывание пациента на солнце без соответ-

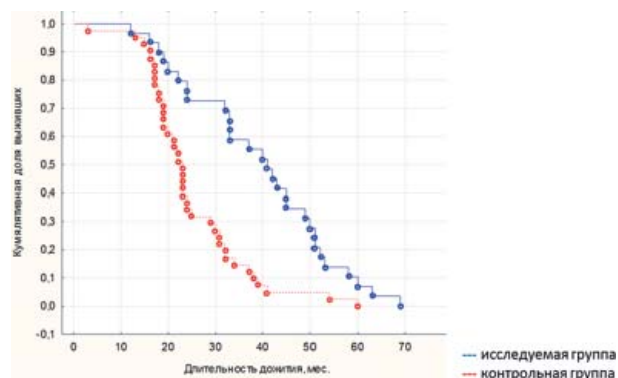


Рис. 7. Показатели общей выживаемости больных в подгруппе Grade III исследуемой ($n=30$) и контрольной ($n=32$) групп

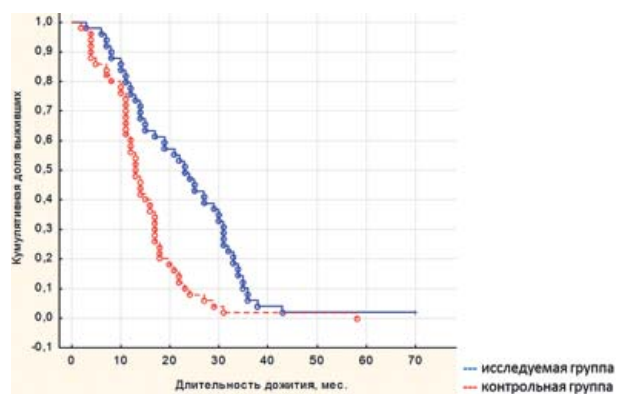


Рис. 8. Показатели общей выживаемости больных в подгруппе Grade IV исследуемой ($n=49$) и контрольной ($n=49$) групп

ствующей защиты в течение суток после введения препарата;

– ношение в течение первых суток после операции темных очков для предохранения сетчатки глаз от ожога.

Выводы

Побочных эффектов, связанных с применением интраоперационной ФДТ, при условии соблюдения светоохранительного режима в течение 24 ч после приема фотодитазина не отмечено.

Методика ФДТ у больных с высокозлокачественными глиомами безопасна и не вызывает увеличения количества осложнений.

Таблица 3
Длительность безрецидивного периода у пациентов с глиомами Grade III

Межрецидивный интервал в Grade III						
группа	количество	средняя	медиана	нижнее отклон.	верхнее отклон.	ст. отклон.
Исследуемая	30	28,9	22,5	11	47	3,79
Контрольная	32	20,7	16,1	7	35	3,22

Таблица 4

Длительность безрецидивного периода у пациентов с глиомами Grade IV

Межрецидивный интервал в Grade IV						
группа	количество	средняя	медиана	нижнее отклон.	верхнее отклон.	ст. отклон.
Исследуемая	49	16,57	11,4	6	21	2,49
Контрольная	49	9,34	8,2	2	15	2,13

Применение интраоперационной ФДТ с фотодитазинном способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга супратенториальной локализации.

Использование ФДТ в составе комплексного лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями увеличивает медиану средней продолжительность жизни.

Фотодинамическая терапия с использованием фотодитазина представляется перспективной для дальнейшего использования и применения в структуре лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

Литература

1. Мартынов, Б.В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.В. Мартынов. – СПб., 2012. – 19 с.
2. Олюшин, В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В.Е. Олюшин // Нейрохирургия – 2005. – № 4. – С. 41–47.
3. Олюшин, В.Е. Последовательное применение фотодиагностики и фотодинамической терапии в лечении больных опухолями глиального ряда (опыт применения) / В.Е. Олюшин [и др.] // Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. V, спец. вып. – С. 206.
4. Adeberg, S. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? / S. Adeberg [et al.] // Radiat. Oncol. – 2014. – P. 9–95.
5. Akimoto, J. Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors / J. Akimoto // Neurol. Med. Chir. Tokyo. – 2016. – Vol. 56 № 4. – P. 151–157.
6. Allison, R.R. Photodynamic therapy: oncologic horizons / R.R. Allison // Future Oncol. – 2014. – № 10. – P. 123–124.
7. Bechet, D. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: A complementary approach to conventional therapies / D. Bechet [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2014. – № 40. – P. 229–241.
8. Driel van, P.B. EGFR targeted nanobody-photosensitizer conjugates for photodynamic therapy in a pre-clinical model of head and neck cancer / P.B. Driel van [et al.] // J. Control Release. – 2016. – № 229. – P. 93–105.
9. Garg, A.D. ER stress, autophagy and immunogenic cell death in photodynamic therapy-induced anti-cancer immune responses / A.D. Garg, P. Agostinis // Photochem. Photobiol. Sci. – 2014. – № 13. – P. 474–87.
10. Gollnick, S.O. Photodynamic Therapy and Antitumor Immunity / S.O. Gollnick // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2012. – № 10. – P. 40–43.
11. Huang, H.C. The «Nano» World in Photodynamic Therapy / H.C. Huang, T. Hasan // Austin Journal of Biomedical Engineering. – 2014. – № 2. – P. 1–4.
12. Louis, D.N. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System / D.N. Louis [et al.] // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2016.
13. Lucky, S.S. Nanoparticles in Photodynamic Therapy / S. S. Lucky, K.C. Soo, Y. Zhang // Chem. Rev. – 2015. – № 115. – P. 1990–2042.
14. Muragaki, Y. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors / Y. Muragaki [et al.] // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 119 № 4. – P. 845–852.
15. Ostrom, Q.T. The epidemiology of glioma in adults: a «state of the science» review / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis // Neuro-Oncology. – 2014. – Vol. 16 № 7. – P. 896–913.
16. Sawaya, R. Long-Term Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme: Frequency and Prognostic Factors / R. Sawaya, D. Suki // Oncology. – 2016. – P. 27.

A.Ya. Rynda, V.E. Olyushin, D.M. Rostovtsev

Photodynamic therapy of cerebral glioma – long term survival

Abstract. Article describes the survival of patients treated in the Russian Polenov Research Institute for Neurosurgery, who used photodynamic therapy after surgical resection of the tumor. The survival median for patients in subgroup of Grade III glioma with photodynamic therapy was $40,4 \pm 7,4$ months; without photodynamic therapy – $23,4 \pm 3,9$ months ($p < 0,01$). The survival median for patients in subgroup of Grade IV glioma with photodynamic therapy was $21,3 \pm 5,1$ months; without photodynamic therapy – $13,7 \pm 3,7$ months ($p < 0,01$). Thus, it is possible to draw a conclusion from the data obtained in this research that, photodynamic therapy can lead to increase in a median of survival at patients with malignant gliomas. The use of photodynamic therapy in the complex treatment of patients with malignant glial tumors increases median survival. The use of intraoperative photodynamic therapy with photoditazin improves the indices of disease-free survival of patients with malignant brain gliomas of supratentorial localization. Photodynamic therapy using photoditazin seems promising for further use and application in the treatment of patients with glial brain tumors.

Key words: photodynamic therapy, junction laser, cerebral glioma, photoditazin, long term survival, disease-free, survival, gross total resection.

Контактный телефон: 8-911-810-73-14; e-mail: artemii.rynda@mail.ru.