
Боровский А.А.¹, Федулов А.С.¹, Шляхтин С.В.², Трухачева Т.В.², Борисов А.В.¹, Гузов С.А.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

Borovskiy A.¹, Fedulov A.¹, Shliakhtin S.², Trukhachova T.², Borisov A.¹, Guzov S.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Unitary Enterprise «Belmedpreparaty», Minsk, Belarus

Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей головного мозга

Photodynamic therapy in patients with malignant brain tumors

Резюме

Представлены результаты применения фотосенсибилизатора Фотолон при интраоперационной фотодинамической терапии злокачественных опухолей головного мозга. Проведение адъювантной интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотолон достоверно повышает 1-годовалую выживаемость, удлиняет медиану выживаемости больных со злокачественными опухолями головного мозга и увеличивает безрецидивный период.

Ключевые слова: Фотолон, фотодинамическая терапия, злокачественные опухоли головного мозга.

Resume

The results of the application of the photosensitizer Photolon for intraoperative photodynamic therapy of malignant brain tumors are presented. The adjuvant intraoperative photodynamic therapy with Photolon significantly increases the 1-year cumulative survival rate in patients with malignant brain tumors, provides the prolongation of the median survival and increase duration of the recurrence-free period.

Keywords: Photolon, photodynamic therapy, malignant brain tumors.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 2–3% всех новообразований человека, течение болезни имеет различный прогноз, определяемый, в первую очередь, клеточной биологией неопластической ткани. Основным методом лечения опухолей мозга был и остается хирургический, задачей которого является максимальная эрадикация злокачественной ткани. При лечении глиобластом широко используется комбинированное лечение с включением в послеоперационном периоде лучевой терапии и химиотерапии [1]. Несмотря на совершенствование техники оперативных вмешательств и использование комбинированной терапии, результаты лечения злокачественных опухолей головного мозга оставляют желать лучшего. Наименее благоприятным остается прогноз у больных глиобластомами IV степени

злокачественности (классификация ВОЗ, 2007): средняя продолжительность жизни у них не превышает 9–12 мес., медиана выживаемости при хирургическом лечении составляет 16–20 нед., при комбинированном – 40–60 нед. [2–7]. Недостаточная эффективность традиционного лечения опухолей головного мозга высокой степени злокачественности стимулирует поиск новых лечебных технологий. Поскольку продолженный рост опухоли после ее хирургического удаления в подавляющем большинстве случаев происходит на границе зоны циторедукции, актуальными остаются вопросы совершенствования методов интраоперационной местной терапии остаточной порции опухоли. В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает метод фотодинамической терапии (ФДТ). С тех пор как концепция ФДТ была теоретически обоснована R. Bonneti, M.C. Berenbaum в 1989 г. [8], во многих странах мира началось интенсивное изучение метода как альтернативного подхода при лечении злокачественных новообразований. Особенно в последнее время отмечается пристальное внимание исследователей к различным классам химических соединений, как потенциальных фотосенсибилизаторов (ФС) для ФДТ, проводятся многочисленные экспериментальные и клинические исследования по оценке эффективности и безопасности метода при лечении различных онкологических и неопухолевых заболеваний.

В Республике Беларусь разработан, прошел регистрацию и производится в промышленном масштабе ФС Фотолон (РУП «Белмедпрепараты»). В настоящее время накоплен определенный клинический опыт, подтверждающий эффективность и безопасность применения ФС Фотолон для ФДТ злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек [9, 10], диссеминированных форм меланомы [10, 11], центрального рака легкого [12], цервикальных интраэпителиальных неоплазий [10, 13], центральной инволюционной хориоретинальной неоваскуляризации [14]. Проводятся дополнительные клинические исследования по ряду новых показаний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность, переносимость и безопасность Фотолона при адьювантной интраоперационной фотодинамической терапии злокачественных опухолей головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проведено одноцентровое, когортное, проспективное, открытое, контролируемое, с параллельными группами исследование эффективности и безопасности адьювантной интраоперационной ФДТ с ФС Фотолон у больных злокачественными опухолями головного мозга.

В основную группу определены 43 пациента со злокачественными опухолями головного мозга (Grade III–IV), в т.ч. 24 (55,8%) мужчины и 19 (44,2%) женщин. Средний возраст больных составил $48,2 \pm 1,58$ лет. Диагноз злокачественной опухоли головного мозга на момент включения в исследование был подтвержден у всех больных результатами клинических и нейровизуализационных (КТ, МРТ) исследований. В послеоперационном периоде диагноз был верифицирован патоморфологически. У 19 больных злокачественной опухолью была поражена 1 доля головного мозга, у 15 – 2 доли, у 9 – 3 доли. Средний статус больных по шкале Карновского перед лечением составлял $67,5 \pm 1,4$ балла, причем у 5 больных индекс Карновского равнялся 50 баллам.

Фотолон представляет собой молекулярный комплекс натриевой соли хлорина еб и низкомолекулярного (12600 ± 2500) поливинилпирролидона. ФС Фотолон



Рис. 1. А – общий внешний вид полупроводникового лазерного устройства для фотодинамической терапии; Б – этап подготовки и настройки аппарата; В – этап интраоперационного фотодинамического воздействия

обладает интенсивным максимумом поглощения в области 662 ± 2 нм. Длина волны возбуждения флуоресценции в биологических тканях составляет 660 ± 2 нм, эмиссии флуоресценции – 670 ± 2 нм.

Фотолон вводили внутривенно, капельно, в дозе 1,6–2,5 мг/кг массы тела на этапе гемостаза в ложе максимально возможно удаленной опухоли. Стартовый расчет дозы ФС зависел от размеров опухоли и объема ее удаления. Световое когерентное воздействие на ложе удаленной опухоли проводили интраоперационно с использованием разработанного совместно с ЧУП ЛЭМТ БелОМО (Минск, Беларусь, регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ-7.5954, номер государственной регистрации Мт-7.1902/7.002-0206) устройства для ФДТ через 15–20 мин после начала введения ФС. Лазерное излучение с длиной волны 665 нм доставлялось в зону нейрохирургической интервенции с помощью гибкого оптоволокну. Общая поглощенная доза составила 50–150 Дж/см² (рис. 1).

В качестве контроля рассматривались данные по 71 пациенту, получившему лечение в соответствии с действующими в РБ протоколами лечения опухолей ЦНС: хирургическое лечение + лучевая терапия (50–60 Гр) + химиотерапия (схема ВМРД). Обследованные группы были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям.

Полученные результаты оценки эффективности лечения у больных основной и контрольной групп подвергали статистической обработке с использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа и множительной оценки функции выживаемости методом Каплана – Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности адьювантный интраоперационной ФДТ с ФС Фотолон проводилась через 3, 6, 12 и 18 мес. после операции. В качестве основных критериев эффективности рассматривались продолжительность жизни больных и длительность безрецидивного периода течения болезни после проведенного лечения. В течение всего периода наблюдений в основной группе умерли 19 (44,2%) больных, причем в течение 12 мес. после лечения с применением сеанса ФДТ умерли 8 (18,6%) больных, а при наблюдении в сроки от 48 до 162 нед. (3 года) – 11 (25,6%). В контрольной группе в течение 12 мес. умерли 52 (73,3%) больных, а при наблюдении в сроки от 48 до 173 нед. (3,5 года) – 6 (8,5%) пациентов. В целом по группе при наблюдении в сроки от 1 до 3,5 лет летальность составила 81,7% (58 больных) (табл. 1). Эмпирические функции выживания пациентов основной и контрольной групп приведены на рис. 1.

Таблица 1

Первичные конечные точки исследования эффективности и безопасности адьювантной интраоперационной фотодинамической терапии с Фотолоном при лечении опухолей головного мозга различной степени злокачественности

| Исследуемый показатель | В целом по группе (n=43) | Злокачественные опухоли Gr. III (n=12) | Злокачественные опухоли Gr. IV (n=31) |
|--|--------------------------|--|---------------------------------------|
| Средняя продолжительность жизни умерших пациентов, нед. | 64,58 | – | 59,17±5,01 |
| Кумулятивная доля выживших пациентов при 1-годичном наблюдении, % | 83,2 | 100 | 76,8 |
| Медиана выживаемости, нед. | 84 | 77,3 | Летальность в сроки до 168 нед. 8,3% |
| Длительность безрецидивного периода, нед. | 72,21±5,18 | 60,35±5,0 | 102,83±8,56 |
| Частота серьезных нежелательных реакций, вероятно ассоциированных с ФДТ, % | Не отмечены | | |

Примечание: Gr – степень злокачественности опухоли.

Для сравнения полученных функций выживания была использована модель множественных оценок Каплана – Майера. Как следует из представленных данных, выживаемость пациентов основной группы достоверно выше, чем выживаемость пациентов контрольной (значение логарифмического критерия рангов $z=-5,93$; различия достоверны при уровне значимости $p=0,01$). Кумулятивная доля выживших пациентов основной группы при 1-годичном наблюдении составила 83,2% при медиане выживаемости 84 нед. В контрольной группе, кумулятивная доля выживших при 1-годичном наблюдении составила 24,7% при медиане выживаемости 20 нед. (табл. 1).

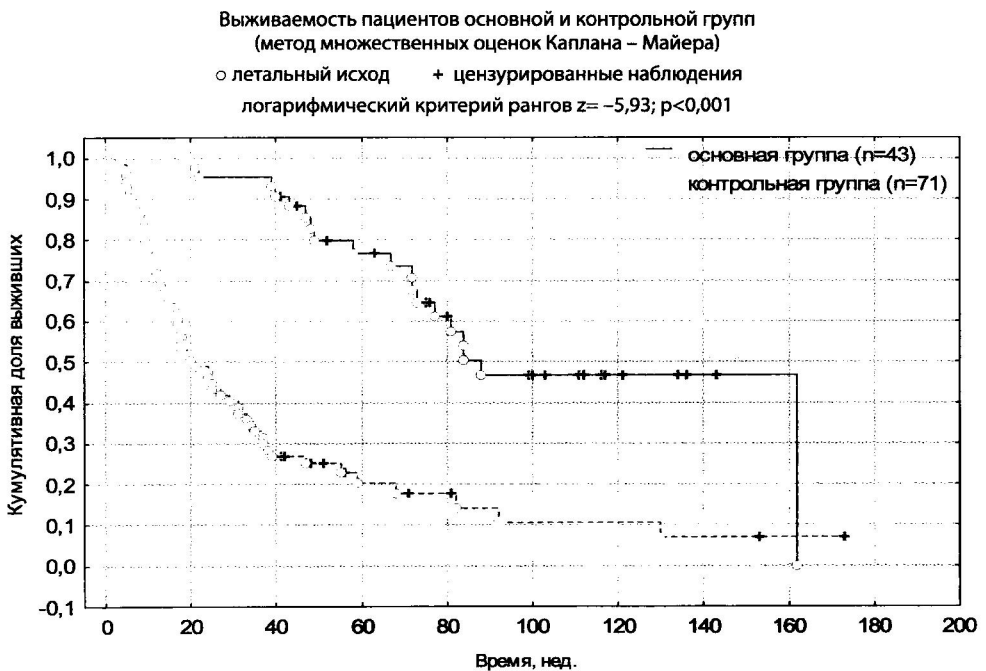


Рис. 1. Выживаемость пациентов с опухолями головного мозга, получавших стандартную терапию и интраоперационную фотодинамическую терапию с Фотолоном

Выживаемость пациентов с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности (ст. 3–4) в основной и контрольной группах
 ○ летальный исход + цензурированные наблюдения
 логарифмический критерий рангов $z = -4,53$; $p = 0,00001$

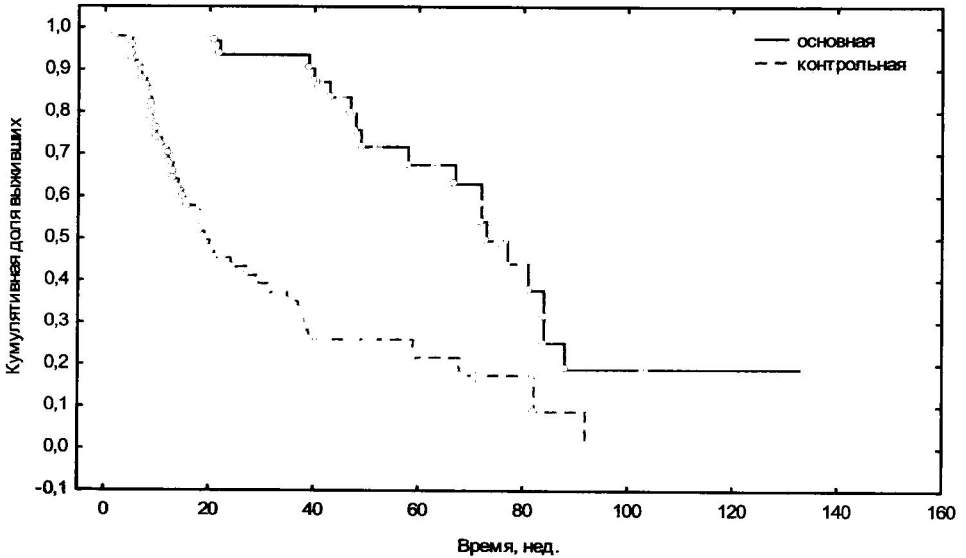


Рис. 2. Эмпирические функции выживания больных с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности при применении фотодинамической терапии с Фотолоном

Таким образом, проведение адъювантной интраоперационной ФДТ с препаратом Фотолон достоверно повышает 1-годовую выживаемость пациентов с опухолями головного мозга.

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности (Grade IV). Данная подгруппа была представлена 31 больным в основной группе и 50 пациентами контрольной. Эмпирические функции выживания больных с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности приведены на рис. 2.

Таблица 2
 Длительность безрецидивного периода жизни пациентов основной (n=43) и контрольной (n=71) групп после проведенного комбинированного лечения

| Обследованная группа | n | Среднее значение ± SEM | Границы 95%-го доверительного интервала | |
|-------------------------------------|----|------------------------|---|--------|
| | | | -95% | +95% |
| Основная группа | 43 | 72,21±5,18 | 61,75 | 82,67 |
| 1.1 Злокачественные опухоли Gr.III | 12 | 102,83±8,56 | 84,00 | 121,67 |
| Злокачественные опухоли Gr.IV | 31 | 60,35±5,0 | 50,15 | 70,56 |
| Контрольная группа | 71 | 23,27±3,73 | 15,82 | 30,71 |
| 2.1. Злокачественные опухоли Gr.III | 21 | 32,86±10,47 | 11,01 | 54,70 |
| Злокачественные опухоли Gr.IV | 50 | 19,24±2,89 | 13,43 | 25,05 |

Примечание: Gr – степень злокачественности опухоли.

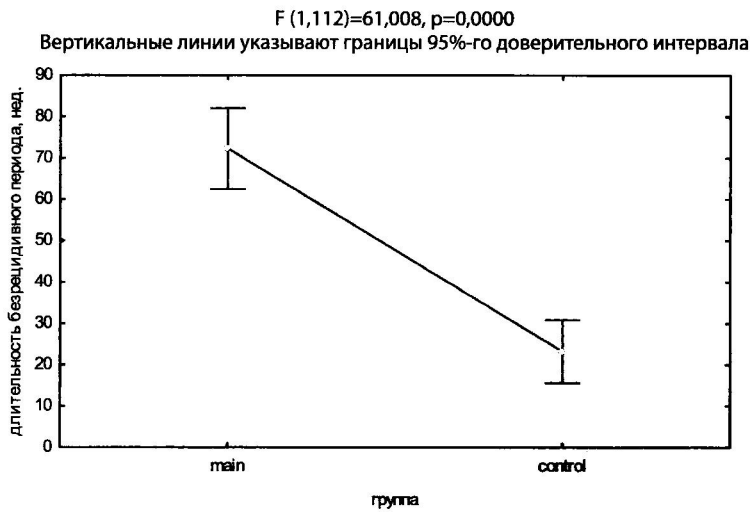


Рис. 3. Продолжительность безрецидивного периода после комбинированного лечения пациентов основной и контрольной групп

Как следует из представленных данных, выживаемость пациентов в основной группе больных была достоверно выше, чем в контрольной. Кумулятивная доля выживших пациентов основной группы при 1-годичном наблюдении составила 76,8% при медиане выживаемости 77,3 нед. В контрольной группе кумулятивная доля выживших при 1-годичном наблюдении составила 25,0%, медиана выживаемости – 22,0 нед. Средняя продолжительность жизни умерших больных составила в основной группе 59,17 нед., в контрольной – 22,83 нед. (значение критерия Манна – Уитни $z=4,85$; $p<0,01$).

В табл. 2 представлены данные о продолжительности безрецидивного периода жизни пациентов основной и контрольной групп после проведенного лечения.

Установлено, что проведение адъювантной интраоперационной ФДТ с ФС Фотолон достоверно увеличивает длительность безрецидивного периода жизни после лечения (рис. 3).

Адъювантная интраоперационная ФДТ с ФС Фотолон характеризуется хорошей переносимостью. В ходе исследования не было зафиксировано случаев развития серьезных или угрожающих жизни нежелательных реакций, связанных с введением ФС и проведением сеанса ФДТ. Проведение адъювантной интраоперационной ФДТ с Фотолоном не приводило к существенному увеличению длительности оперативного вмешательства, не влияло на сроки заживления операционных ран, а также продолжительность нахождения больных в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. Проведение адъювантной интраоперационной ФДТ с ФС Фотолон достоверно повышает 1-годичную выживаемость и удлинняет медиану выживаемости больных злокачественными опухолями головного мозга, в т.ч. пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (Grade 4).
2. Фотодинамическая терапия с Фотолоном способствует удлинению безрецидивного периода жизни больных со злокачественными опухолями головного мозга.
3. Применение Фотолон в качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии не сопровождается значимыми сдвигами показателей системной гемодинамики, респирации, фототоксическими осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshida, J., Kajita, Y., Wakabayashi, T., Sugita, K. Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: Importance of radical tumor resection and postoperative therapy with interferon, ACNU and radiation // *Acta Neurochir (Wien)*. – 1994. – Vol. 127. – P. 55–59.
2. Burton, E.C., Prados, M.D. Malignant gliomas // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2000, Vol. 1 (5). – P. 459–468.
3. Devaux, B.C., O'Fallon, J.R., Kelly, P.J. Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms: A retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome // *J. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 78. – P. 767–775.
4. Fine, H.A., The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas // *J. Neurooncol.* – 1994. – Vol. 20 (2). – P. 111–120.
5. Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D.R., et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival // *J. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 95 (2). – P. 190–198.
6. Nitta, T., Sato, K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas // *Cancer.* – 1995. – Vol. 75. – P. 2727–2731.
7. Stummer, W., Novotny, A., Stepp, H. et al. Fluorescence guided resection of glioblastoma multiforme by using 5 aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients // *J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93. – P. 1003–1013.
8. Bonnet, R., Berenbaum, M.C. Porphyrins as photosensitizers. In: Bock G., Harriet S., eds. *Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use. Ciba foundation symposium.* Chichester, Wiley, 1989. – P. 40–53.
9. Petrov, P.T., Trukhachova, T.V., Isakau, G.A., Gavryilov, M.V., Turyn, V.I., Kravchenko, E.V. Photolon – an agent for photodynamic diagnosis and therapy: nonclinical and clinical experience // *Acta Bio-Optica et Informatica Medica.* – 2004. – Vol. 10. – P. 6–7.
10. Istomin, Y.P., Kaplan, M.A., Shliakhtsin, S.V., Lapzevich, T.P., Cercovsky, D.A., Marchanka, L.N., Fedulov, A.S., Trukhachova, T.V. Immediate and long-term efficacy and safety of photodynamic therapy with Photolon® (Fotolon®) – a seven-year clinical experience / *Photodynamic Therapy: Back to the Future*, edited by Kessel D.H., Proc. of SPIE. – Vol. 7380.
11. Kaplan, M., Borgul, O., Zakurdyayeva, I., Spichenkova, I. Photodynamic therapy in combined treatment modalities of disseminated melanoma // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2008. – Vol. 5 (0). – P. S9.
12. Ragulin, Y.A., Kaplan, M.A., Medvedev, V.N. Photodynamic therapy with chlorine photosensitizers on the central lung cancer // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2007. – Vol. 2 (8). – P. S622–S623.
13. Lapteevich, T., Chalau, V., Trukhachova, T., Petrov, P., Istomin, Y. Photodynamic therapy of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia using Photolon® // *Abstracts of EPPM-1 In: Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2008)* 5, 62–96.
14. Marchanka, L.N., Petrov, P.T., Trukhacheva, T.V., Fedulov, A.S., Krivonosov, V.V. Photodynamic therapy of choroidal neovascularization in age related macular degeneration with Photolon // *Abstracts of the 10th World congress of the International photodynamic association.* – Munich, 2005. – P. 127.
15. Shlyakhtin, S.V., Trukhacheva, T.V., Isakov, G.A., Istomin, Yu.P. Application of the method of measurement of fluorescence intensity in vivo in biological tissues for pharmacokinetic studies of different chlorin-based photosensitizers // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* – 2010. – Vol. 4 (2). – P. 184–190.
16. Shliakhtsin, S.V. Pharmacokinetics and biodistribution of Photolon (Fotolon) in intact and tumor-bearing rats / S.V. Shliakhtsin [et al.] // *J. Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2009. – Vol. 6. – P. 97–104.
17. Laws, E.R., Parney, I.F., Huang, W., et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project // *J. Neurosurg.* – 2003, 99: P. 467–473.
18. Eljamel, M.S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): past, present and future // *J. Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2008. – Vol. 5. – P. 29–35.
19. Kaye, A.H., Morstyn, G., Brownbill, D. Adjuvant high-dose photoradiation therapy in the treatment of cerebral glioma, a phase I/II study // *J. Neurosurg.* – 1987; 67: P. 500–505.
20. Kostron, H., Fritsch, E., Grunert, V. Photodynamic therapy of malignant brain tumors; a phase I/II trial // *Br J. Neurosurg.* – 1988; 2: P. 241–248.
21. Muller, P., Wilson, B. Photodynamic therapy of brain tumours postoperative field fractionation // *J. Photochem Photobiol.* – 1991; 9: P. 117–119.

Поступила в редакцию 21.09.2013

Контакты:

alexabor@mail.ru