

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

DOI: 10.17691/stm2024.16.2.06

УДК 616–006.484:615.831

Поступила 23.08.2023 г.



А.А. Рафаелян, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения клиники нейрохирургии¹;
Б.В. Мартынов, д.м.н., доцент, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения клиники нейрохирургии¹;
К.А. Чемодакова, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения клиники нейрохирургии¹;
А.И. Холявин, д.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения клиники нейрохирургии¹;
ведущий научный сотрудник²;
Р.С. Мартынов, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения клиники нейрохирургии¹;
Э.Ю. Клименкова, аспирант кафедры нейрохирургии¹;
М.Ю. Прокудин, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней¹;
Г.В. Папаян, к.т.н., старший научный сотрудник центра лазерной медицины³;
И.В. Бойков, д.м.н., профессор, зам. начальника кафедры рентгенологии и радиологии¹;
Д.В. Свистов, к.м.н., доцент, начальник кафедры нейрохирургии¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044;

²Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук, ул. Академика Павлова, 12а, Санкт-Петербург, 197022;

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения стереотаксической фотодинамической терапии (сФДТ) с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) у пациентов с рецидивными злокачественными супратенториальными глиомами функционально значимых зон головного мозга.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в котором проанализированы результаты применения сФДТ с использованием 5-АЛК у 10 пациентов в возрасте от 30 до 62 лет (медиана — 51,5 года; 95% ДИ: 38–59 лет), из них 6 мужчин, с рецидивными злокачественными глиомами головного мозга после стандартной терапии, оперированных с 2020 по 2023 год. сФДТ выполняли с использованием 5-АЛК в дозировке 20 мг/кг, диодного лазера с длиной волны 635 нм, мощностью 1 Вт и установки «ЛФТ-02-БИОСПЕК» («БИОСПЕК», Россия) в течение 15 мин. Трём пациентам через 3, 7 и 15 мес в связи с развитием рецидива сФДТ была выполнена повторно. Количество целевых точек и оптимальное положение траекторий вмешательства определяли по данным предоперационной стереотаксической МРТ головного мозга с контрастным усилением при помощи стереотаксической системы навигации CRW Precision (Integra, США) и интраоперационной регистрации участка наибольшей интенсивности флуоресценции протопорфирина IX по ходу траектории (по данным флуоресцентной биоспектроскопии).

Результаты. Глиобластома (IV степень по ВОЗ) была диагностирована у 7 пациентов, анапластическая астроцитома (III степень по ВОЗ) — у 3. Генетические исследования выполнены у 9 пациентов, у 7 из них опухоли были без мутации гена *IDH1*. Ни у кого из пациентов сочетанная делеция 1p/19q не обнаружена. Медиана объема контрастируемой части рецидивной опухоли составила 7,95 см³ (95% ДИ: 3,3–13,6 см³). Медиана времени до прогрессирования после сФДТ у пациентов с анапластическими астроцитомами и глиобластомами составила 14,5 и 6,5 мес соответственно. Медиана продолжительности жизни после сФДТ у пациентов с глиобластомами составила 15,8 мес (95% ДИ: 0,5–20,1 мес), а у пациентов с анапластическими астроцитомами — 46,3 мес (95% ДИ не определен). В раннем послеоперационном периоде у двух пациентов развились моторная афазия и гемипарез, которые регрессировали.

Заключение. Полученный результат на немногочисленной группе пациентов позволяет рассматривать сФДТ с 5-АЛК как один из перспективных методов лечения пациентов с рецидивными глиомами высокой степени злокачественности в функционально значимых областях головного мозга и требует дальнейшей проспективной оценки.

Для контактов: Мартынов Борис Владимирович, e-mail: omartynova2005@rambler.ru

Ключевые слова: злокачественные глиомы; рецидив глиобластомы; интерстициальная фотодинамическая терапия; стереотаксис; глиобластома; мутация гена *IDH1*.

Как цитировать: Rafaelian A.A., Martynov B.V., Chemodakova K.A., Kholyavin A.I., Martynov R.S., Klimenkova E.Yu., Prokudin M.Yu., Papayan G.V., Boykov I.V., Svistov D.V. Stereotactic photodynamic therapy of recurrent malignant gliomas. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024; 16(2): 58, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.2.06>

English

Stereotactic Photodynamic Therapy of Recurrent Malignant Gliomas

A.A. Rafaelian, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Neurosurgery Clinic¹;

B.V. Martynov, MD, DSc, Associate Professor, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Neurosurgery Clinic¹;

K.A. Chemodakova, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Neurosurgery Clinic¹;

A.I. Kholyavin, MD, DSc, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Neurosurgery Clinic¹;
Leading Researcher²;

R.S. Martynov, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Neurosurgery Clinic¹;

E.Yu. Klimenkova, Postgraduate Student, Department of Neurosurgery¹;

M.Yu. Prokudin, PhD, Assistant, Department of Nervous Diseases¹;

G.V. Papayan, PhD, Senior Researcher, Center for Laser Medicine³;

I.V. Boykov, MD, DSc, Professor, Deputy Head of the Department of Radiology and Radiology¹;

D.V. Svistov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurosurgery¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Academician Lebedev St., Saint Petersburg, 194044, Russia;

²Institute of the Human Brain named after N.P. Bekhterev, Russian Academy of Sciences, 12A Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

The aim of the study is to assess the effectiveness and safety of stereotactic photodynamic therapy (sPDT) with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in patients with recurrent malignant supratentorial gliomas in functionally relevant brain areas.

Materials and Methods. In a retrospective single-center study the results of sPDT with 5-ALA in 10 patients (6 of 10 were male), aged 30 to 62 years (median: 51.5 years; 95% CI: 38–59 years) with recurrent malignant brain gliomas after standard therapy who underwent surgery during the period of 2020–2023 were analyzed. sPDT was conducted during 15 min using 5-ALA at a dosage of 20 mg/kg, a diode laser with a wavelength of 635 nm and power of 1 W, and the LFT-02-BIOSPEC unit (BIOSPEC, Russia). Three patients got repeated sPDT after 3, 7, and 15 months due to a relapse. The number of target points and the optimal position for intervention paths were determined according to the data of preoperative stereotactic MRI of the brain with contrast intensification using the CRW Precision stereotactic navigation system (Integra, USA) and intraoperative registration of the area with the highest intensity of protoporphyrin IX fluorescence along the path (according to fluorescence biospectroscopy).

Results. Glioblastoma (grade IV, WHO) was diagnosed in 7 patients, anaplastic astrocytoma (grade III, WHO) — in 3 persons. Genetic studies were performed for 9 patients, 7 of them had tumors without the *IDH1* gene mutation. None of the patients had a combined 1p/19q deletion. The median volume of the contrast-enhancing part of the recurrent tumor was 7.95 cm³ (95% CI: 3.3–13.6 cm³). The median time to relapse after sPDT in patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas was 14.5 and 6.5 months, respectively. The median survival time after sPDT in patients with glioblastomas was 15.8 months (95% CI: 0.5–20.1 months), and in patients with anaplastic astrocytomas — 46.3 months (95%, CI not specified). In the early postoperative period, two patients had motor aphasia and hemiparesis, which further regressed.

Conclusion. The results of a small group of patients allow to consider sPDT with 5-ALA as a promising technique to treat patients with recurrent high-grade gliomas in functionally relevant brain areas and require further prospective assessment.

Key words: malignant gliomas; relapse of glioblastoma; interstitial photodynamic therapy; stereotaxis; glioblastoma; *IDH1* gene mutation.

Введение

Лечение пациентов с рецидивами злокачественных глиальных новообразований представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, поскольку общепринятой стратегии терапии для них не установ-

лено. Вариантами лечения являются хирургическое вмешательство, повторная лучевая терапия и химиотерапия [1, 2].

При вовлечении в рецидив функционально значимых участков головного мозга предпочтительными считаются нехирургические методы лечения:

повторное облучение и/или химиотерапия второй линии [3, 4]. В то же время хирургическое удаление рецидивных опухолей способствует увеличению общей продолжительности жизни пациентов [5].

Для хирургического лечения опухолей, вовлекающих функционально значимые структуры, могут быть эффективно использованы различные инновационные хирургические методы эрадикации опухолевых клеток [6–9]. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ) [10]. Она была предложена для многих типов злокачественных опухолей в качестве локального хирургического воздействия, основанного на цитотоксическом эффекте, вызываемом фотосенсибилизирующим веществом, которое накапливается в ткани злокачественного новообразования, в том числе и рецидивной глиомы [11, 12].

В настоящее время известен достаточно широкий перечень фотосенсибилизаторов, и их список продолжает расширяться. К ним относятся фотофин II, фотогем, фотосенс, фотодитазин, фоскан, темпорфин, гиперицин, талапорфин и 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) [13, 14]. 5-АЛК, в отличие от других вышеперечисленных фотосенсибилизаторов, широко применяется в повседневной нейроонкологической практике для интраоперационной диагностики при удалении злокачественных глиом. В связи с этим данный препарат может быть также использован для ФДТ [15].

В нескольких небольших исследованиях получены обнадеживающие результаты применения ФДТ как во время открытого удаления злокачественных глиом головного мозга [16, 17], так и во время стереотаксических операций на опухолях головного мозга [18].

На сегодняшний день литературные данные, описывающие технические параметры применения данного метода, немногочисленны и неоднородны, в связи с чем представляется необходимым изучение возможности использования различных режимов мощности и времени проведения, а также оценки их эффективности при стереотаксической ФДТ (сФДТ) рецидивных злокачественных глиом, расположенных в функционально значимых областях головного мозга.

Цель исследования — оценить эффективность применения стереотаксической фотодинамической терапии с использованием 5-аминолевулиновой кислоты у пациентов с рецидивными злокачественными супратенториальными глиомами в функционально значимых областях головного мозга.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное поперечное исследование в период с 2020 по 2023 год. Проанализированы данные 10 пациентов с рецидивными злокачественными глиомами головного мозга, оперированных в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, из них 6 мужчин и 4 женщины в возрасте от 30 до

62 лет (медиана — 51,5 года, 95% ДИ: 38–59 лет). Аджьювантная терапия проводилась в федеральных или региональных медицинских учреждениях. Гистологическую верификацию опухолей осуществляли согласно классификации ВОЗ 2016 г. [19]. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Согласно решению консилиума врачей клиники, использование сФДТ считалось показанным, когда удаление или другие виды локального стереотаксического воздействия определялись как небезопасные или пациент отказывался от них, имея право на новые изучаемые варианты лечения. Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение этого вида хирургического вмешательства.

Предоперационная подготовка. За 4 ч до начала вмешательства перорально вводили водный раствор 5-аминолевулиновой кислоты Аласенс (ГНЦ «НИОПИК») в дозировке 20 мг/кг, затем под местной анестезией на голове пациента фиксировали раму стереотаксической системы навигации CRW Precision (Integra, США). Всем пациентам осуществляли предоперационную стереотаксическую МРТ головного мозга с контрастным усилением. В соответствии с результатами расчетов на стереотаксическом фантоме при помощи программного обеспечения Integra Radionics (США) имитировали траектории вмешательства и целевые точки в опухоли.

Флуоресцентная спектроскопия. Оперативное вмешательство проводили с применением сочетанной анестезии (местное введение анестетика ропивакаин 0,5% в дозе 40 мл и внутривенное введение дексметомидина гидрохлорида в дозе 0,8–1,2 мкг/кг/ч с последующей коррекцией дозы после насыщения до 0,4–0,8 мкг/кг/ч). В условиях операционной направляющее устройство ориентировали по выбранной траектории. По рассчитанной траектории в направлении целевой точки в мозг погружали Y-образный волоконно-оптический зонд спектрометра ЛЭСА-01 («БИОСПЕК», Россия). По каждой траектории пошагово, по мере погружения зонда через каждый 1 см проводили флуоресцентную биоспектроскопию. По мере продвижения к целевой точке регистрировали повышение интенсивности флуоресценции, соответствующей максимуму излучения протопорфирина IX (ПП IX). В участке наибольшей интенсивности флуоресценции ПП IX по ходу траектории и в целевой точке вмешательства осуществляли забор материала для гистологического исследования.

Фотодинамическая терапия. После достижения целевой точки в биопсийную канюлю вводили световод с цилиндрическим диффузором на конце (диаметр — 1,8 мм, длина — 22 мм) (рис. 1) и проводили сФДТ с помощью диодного лазера с длиной волны 635 нм и мощностью 1 Вт в течение 15 мин в каждой точке с использованием установки «ЛФТ-02-БИОСПЕК» («БИОСПЕК», Россия). В каждом случае

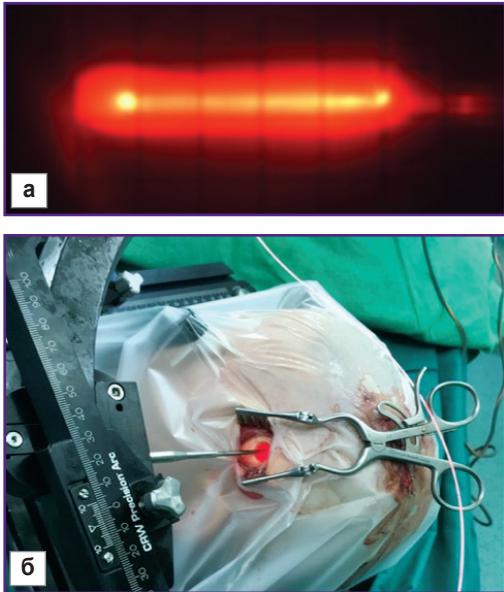


Рис. 1. Выполнение стереотаксической фотодинамической терапии:

а — цилиндрический диффузор на конце световода при подаче через него лазерного излучения 635 нм; б — интраоперационная картина во время проведения стереотаксической фотодинамической терапии; в центре — операционное поле при включенном лазере

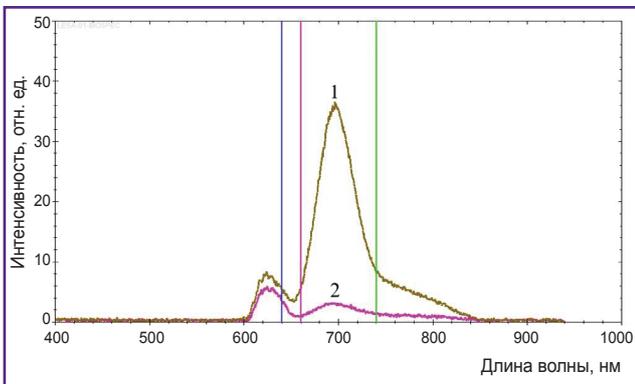


Рис. 2. Спектр флуоресценции в целевой точке траектории:

до (1) и после (2) стереотаксической фотодинамической терапии, облучение дозой 157 Дж/см²

количество целевых точек для проведения сФДТ подбирали индивидуально в соответствии с расчетом по данным стереотаксической МРТ головного мозга, выполненной в день операции. После выполнения сФДТ по всем траекториям пошагово через 1 см проводили флуоресцентную биоспектроскопию. При этом отмечали достоверное снижение интенсивности флуоресценции ПП IX в зонах воздействия (рис. 2). Во время операции осуществляли вербальный и визуальный контроль неврологического статуса.

Послеоперационное ведение пациента. Послеоперационную МРТ головного мозга с внутривенным

введением парамагнитного вещества всем пациентам выполняли через 24–48 ч после сФДТ, в дальнейшем контрольную МРТ с внутривенным контрастированием — каждые 2–3 мес. Для определения наличия продолженного роста использовали критерии RANO [20].

Статистическая обработка. Анализ статистических данных проводили в лицензионной программе MedCalc, v. 10.3.1.0. Для объективной оценки эффективности применения сФДТ использовали время до прогрессирования опухоли и пострецидивную продолжительность жизни от даты выполнения сФДТ по методу Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости применяли лог-ранг тест.

Результаты

На основании сопоставления данных работы [12] с результатами предоперационного планирования и послеоперационной МРТ было определено, что фототоксический эффект достигается от поверхности диффузора на глубину от 4,5 до 6,5 мм (в среднем — 5,5 мм), при этом доза энергии лазерного излучения на данной расчетной глубине составляет в среднем 157±22 Дж/см². Оценку энергетической освещенности проводили с помощью Optical power meter QB230 (Advantest Corp, Япония). По данным послеоперационного МРТ-исследования, примерные размеры зоны изменения после воздействия одним диффузором составляли 3,4×1,3×1,3 см, общий объем этой зоны — 2,75±0,23 см³.

В исследование включены 10 пациентов с верифицированным рецидивом глиом высокой степени злокачественности в функционально значимой зоне, которым выполнена сФДТ. Трем пациентам через 3, 7 и 15 мес в связи с развитием рецидива сФДТ была выполнена повторно.

На момент проведения сФДТ у 7 пациентов с рецидивными опухолями диагностированы глиобластомы (IV степень по ВОЗ), у 3 — анапластические астроцитомы (III степени по ВОЗ). У 2 пациентов отмечена злокачественная трансформация первоначально диагностированной диффузной астроцитомы II степени по ВОЗ во время рецидива в глиобластому и анапластическую астроцитому. Преимущественно опухоли располагались в левом полушарии головного мозга (7 пациентов). У 9 человек опухоль локализовалась в функционально значимых зонах, у 1 она была расположена в глубоких отделах головного мозга. Клиническая симптоматика была представлена судорогами (6 пациентов), двигательными нарушениями (4 пациента), речевыми расстройствами (5 пациентов). Анализ молекулярно-генетических маркеров был выполнен у 9 пациентов. Два пациента имели мутацию гена *IDH1* R132H, у семи человек она не обнаружена.

Статус экспрессии гена *MGMT* был оценен в опухолях у 9 пациентов. Экспрессия была низкой у

7 человек и средней — у 2 пациентов. Сочетанная делеция 1p/19q ни у кого из пациентов не обнаружена. У 1 пациента анализ молекулярно-генетического статуса не проводился. Индекс пролиферативной активности Ki-67 был определен у 7 пациентов, медиана его составила 25% (95% ДИ: 5–45%). Медиана возраста на момент проведения сФДТ составила 51,5 года (95% ДИ: 38–59 лет), медиана объема контрастируемой части рецидивной опухоли — 7,95 см³ (95% ДИ: 3,3–13,6 см³). Медиана по шкале Карновского до и после оперативного вмешательства составила 90 (95% ДИ: 80–90) и 85 (95% ДИ: 70–90) соответственно.

До проведения сФДТ 7 пациентам было выполнено открытое микрохирургическое удаление опухоли, 3 пациентам — удаление опухоли с применением стереотаксической криодеструкции. Аджьювантная терапия проводилась в федеральных или региональных медицинских учреждениях. Медиана целевого объема опухоли (объем планируемой области безопасного воздействия в контрастируемой части опухоли) для сФДТ составила 6,7 см³ (95% ДИ: 1,2–12,4 см³), среднее количество стереотаксических траекторий — 4 (2–7). В каждой целевой точке по траектории выполняли как минимум один сеанс облучения. По показаниям (остаточный уровень ПП IX после облучения, протяженность участка накопления контрастного вещества) был выполнен повторный сеанс облучения: либо в этой целевой точке, либо с отступом от нее по этой же траектории. Медиана объема зоны послеоперационных изменений после сФДТ составила 4,9 см³ (95% ДИ: 0,7–8,0 см³). У 2 пациентов в послеоперационном периоде развились моторная афазия и гемипарез.

Неврологический дефицит носил транзиторный характер и регрессировал в раннем послеоперационном периоде.

Все пациенты после выполненного оперативного вмешательства для дальнейшего лечения были направлены в региональные онкологические учреждения. Химиотерапия с применением темозоломида была проведена в 4 случаях, химиотерапия иринотеканом в сочетании с таргетной терапией бевацизумабом — в 6 случаях, повторная лучевая терапия с химиотерапией с сочетанным приемом темозоломида — в 3 случаях. В связи с прогрессированием опухоли после комбинированного лечения (сФДТ, химиотерапия) 3 пациентам была выполнена повторная сФДТ.

Установлено, что медиана времени до прогрессирования заболевания после сФДТ у пациентов с анапластическими астроцитомами и глиобластомами составила 14,5 и 6,5 мес соответственно. 6-месячная выживаемость до прогрессирования у пациентов с глиобластомами составила 33,3% (рис. 3, а).

Как видно из рисунка 3, б, 6- и 12-месячная выживаемость после сФДТ у пациентов с глиобластомами составила 80,0 и 53,3% соответственно. Медиана продолжительности жизни после сФДТ у пациентов с глиобластомами составила 15,8 мес (95% ДИ: 0,5–20,1) мес, а у пациентов с анапластическими астроцитомами — 46,3 мес (95% ДИ не определен) (p=0,0198, лог-ранг тест). Таким образом, на выживаемость у пациентов с рецидивными злокачественными глиомами существенное влияние оказывает гистологический тип опухоли.

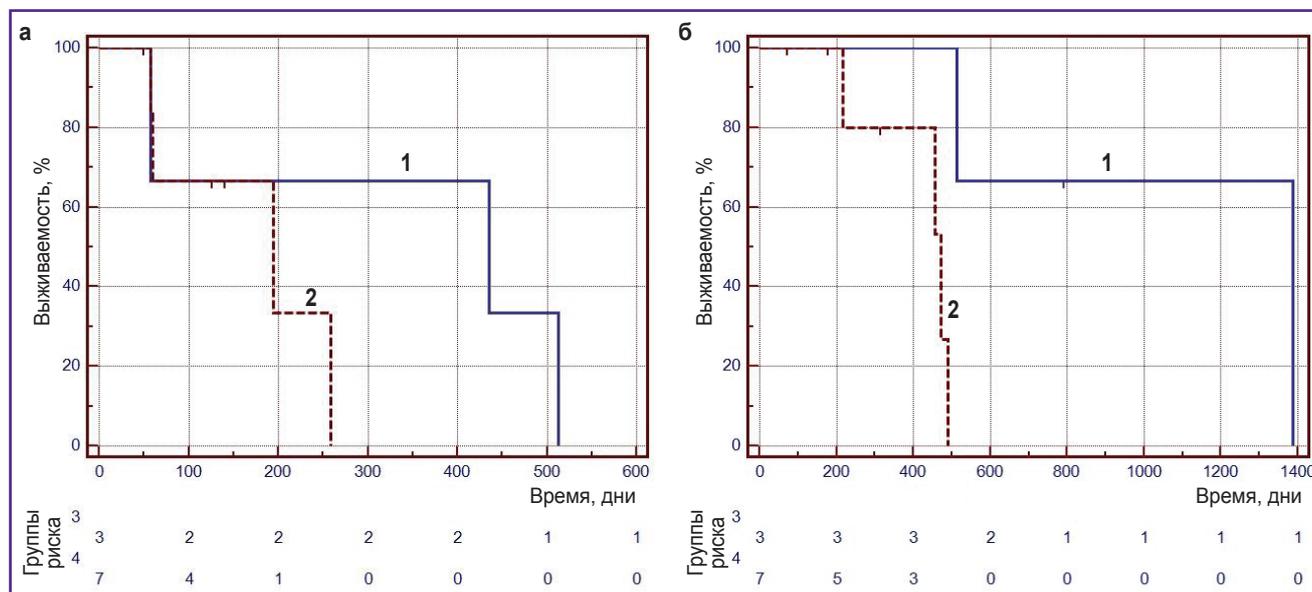


Рис. 3. Кривая Каплана–Мейера:

а — время до прогрессирования заболевания после стереотаксической фотодинамической терапии для пациентов с анапластическими астроцитомами grade III (1) и глиобластомами grade IV (2); б — продолжительность жизни после стереотаксической фотодинамической терапии для пациентов с анапластическими астроцитомами grade III (1) и глиобластомами grade IV (2)

В послеоперационном периоде пациентам каждые 2–3 мес после сФДТ выполняли МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. У 6 пациентов отмечена положительная динамика рентгенологиче-

ской картины: МР-признаки существенного уменьшения объема опухолевой ткани, уменьшение накопления контрастного вещества, формирование кистозных изменений в зоне оперативного вмешательства. У 2

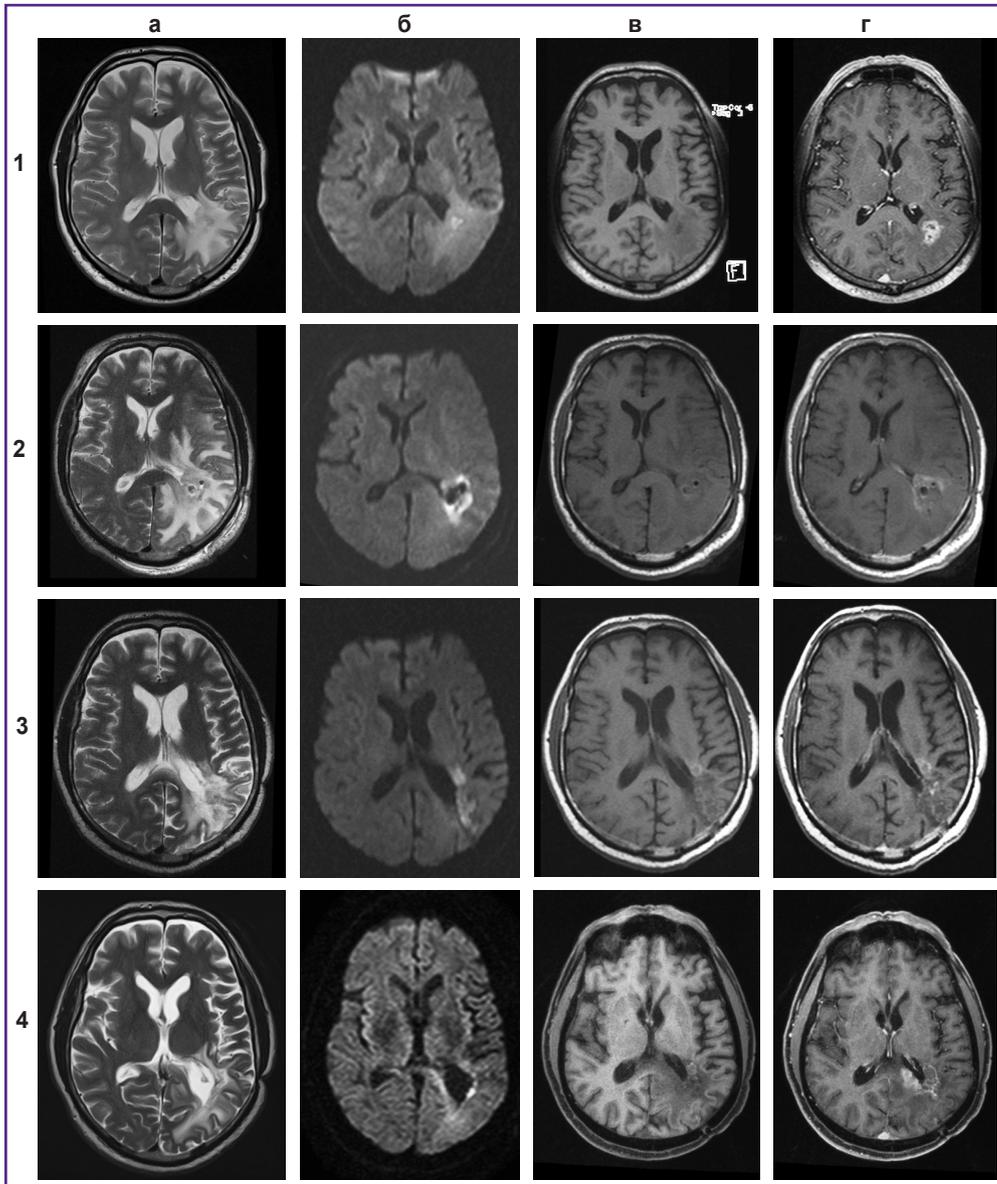


Рис. 4. МРТ головного мозга с контрастным усилением:

1 — до оперативного вмешательства: а — T2-ВИ до операции; б — диффузно-взвешенные изображения (DWI) (b=1000); в — T1-ВИ до контраста; г — постконтрастные T1-ВИ;

2 — после стереотаксической фотодинамической терапии: а — T2-ВИ, увеличение перифокальной зоны отека; б — DWI (b=1000) — ограничение диффузии в зоне воздействия; в — T1-ВИ до контраста, небольшое увеличение интенсивности сигнала в зоне воздействия; г — постконтрастные T1-ВИ, уменьшение накопления контрастного вещества в зоне воздействия;

3 — через 6 мес после стереотаксической фотодинамической терапии: а — T2-ВИ, уменьшение зоны перифокального отека; б — DWI (b=1000), ограничение диффузии в зоне воздействия и кпереди от нее; в — T1-ВИ до контраста, небольшой гиперинтенсивный участок кпереди от зоны воздействия; г — постконтрастные T1-ВИ, небольшой участок незначительного накопления контрастного вещества в зоне воздействия;

4 — через 14 мес после стереотаксической фотодинамической терапии (продолженный рост): а — T2-ВИ; б — DWI (b=1000), сохраняется небольшой участок ограничения диффузии в зоне воздействия; в — T1-ВИ до контраста; г — постконтрастные T1-ВИ, в зоне воздействия — небольшое накопление контрастного вещества и появление нового участка накопления контрастного вещества размерами 38×36×33 мм

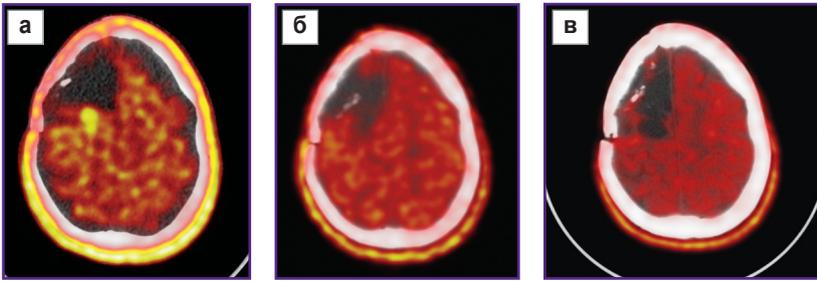


Рис. 5. ПЭТ/КТ с $[^{11}\text{C}]$ метионином:

а — по заднему контуру послеоперационной кисты определяется зона накопления радиофармпрепарата (индекс накопления — 2,4) с размерами 13×24×17 мм; **б** — через 1 мес после стереотаксической фотодинамической терапии; **в** — через 9 мес после стереотаксической фотодинамической терапии, рецидива нет

пациентов отмечено отсутствие участка накопления контрастного вещества без изменения объема ткани в области воздействия и у 2 — увеличение участка накопления контрастного вещества, выходящего за пределы зоны фотодинамического воздействия. В 6 случаях рецидив статистически значимо возникал не в зоне оперативного вмешательства, а дистантно, на расстоянии в среднем 4,8 мм (рис. 4).

Пациентам для дифференцировки лучевого некроза от продолженного роста опухоли выполняли ПЭТ/КТ с $[^{11}\text{C}]$ -метионином (рис. 5).

Обсуждение

В настоящее время максимально радикальное безопасное микрохирургическое удаление является стандартом лечения глиом. Тотальное удаление первичной злокачественной глиомы приводит к более длительной общей продолжительности жизни по сравнению с частичной резекцией опухоли и биопсией, причем независимо от статуса мутации гена *IDH* и метилирования промотора *O6*-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы [21]. Данные о значении хирургической резекции в лечении рецидивных злокачественных глиом носят противоречивые сведения [22]. Многие пациенты с рецидивной глиобластомой получают только консервативное лечение, при котором медиана продолжительности жизни составляет 7–10 мес [23, 24]. Только около 20–30% пациентов с глиобластомами являются кандидатами на удаление рецидивной опухоли [25] с учетом ее локализации и такого объема, который может быть безопасно удален [24].

Расположение опухоли в функционально значимых и глубоких участках головного мозга является важным фактором риска развития осложнений, обусловленных операцией, и основной причиной неполного удаления глиомы [26, 27]. Результаты лечения с использованием минимально инвазивных методов хирургической циторедукции показали, что эти методы являются безопасными и эффективными

ми у пациентов с небольшими супратенториальными глиомами любой локализации, а при сочетании их с микрохирургическим удалением — и у пациентов с обширными полушарными глиомами, распространяющимися на функционально значимые и глубокие участки головного мозга [7, 28–30].

Применение фотодинамической терапии в лечении злокачественных глиом увеличивается за последнее десятилетие как в случае открытых, так и в случае стереотаксических вмешательств при первичных и рецидивных опухолях [17, 18, 31–33]. Наша работа представляет опыт лечения 10

пациентов с рецидивными злокачественными глиомами, расположенными в глубоких участках или функционально значимых структурах мозга с применением сФДТ, среди которых преобладали пациенты без мутации гена *IDH1/2* (7 из 9 обследованных). Среднее время наблюдения после сФДТ составило 12 мес (2,4–24,4 мес).

Полученные результаты лечения показали, что медиана времени до прогрессирования опухоли после проведения сФДТ составила у пациентов с рецидивными анапластическими астроцитомами и рецидивными глиобластомами 14,5 и 6,5 мес соответственно, а медиана продолжительности жизни — 46,3 мес и 15,8 мес соответственно. Эти показатели сопоставимы с результатами применения интерстициальной ФДТ с использованием 5-АЛК у пациентов с рецидивными злокачественными глиомами, представленными в ретроспективном исследовании, которое было выполнено в университетской клинике Мюнхена [32]. Медиана времени до прогрессирования после интерстициальной ФДТ в этом исследовании составила 6,8 мес, а медиана пострецидивной продолжительности жизни — 12,5 мес, при этом пациенты были объединены в единую группу злокачественных глиом без уточнения гистологического типа рецидивной опухоли. Последнее не позволяет полноценно оценить эффективность данного метода у пациентов с рецидивными глиомами различных гистологических типов. По результатам нашего исследования установлено, что у пациентов с рецидивными злокачественными глиомами гистологический тип опухоли оказывает существенное влияние на выживаемость ($p=0,0198$).

В работах [28, 34–36] у пациентов, которым было выполнено микрохирургическое удаление рецидивной опухоли, пострецидивная продолжительность жизни колеблется от 5 до 13 мес, при этом максимальное увеличение достигалось только при тотальном удалении контрастируемой части рецидивной глиобластомы. Аналогичное увеличение продолжительности жизни (от 9,0 до 11,2 мес) после лазерной интерстици-

Результаты стереотаксической фотодинамической терапии при рецидивных злокачественных глиомах

Автор	Число пациентов	Объем опухоли, см ³ , Me (min-max)	Степень (grade)	Медиана выживаемости после стереотаксической фотодинамической терапии, мес
Beck T.J. и соавт. (2007) [12]	10	5,90 (2,10–10,20)	III–IV	15
Johansson A. и соавт. (2013) [39]	5	5,92 (1,50–10,0)	IV	15
Lietke S. и соавт. (2021) [32]	44	3,34 (0,50–22,80)	III–IV	13
Собственные данные	10	7,95 (3,20–22,50)	III–IV	Grade IV — 15,8; grade III — 46,3

альной термотерапии было продемонстрировано в исследованиях у пациентов с рецидивными глиобластомами [37, 38]. Продолжительность жизни пациентов с рецидивными глиобластомами после сФДТ по данным литературы приведена в таблице.

В то же время при повторном облучении или стереотаксической радиохирургии медиана пострецидивной продолжительности жизни у пациентов с рецидивными нерезектабельными глиобластомами составила около 9 мес [40], что существенно меньше показателя, достигнутого в нашем исследовании.

Таким образом, максимально безопасная хирургическая циторедукция (в том числе сФДТ) рецидивных злокачественных глиом, рефрактерных к другим методам лечения, и глиом, при которых невозможно выполнение микрохирургической резекции, увеличивает пострецидивную продолжительность жизни, особенно у пациентов с рецидивными глиобластомами без мутации гена *IDH* [38].

Заключение

Стереотаксические методы лечения рецидивов злокачественных глиом с использованием различных физических факторов интерстициальной абляции предлагают альтернативу для врачей и пациентов, сталкивающихся с проблемой выбора вариантов терапии. Полученные нами результаты позволяют рассматривать стереотаксическую фотодинамическую терапию как один из перспективных методов лечения пациентов с рецидивными глиомами высокой степени злокачественности в случаях, когда повторное открытое оперативное вмешательство имеет высокие риски развития неврологического дефицита.

Остаются нерешенными вопросы о методике проведения стереотаксической фотодинамической терапии, минимально достаточных и максимально допустимых дозах энергии для достижения положительного результата. Для достоверной оценки эффективности стереотаксической фотодинамической терапии в лечении глиом высокой степени злокачественности требуется проведение дальнейших клинических и экспериментальных междисциплинарных исследований.

Финансирование исследования. Авторы подтверждают отсутствие финансирования при проведении данной работы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Germano I.M., Johnson D.R., Patrick H.H., Goodman A.L., Ziu M., Ormond D.R., Olson J.J. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the management of progressive glioblastoma in adults: update of the 2014 guidelines. *Neurosurgery* 2022; 90(5): e112–e115, <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001903>.
2. Ziu M., Goyal S., Olson J.J. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of radiation therapy in the management of progressive and recurrent glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 2022; 158(2): 255–264, <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03857-w>.
3. Seystahl K., Wick W., Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma — an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 389–408, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.018>.
4. Wick W., Gorlia T., Bendszus M., Taphoorn M., Sahm F., Harting I., Brandes A.A., Taal W., Domont J., Idbaih A., Campone M., Clement P.M., Stupp R., Fabbro M., Le Rhun E., Dubois F., Weller M., von Deimling A., Golfinoopoulos V., Bromberg J.C., Platten M., Klein M., van den Bent M.J. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1954–1963, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707358>.
5. Brandes A.A., Bartolotti M., Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13(5): 583–587, <https://doi.org/10.1586/era.13.32>.
6. Kamath A.A., Friedman D.D., Akbari S.H.A., Kim A.H., Tao Y., Luo J., Leuthardt E.C. Glioblastoma treated with magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy: safety, efficacy, and outcomes. *Neurosurgery* 2019; 84(4): 836–843, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy375>.
7. Martynov B.V., Kholyavin A.I., Nizkovolos V.B., Parfenov V.E., Trufanov G.E., Svistov D.V. Stereotactic cryodestruction of gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018; 32: 27–38, <https://doi.org/10.1159/000469677>.
8. Koga H., Mori K., Tokunaga Y. Interstitial radiofrequency hyperthermia for brain tumors—preliminary laboratory studies and clinical application. *Neurol Med Chir*

- (Tokyo) 1993; 33(5): 290–294, <https://doi.org/10.2176/nmc.33.290>.
9. Alkins R.D., Mainprize T.G. High-intensity focused ultrasound ablation therapy of gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018; 32: 39–47, <https://doi.org/10.1159/000469678>.
 10. Bhanja D., Wilding H., Baroz A., Trifoi M., Shenoy G., Slagle-Webb B., Hayes D., Soudagar Y., Connor J., Mansouri A. Photodynamic therapy for glioblastoma: illuminating the path toward clinical applicability. *Cancers (Basel)* 2023; 15(13): 3427, <https://doi.org/10.3390/cancers15133427>.
 11. Stylli S.S., Kaye A.H., MacGregor L., Howes M., Rajendra P. Photodynamic therapy of high grade glioma — long term survival. *J Clin Neurosci* 2005; 12(4): 389–398, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.01.006>.
 12. Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., Mehrkens J.H., Obermeier A., Stepp H., Stummer W., Baumgartner R. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. *Lasers Surg Med* 2007; 39(5): 386–393, <https://doi.org/10.1002/lsm.20507>.
 13. Поняев А.И., Глухова Я.С., Черных Я.С. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (обзор). *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)* 2017; 41: 71–78.
Ponyaev A.I., Glukhova J.S., Chernykh J.S. Photosensitizers for photodynamic therapy (review). *Izvestia Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tehnologiceskogo instituta (tehniceskogo universiteta)* 2017; 41: 71–78.
 14. Bartusik-Aebischer D., Woźnicki P., Dynarowicz K., Aebischer D. Photosensitizers for photodynamic therapy of brain cancers — a review. *Brain Sci* 2023; 13(9): 1299, <https://doi.org/10.3390/brainsci13091299>.
 15. Goryaynov S.A., Okhlopov V.A., Golbin D.A., Batalov A., Kononov N.A., Zelenkov P.V., Potapov A.A., Chernyshov K.A., Svistov D.V., Martynov B.V., Kim A.V., Byvaltsev V.A., Pavlova G.V., Loschenov V.B. Fluorescence diagnosis in neurooncology: retrospective analysis of 653 cases. *Front Oncol* 2019; 9: 830, <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00830>.
 16. Cramer S.W., Chen C.C. Photodynamic therapy for the treatment of glioblastoma. *Front Surg* 2020; 6: 81, <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00081>.
 17. Vermandel M., Dupont C., Lecomte F., Leroy H.A., Tuleasca C., Mordon S., Hadjipanayis C.G., Reyns N. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. *J Neurooncol* 2021; 152(3): 501–514, <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03718-6>.
 18. Kaneko S., Fujimoto S., Yamaguchi H., Yamauchi T., Yoshimoto T., Tokuda K. Photodynamic therapy of malignant gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018; 32: 1–13, <https://doi.org/10.1159/000469675>.
 19. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820, <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
 20. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., DeGroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1963–1972, <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.3541>.
 21. Li Y.M., Suki D., Hess K., Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016; 124(4): 977–988, <https://doi.org/10.3171/2015.5.jns142087>.
 22. Мартынов Р.С., Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Алексеева Н.П. Осложнения раннего послеоперационного периода рецидивных глиом головного мозга супратенториальной локализации. *Нейрохирургия* 2016; 2: 30–36.
Martynov R.S., Gaidar B.V., Parfenov V.E., Martynov B.V., Svistov D.V., Alekseeva N.P. The complications of early postoperative period for treatment of supratentorial recurrent gliomas. *Nejrohirurgia* 2016; 2: 30–36.
 23. Suchorska B., Weller M., Tabatabai G., Senft C., Hau P., Sabel M.C., Herrlinger U., Ketter R., Schlegel U., Marosi C., Reifenberger G., Wick W., Tonn J.C., Wirsching H.G. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma — results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol* 2016; 18(4): 549–556, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov326>.
 24. Sastry R.A., Shankar G.M., Gerstner E.R., Curry W.T. The impact of surgery on survival after progression of glioblastoma: a retrospective cohort analysis of a contemporary patient population. *J Clin Neurosci* 2018; 53: 41–47, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.004>.
 25. Hou L.C., Veeravagu A., Hsu A.R., Tse V.C. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options. *Neurosurg Focus* 2006; 20(4): E5, <https://doi.org/10.3171/foc.2006.20.4.2>.
 26. Duffau H. Awake surgery for left posterior insular low-grade glioma through the parietorolandic operculum: the need to preserve the functional connectivity. A case series. *Front Surg* 2022; 8: 824003, <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.824003>.
 27. Kawaguchi T., Kumabe T., Saito R., Kanamori M., Iwasaki M., Yamashita Y., Sonoda Y., Tominaga T. Practical surgical indicators to identify candidates for radical resection of insulo-opercular gliomas. *J Neurosurg* 2014; 121(5): 1124–1132, <https://doi.org/10.3171/2014.7.jns13899>.
 28. Suchorska B., Ruge M., Treuer H., Sturm V., Voges J. Stereotactic brachytherapy of low-grade cerebral glioma after tumor resection. *Neuro Oncol* 2011; 13(10): 1133–1142, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor100>.
 29. Shah A.H., Burks J.D., Buttrick S.S., Debs L., Ivan M.E., Komotar R.J. Laser interstitial thermal therapy as a primary treatment for deep inaccessible gliomas. *Neurosurgery* 2019; 84(3): 768–777, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy238>.
 30. Watson J., Romagna A., Ballhausen H., Niyazi M., Lietke S., Siller S., Belka C., Thon N., Nachbichler S.B. Long-term outcome of stereotactic brachytherapy with temporary iodine-125 seeds in patients with WHO grade II gliomas. *Radiat Oncol* 2020; 15(1): 275, <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01719-9>.
 31. Рафаелян А.А., Алексеев Д.Е., Мартынов Б.В., Холявин А.И., Папаян Г.В., Лыткин М.В., Свистов Д.В., Железняк И.С., Имянитов Е.Н. Стереотаксическая фотоди-

намическая терапия в лечении рецидива глиобластомы. Случай из практики и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2020; 84(5): 81–88, <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>.

Rafaelyan A.A., Alekseev D.E., Martynov B.V., Kholyavin A.I., Papayan G.V., Lytkin M.V., Svistov D.V., Zheleznyak I.S., Imyanitov E.N. Stereotactic photodynamic therapy for recurrent glioblastoma. Case report and literature review. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2020; 84(5): 81–88, <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>.

32. Lietke S., Schmutzer M., Schwartz C., Weller J., Siller S., Aumiller M., Heckl C., Forbrig R., Niyazi M., Egensperger R., Stepp H., Sroka R., Tonn J.C., Rühm A., Thon N. Interstitial photodynamic therapy using 5-ALA for malignant glioma recurrences. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8): 1767, <https://doi.org/10.3390/cancers13081767>.

33. Schipmann S., Mütter M., Stögbauer L., Zimmer S., Brokinkel B., Holling M., Grauer O., Molina E.S., Warneke N., Stummer W. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J Neurosurg* 2020; 134(2): 426–436, <https://doi.org/10.3171/2019.11.jns192443>.

34. Birzu C., French P., Caccese M., Cerretti G., Idbaih A., Zagonel V., Lombardi G. Recurrent glioblastoma: from molecular landscape to new treatment perspectives. *Cancers (Basel)* 2020; 13(1): 47, <https://doi.org/10.3390/cancers13010047>.

35. Dalle Ore C.L., Chandra A., Rick J., Lau D., Shahin M., Nguyen A.T., McDermott M., Berger M.S., Aghi M.K. Presence of histopathological treatment effects at resection of recurrent glioblastoma: incidence and effect on outcome. *Neurosurgery* 2019; 85(6): 793–800, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy501>.

36. Tully P.A., Gogos A.J., Love C., Liew D., Drummond K.J., Morokoff A.P. Reoperation for recurrent glioblastoma and its association with survival benefit. *Neurosurgery* 2016; 79(5): 678–689, <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001338>.

37. Sloan A.E., Ahluwalia M.S., Valerio-Pascua J., Manjila S., Torchia M.G., Jones S.E., Sunshine J.L., Phillips M., Griswold M.A., Clampitt M., Brewer C., Jochum J., McGraw M.V., Diorio D., Ditz G., Barnett G.H. Results of the NeuroBlate system first-in-humans phase I clinical trial for recurrent glioblastoma. *J Neurosurg* 2013; 118(6): 1202–1219, <https://doi.org/10.3171/2013.1.jns1291>.

38. de Groot J.F., Kim A.H., Prabhu S., Rao G., Laxton A.W., Fecci P.E., O'Brien B.J., Sloan A., Chiang V., Tatter S.B., Mohammadi A.M., Placantonakis D.G., Strowd R.E., Chen C., Hadjipanayis C., Khasraw M., Sun D., Piccioni D., Sinicrope K.D., Campian J.L., Kurz S.C., Williams B., Smith K., Tovar-Spinoza Z., Leuthardt E.C. Efficacy of laser interstitial thermal therapy (LITT) for newly diagnosed and recurrent IDH wild-type glioblastoma. *Neurooncol Adv* 2022; 4(1): vdac040, <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac040>.

39. Johansson A., Faber F., Kniebühler G., Stepp H., Sroka R., Egensperger R., Beyer W., Kreth F.W. Protoporphyrin IX fluorescence and photobleaching during interstitial photodynamic therapy of malignant gliomas for early treatment prognosis. *Lasers Surg Med* 2013; 45(4): 225–234, <https://doi.org/10.1002/lsm.22126>.

40. Niranjan A., Kano H., Iyer A., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Role of adjuvant or salvage radiosurgery in the management of unresected residual or progressive glioblastoma multiforme in the pre-bevacizumab era. *J Neurosurg* 2015; 122(4): 757–765, <https://doi.org/10.3171/2014.11.jns13295>.