

А.С. Федулов¹, М.С. Сельский¹, Н.П. Кубарко², Т.В. Трухачева³, С.В. Шляхтин³

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МАКРОАДЕНОМ ГИПОФИЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОЛОН

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска»²,
РУП «Белмедпрепараты»³*

Представлены результаты использования фотосенсибилизатора Фотолон для интраоперационной фотодинамической терапии макроаденом гипофиза. Проведен анализ течения раннего послеоперационного периода, эндокринологических исходов, выживаемости. Результатом применения фотодинамической терапии с Фотолоном в качестве фотосенсибилизатора стало улучшение эндокринологических исходов и снижение частоты продолженного роста аденом гипофиза после операции.

Ключевые слова: *фотолон, фотодинамическая терапия, аденома гипофиза.*

A.S. Fedulau, M.S. Sielski, N.P. Kubarko, T.V. Trukhachova, S.V. Shlyahktin
TREATMENT TECHNOLOGY FOR PITUITARY MACROADENOMAS USING A PHOTOSENSITIZER PHOTOLON

The results of the use of Photolon as a photosensitizer for pituitary macroadenomas intraoperative photodynamic therapy are presented. The flow of early postoperative period, endocrinological outcomes, survival has been explored. Application of photodynamic therapy using Photolon has improved endocrinological outcomes, reduce the frequency of continued growth.

Key words: Photolon, photodynamic therapy, pituitary adenoma.

10-25% всех внутричерепных неоплазм составляют опухоли гипофиза, большинство из которых представлено аденомами.

Величина и гормональная активность аденомы гипофиза являются основными факторами, определяющими лечебную тактику. Хирургическое удаление в большинстве случаев является ведущим методом лечения [7, 8]. После оперативного лечения, несмотря на сравнительно низкую злокачественность аденом гипофиза, довольно часто отмечаются рецидивы и продолженный рост. Неблагоприятными в прогностическом отношении являются большие размеры и инвазивный рост опухоли [10, 14].

В современной нейроонкологии чрезвычайно актуальна проблема повышения эффективности методов терапии с одновременной минимизацией побочных действий, что является причиной активного развития таких технологий, как, например, молекулярно-направленная (таргетная) терапия. Свою эффективность в ряду этих технологий продемонстрировала и фотодинамическая терапия (ФДТ) [2, 4].

Практическая реализация метода ФДТ включает четыре этапа. На первом этапе пациенту вводят раствор фотосенсибилизатора. Второй этап – накопление фотосенсибилизатора в ткани опухоли. На третьем этапе на патологический очаг воздействуют оптическим излучением. В участках новообразования, содержащих фотосенсибилизатор, под действием облучения происходят высокотоксичные фотохимические превращения, которые приводят к гибели опухолевых клеток. При этом соседние нормальные клетки сохраняются. Четвертый этап заключается в дальнейшем разрушении опухоли и частичном или полном восстановлении пораженных органов [13].

Применяемые в настоящее время за рубежом фотосенсибилизаторы по своим характеристикам не вполне отвечают требованиям селективности и безопасности, в том числе все они обладают достаточно высокой фототоксичностью. Кроме того, они имеют сравнительно высокую стоимость (1500-3000 долларов США).

Разработанный и производимый РУП «Белмедпрепараты» фотосенсибилизатор Фотолон выгодно отличается от зарубежных аналогов улучшенными фотодинамическими свойствами (низкой фототоксичностью, высокой селективностью накопления в опухолевой ткани и др.) и приемлемым ценовым диапазоном (стоимость усредненной дозы Фотолона для одного курса интраоперационной ФДТ в нейроонкологии не превышает 150-300 долларов США).

Фотолон представляет собой молекулярный комплекс хлорина е6 и низкомолекулярного поливинилпирролидона [3]. Фотолон в 2001 г был впервые зарегистрирован и разрешен к клиническому применению в качестве средства для ФДТ в Республике Беларусь, а в 2004 г. – в Российской Федерации. Данный препарат имеет ряд преимуществ перед аналогами: быстрота и высокая избирательность накопления в патологической ткани, высокая лечебная и диагностическая эффективность, быстрое выведение из организма, короткий период повышенной кожной фототоксичности, хорошая растворимость в воде, хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер, высокая стабильность, приемлемая коммерческая стоимость. Эффективность и

безопасность применения Фотолона подтверждена целым рядом лабораторных и клинических исследований [5, 6].

Применение ФДТ может существенно снизить частоту рецидивов и продолженного роста после нерадикального удаления аденом гипофиза. Имеется достаточно большой опыт ФДТ глиальных опухолей, но результаты использования данной методики для лечения аденом гипофиза в клинических условиях в доступной нам литературе обнаружены лишь в одной работе [11]. Ряд лабораторных исследований подтверждает обоснованность ФДТ аденом гипофиза [6, 9, 12].

Цель исследования

Установить в сравнительном исследовании эффективность адьювантной интраоперационной ФДТ пациентов с аденомами гипофиза с использованием в качестве фотосенсибилизатора препарата Фотолон.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, проспективное, сравнительное, контролируемое с параллельными группами, одноцентровое, когортное.

Исследование осуществлялось в нейрохирургической клинике БГМУ (УЗ 9-я ГКБ и ГК БСМП г. Минска) а течение 2006-2009 гг.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено удаление макроаденом гипофиза трансфеноидальным доступом. В основной группе дополнительно проведен курс интраоперационной ФДТ.

Интраоперационная ФДТ выполнялась в 16 случаях. Контрольную группу составило 13 наблюдений.

Включение пациентов в исследование осуществлялось в соответствии со следующими критериями:

- наличие морфологически верифицированной аденомы гипофиза;
- отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- уровень качества жизни перед операцией по шкале Карновского не менее 80%;
- возраст не менее 18 лет;
- информированное согласие пациента и его родственников на проведение лечения;
- способность пациентов выполнять предписания исследователя и соблюдать схему исследования;
- правовая дееспособность пациента.
- отсутствие индивидуальной непереносимости препарата;
- нерадикально проведенная операция.

Верификацию диагноза осуществляли на основании оценки неврологического статуса, нейроофтальмологического и эндокринологического исследований, данных МРТ. Общее состояние пациентов оценивали с использованием шкалы Карновского. Церебральную ангиографию или РКТ/МРТ головного мозга по сосудистой программе выполняли для исключения сосудистой патологии.

Удаление аденом гипофиза проводили трансфеноидальным доступом максимально радикально. Фотолон вводили во время операции внутривенно болюсно с помощью шприцевого программируемого дозатора из расчета 1-2,5 мг/кг массы тела пациента. Источником оптического излучения служил аппарат УПЛ-ФДТ производства НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО (длина

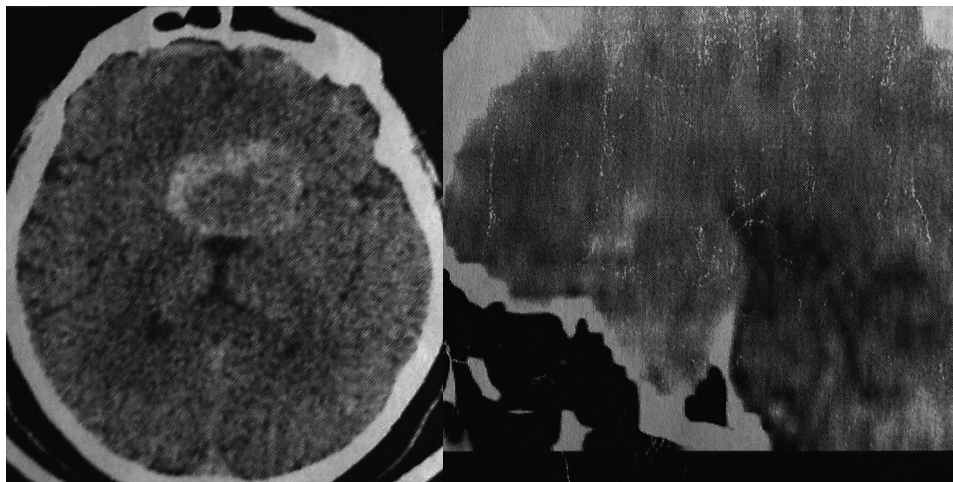


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма пациента с гигантской аденомой гипофиза.

волны 670 нм). Ложе и резидуальную опухоль посредством гибкого световода облучали лучом лазера через 15-20 мин от начала введения Фотолон до достижения общей поглощенной световой дозы 50-100 Дж/см². При расчете интервала между началом введения Фотолон и началом фотодинамического воздействия за основу были взяты результаты исследования кинетики накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и перитуморозной ткани, полученные в ходе выполнения на кафедре нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета НИР «Разработать и внедрить в практику здравоохранения технологию лечения больных с первично-мозговыми и метастатическими опухолями головного мозга на основе лазерной фотодинамической терапии с использованием отечественного фотосенсибилизатора Фотолон», № гос. регистрации 2082828. Для предотвращения фотоповреждения кожных покровов и глаз после операции пациенты в течение 24 часов соблюдали световой режим.

Сравнение результатов лечения проводилось с учетом течения раннего послеоперационного периода, эндокринологических исходов и выживаемости. Течение раннего послеоперационного периода анализировали с учетом динамики общего состояния пациентов, оцененного по шкале Карновского, до операции и к моменту выписки, динамики состояния зрительной системы, послеоперационных осложнений. Оценку динамики состояния зрительной системы осуществляли посредством исследования остроты зрения, полей зрения, состояния глазного дна. При наличии улучшения хотя бы одного из перечисленных параметров при условии, что со стороны остальных параметров ухудшения не отмечалось, динамику состояния зрительной системы расценивали как положительную. Отсутствие изменений всех параметров характеризовали как отсутствие динамики. Ухудшение со стороны хотя бы одного параметра расценивали как отрицательную динамику. При оценке состояния по шкале Карновского и состояния зрительной системы исходы оценивали как благоприятные при положительной или отсутствии динамики, как неблагоприятные – при наличии отрицательной динамики. При эндокринологическом исследовании оценивали клинический статус и данные гормонального исследования крови.

Выживаемость рассчитывалась моментным методом. За начало мониторинга принимали операцию, за событие – летальный исход по причинам, связанным с аденомой гипофиза. При расчете бессобытийной выживаемости за событие, кроме того, принимали прогрессирование заболевания, которое устанавливали на основании наличия одного или нескольких критериев: увеличение размеров опухоли по

данным МРТ, появление гормональной гиперпродукции при отсутствовавшей ранее, нарастание хиазмального синдрома при наличии резидуальной опухоли.

При статистическом анализе применялись критерии Манна-Уитни, Фишера, логранговый. Различия между исследуемыми параметрами считались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении сравнительного анализа в соответствии с критериями включения из исследования было исключено 3 пациента основной группы.

2 случая были исключены в связи с тем, что удаление аденомы гипофиза было расценено как радикальное. В обоих случаях состояние пациентов по шкале Карновского накануне операции составляло 80 баллов. В раннем послеоперационном периоде отрицательной динамики общего состояния по шкале Карновского и зрительной функции не отмечалось. В одном случае развилась послеоперационная гематома ложа опухоли. В катamnестическом периоде (катamnез составил 22 и 37 месяцев) признаков прогрессирования опухоли выявлено не было.

В одном случае причиной исключения явилось тяжелое общее состояние пациента перед операцией (40 баллов по шкале Карновского). Аденома гипофиза в данном наблюдении имела размеры 60x50x42 мм (рис.1), распространялась в III желудочек и обусловила развитие окклюзионной гидроцефалии. Максимальный размер опухоли в данном случае значительно превышал таковой в остальных наблюдениях и при статистическом анализе был расценен как «выскакивающая» варианта. Послеоперационный период у данного пациента осложнился развитием внутрижелудочкового кровоизлияния и отеком головного мозга, приведшим к летальному исходу на 5 сутки после операции. Оперативное лечение аденомы гипофиза таких размеров ввиду высокой травматичности сопряжено с высоким риском осложнений и летальности. Перечисленные обстоятельства позволяют сделать вывод, что летальный исход в этом случае был связан с травматичностью хирургического вмешательства, а не следствием проведения ФДТ.

Таким образом, при сравнении результатов лечения окончательно в каждую группу исследования вошло по 13 наблюдений.

Показатели распределения возраста (здесь и далее: медиана, нижняя и верхняя квартиль) в группах исследования были следующие: основная группа – 50,0 (41,0-55,0); контрольная группа – 49,0 (42,0-58,0) лет. Состояние всех пациентов по шкале Карновского накануне операции составляло 80-90 баллов. Во всех наблюдениях отмечался экстракселлярный рост с диффузной деструкцией турецкого седла. Показатели распределения максимального размера опухоли: основная группа – 34,0 (28,0-38,0); контрольная группа – 27,0 (23,0-29,0) мм, $p_{\text{Mann-Whitney U-test}} = 0,019$. У 2-х (15,4%) пациентов основной группы наблюдалась окклюзионная гидроцефалия, обусловлен-

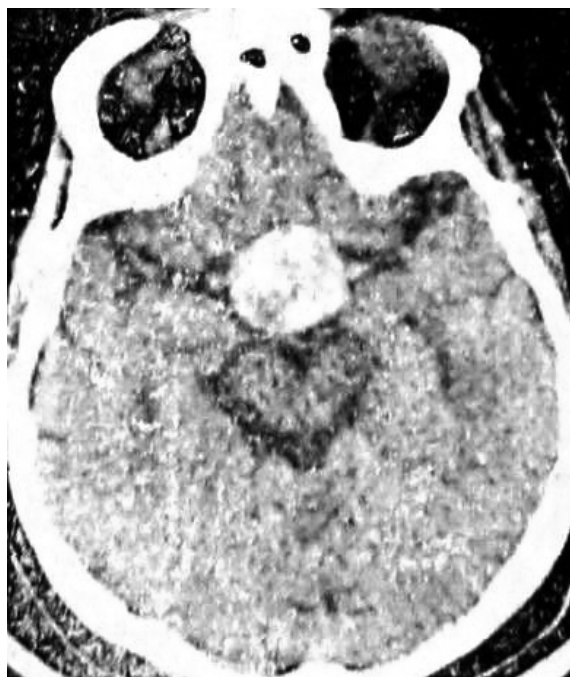


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томограмма, выполненная на следующий день после удаления аденомы гипофиза с курсом интраоперационной ФДТ.

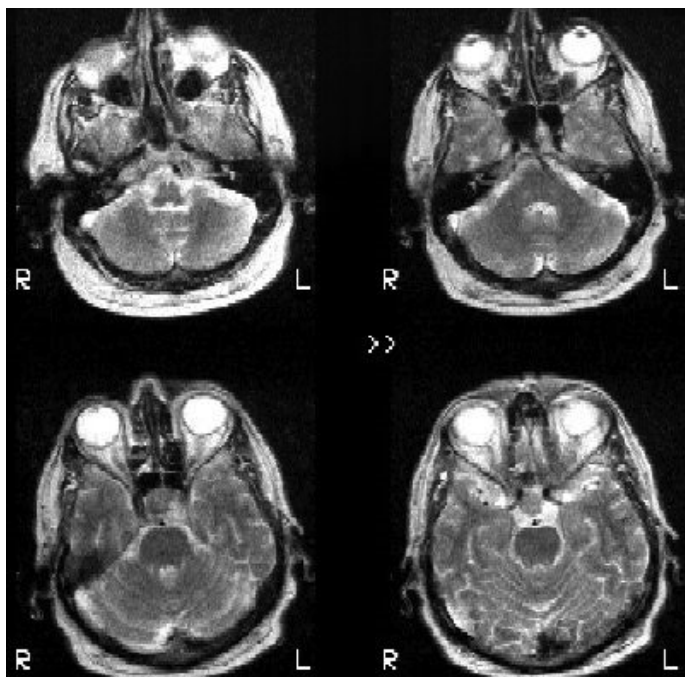


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма того же пациента, что и на рис. 2, выполненная через 3 месяца после операции.

ная компрессией аденомой гипофиза III желудочка. В 2-х (15,4%) случаях в основной группе отмечалось поражение глазодвигательных нервов. Таким образом, пациенты основной группы исходно имели более выраженные проявления опухолевого процесса.

По доле случаев с различным видом гормональной активности и степени выраженности хиазмального синдрома между группами сравнения статистически значимых различий не выявлено.

Показатели длительности пребывания в стационаре после операции: основная группа – 11,0 (8,0-13,0), контрольная группа – 8,0 (7,0-10,0), $p_{\text{Mann-Whitney U-test}} = 0,044$. Таким образом, длительность пребывания в стационаре после операции была больше в основной группе, что, по-видимому, может быть объяснено более частым развитием геморрагических осложнений после курса ФДТ, требовавших наблюдения.

При анализе динамики общего состояния и динамики зрительной функции в раннем послеоперационном периоде статистически значимые отличия не выявлены.

В раннем послеоперационном периоде гематомы ложа опухоли формировались несколько чаще у пациентов основной группы (6 (46,2%) случаев), чем в контрольной (1 (7,7%) случай), различия статистически не значимы. Образование гематом может быть объяснено микротромбозом сосудистого русла с развитием ишемии и последующего геморрагического пропитывания. Необходимо отметить, что формирование гематом ложа опухоли не сопровождалось ухудшением состояния пациентов; во всех случаях наблюдалась резорбция гематом после курса консервативной терапии. На рис. 2 представлена компьютерная томограмма пациента, прошедшего курс интраоперационной ФДТ, выполненная на следующий день после операции, на рис. 3 – магнитно-резонансная томограмма того же пациента через 3 месяца после операции.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода были также отмечены назальная ликворея (по 1 (7,7%) случаю в каждой группе), периферический па-

рез лицевого нерва (1 (7,7%) случай в основной группе), фотодерматит (1 (7,7%) случай в основной группе). Фотодерматит имел ограниченный характер и был связан с нарушением пациентом светового режима. Проявления фотодерматита регрессировали в течение 4-х дней после назначения десенсибилизирующих препаратов и нестероидных противовоспалительных средств. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

Эндокринологические исходы отслежены у 11 пациентов основной группы (из них 6 – с гормонально активными опухолями) и у 9 – контрольной (у всех опухоли были гормонально активные). В случае гормонально активных аденом в основной группе благоприятные исходы (стабилизация) наблюдались у 4 пациентов (66,7%), у пациентов контрольной группы стабилизация не отмечалась ($p_{\text{Fisher's exact}} = 0,011$).

Период катамнестического наблюдения составил 47 месяцев в основной группе, 52 месяца – в контрольной. В течение катамнестического периода летальных исходов, обусловленных наличием аденомы гипофиза, не отмечено. Отсутствие нецензурированных наблюдений исключило возможность анализа общей выживаемости.

Прогрессирование аденом гипофиза отмечено в 5 случаях в контрольной группе, 1 пациентке было выполнено повторное оперативное вмешательство через 12 месяцев после первой операции; в основной группе прогрессирования аденом гипофиза не отмечалось.

Медиана бессобытийной выживаемости составила 27,0 (95% ДИ 1,3-52,7) месяцев в контрольной группе, в основной группе медиана выживаемости достигнута не была, $p_{\text{logrank}} = 0,013$. Количество цензурированных наблюдений в контрольной группе составило 8 (61,5%) случаев.

Таким образом, анализ результатов применения препарата Фотолон для интраоперационной ФДТ макроаденом гипофиза дает возможность сделать вывод о перспективности метода.

Использование интраоперационной ФДТ позволило добиться лучших эндокринологических исходов у паци-

Оригинальные научные публикации

ентов с гормонально активными опухолями, уменьшило частоту продолженного роста новообразований после не радикального удаления. Необходимо обратить внимание на тот факт, что у пациентов основной группы аденомы гипофиза имели большие размеры.

Следует отметить большую длительность послеоперационного пребывания в стационаре в группе пациентов, прошедших курс ФДТ. Это может быть связано с необходимостью более продолжительного мониторинга состояния пациентов из-за возросшей частоты формирования гематом в ложе удаленной опухоли. Также необходимо учитывать, что пациенты после курса интраоперационной ФДТ преднамеренно выписывались из стационара в более поздние сроки с целью более длительного наблюдения для выявления потенциального ухудшения состояния.

Анализ осложнений раннего послеоперационного периода наталкивает на мысль о повышенном риске развития геморрагических осложнений при ФДТ аденом гипофиза. Альтерация сосудов, которая может привести к формированию гематомы, является естественным этапом ФДТ. Поскольку формирование гематом не привело к негативным последствиям, данное обстоятельство не следует рассматривать как фактор, препятствующий применению ФДТ. Необходимо отметить, что литературные источники не подтверждают, что проведение ФДТ сопряжено с увеличением риска развития геморрагических осложнений. Таким образом, ФДТ аденом гипофиза следует рассматривать как безопасную методику.

Проведенное исследование позволяет сделать заключение о целесообразности и обоснованности дальнейшего использования препарата Фотолон для интраоперационной ФДТ аденом гипофиза. Методика утверждена Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 917 от 03.09.2010.

Литература

1. *Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение* / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. – М.–Тверь, 2007.
2. *Странадко, Е.Ф.* Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии. / Е.Ф. Странадко [и др.] // *Российский онкологический журнал*. – 1998. – № 4, С. 13-8.
3. *Фотолон®* – новое средство для фотодинамической терапии. Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований. / Т.В. Трухачева, С.В. Шляхтин, Г.А. Исаков, Ю.П. Истоинин – Минск: РУП «Белмедпрепараты», 2009. – 64 с.

4. *Balchum, O. J.* Photoradiation therapy for endobronchial lung cancers employing the photodynamic action of hematoporphyrin derivative / O.J. Balchum, D. R. Doiro, G. C. Huth // *Lasers Surg. Med.* – 1984. – Vol. 4., № 1. – P. 13-30.
5. *Copley, L.* Photolon™, a chlorin e6 derivative, triggers ROS production and light-dependent cell death via necrosis. / L. Copley, P. van der Watt, K.W. Wirtz., M. I. Parker, V. D. Leaner. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2008. – Vol. 40. – P. 227-35.
6. *Fedulov, A.S.* Photodynamic therapy of high-grade gliomas with Photolon® (Fotolon®). Results of the open-label randomized clinical trial / A.S. Fedulov, I.I. Sakovich, S.V. Sliakhtsin, T.V. Trukhachova. // *J Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2008. – Vol. 5(1). – P. 7.
7. *Jagannathan, J.* Gamma Knife surgery for Cushing's disease. / J. Jagannathan, J.P. Sheehan, N. Pouratian, E. Laws, L. Steiner, M.L. Vance. // *J. Neurosurg.* – 2007. – Vol. 106. – P. 980-987.
8. *Jane, J.A.* Surgical Management of Pituitary Adenomas. / J.A. Jane, E.R. Laws. // *Singapore Med. J.* – 2002. – Vol. 43(6). – P. 318-323.
9. *Kirollos, R.W.* A preliminary experimental in vivo study of the effect of photodynamic therapy on human pituitary adenoma implanted in mice. / R.W. Kirollos, P.V. Marks, U. Igbaseimokumo, A. Chakrabarty. // *Br. J. Neurosurg.* – 1998. – Vol. 12. – P. 140–145.
10. *Laws, E.R.* Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. / E.R. Laws, J.P. Sheehan, J.M. Sheehan, J. Jagnathan, J.A. Jane, R. Oskouian. // *J. Neurooncol.* – 2004. – Vol. 69(1-3). – P. 257-72.
11. *Marks, P.V.* Effect of photodynamic therapy on recurrent pituitary adenomas: clinical phase I/II trial: an early report. / P.V. Marks et al. // *Br. J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 14. – P. 317–25.
12. *Marks, P.V.* In vitro study of the effect of photodynamic therapy on pituitary adenomas. / P.V. Marks, T. Buxton, C.E. Furneaux. // *Br. J. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 7(4). – P. 401-6.
13. *Moro-Sibilot, D.* Photodynamic therapy: where do we go from here? / D. Moro-Sibilot, C. Brambilla. // *European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 22(3). – P. 399-400.
14. *Roelfsema, F.* Nanomedicines in the treatment of acromegaly: focus on pegvisomant. / F. Roelfsema, N.R. Biermasz, A.M. Pereira, J.M. Romijn. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2006. – Vol. 1(4). – P. 385-398.
15. *Zou, K.H.* Statistical Validation of Image Segmentation Quality Based on a Spatial Overlap Index: Scientific Reports. / K.H. Zou, S.K. Warfield, A. Bharatha, C.M.C. Tempany, M.R. Kaus, S.J. Haker, W.M. Wells, F.A. Jolesz, R. Kikinis. // *Academic Radiology*. – 2004. – Vol. 11(2). – P. 178-189.

Поступила 30.10.2013 г.