

## **Фотодинамическая терапия высокозлокачественных глиом**

*Белорусский государственный медицинский университет*

По оценке ВОЗ, выделяют более 100 различных видов опухолей головного мозга (ОГМ). При этом, отмечается устойчивая тенденция увеличения первичной заболеваемости нейроонкологическими заболеваниями. Так, по данным, ежегодно представляемым Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, в 2005 году в Соединенных Штатах Америки верифицировано 18,500 новых случаев заболеваемости первично-мозговыми ОГМ [12]. Из этого числа, от 42 до 50% представляют глиальные ОГМ, а 50-77% из них-наиболее высокозлокачественные формы (HGG) ОГМ (анапластические и дедифференцированные астроцитомы (АА, ДДА), олигоастроцитомы с анаплазией и мультиформные глиобластомы (GBM). HGG являются опухолями агрессивного биологического поведения, не реагирующими в полной мере на предпринимаемые терапевтические и хирургические меры, что обусловлено следующими их особенностями: 1) внутримозговым расположением, во многих случаях в функционально значимых зонах головного мозга (ГМ); 2) присущей этим ОГМ устойчивостью к обычным технологиям лечения; 3) ограниченными репаративными возможностями тканей ГМ; 4) отсевом злокачественных опухолевых клеток в паренхиму ГМ на значительное расстояние от основного узла опухоли; 5) извращенным функционированием гемато-энцефалического барьера, что ограничивает или делает практически невозможным пенетрацию лекарственных средств к клеткам опухоли; 6) сопутствующим данным ОГМ выраженным перитуморальным отеком и внутричерепной гипертензией; 7) минимальным ответом на проводимое лечение; и 8) значимой нейротоксичностью адъювантного лечения [6]. Вышеперечисленные особенности биологического поведения HGG оказывают непосредственное влияние на выживаемость больных данными типами ОГМ. Прогноз для жизни больных как с первичными, так и рецидивными ОГМ зависит от гистологических характеристик опухоли, возраста, неврологического и функционального статуса индивидуально для каждого пациента. До настоящего времени глиомы ГМ, даже низко-злокачественные с медленным ростом считаются полностью неизлечиваемыми. Практически любой тип глиом ГМ отличается склонностью к продолженному росту или рецидивированию в короткий период после предпринятых комплексных методов лечения. В историческом аспекте, при анализе показателей выживаемости больных как с HGG, так и низко-злокачественных ОГМ, средний период жизни больных с астроцитомами (Grade 3) составляет менее 2 лет, а при GBM – менее 1 года [3,7]. Во многих центрах проводится ряд клинических исследований по изучению связи между объемом резецированной опухолевой ткани и выживаемостью, при этом не отмечается значимого увеличения срока жизни больных, подвергшихся радикальному удалению опухоли с последующим комплексом лучевой/химиотерапии [5,8,13.14].

Так, Souhami L и соавт. [15] сообщают о результатах лечения большой

когорты больных (788 пациентов) с вновь выявленными НГГ, которым проведено сравнительное исследование выживаемости после биопсии ОГМ и ее радикального удаления. Средний срок выживаемости больных, независимо от объема удаленной опухоли составил 40,9 недель. Несмотря на такие результаты, по мнению многих нейроонкологов [9], Тотальное (или близкое к таковому) удаление опухоли ГМ является первичной целью комплексного лечения, обеспечивающего большую эффективность и преемственность последующих этапов лечения. В целом, хирургический этап лечения для впервые выявленных НГГ является обязательным, так как все больные данной группы без хирургической интервенции погибают в короткие сроки после развития клинических проявлений заболевания, даже в случае применения химио и/или лучевой терапии [10,11].

Вопрос полезности и эффективности повторных операций при рецидивирующих злокачественных ОГМ остается до настоящего времени противоречивым и окончательно нерешенным. Это связано с недостаточным количеством независимых рандомизированных клинических испытаний в данном направлении. Многие исследователи относятся к проблеме реопераций противоречиво, а представляемые результаты могут ввести в заблуждение, что связано с подсознательным субъективизмом хирурга при определении показаний к повторной операции лишь для группы пациентов с рекуррентными глиомами, находящимися в удовлетворительном функциональном и клиническом статусе, без сопутствующих заболеваний и благоприятной для вмешательства локализацией опухоли.

Многообразие вариантов роста и расположения ГМ при отсутствии единых подходов к лечению опухолевого процесса ГМ затрудняет проведение рандомизированных клинических контролируемые исследований как практически, так и в финансовом отношении. Несмотря на повторные хирургические вмешательства в случае продолженного роста ОГМ безрецидивный период значительно меньше, чем при первичном вмешательстве. Так, по данным Nieder С. и соавт. он составляет лишь около 14 недель, редко достигая 50 недель [11].

Для решения проблемы лечения данной грозной и бесперспективной для пациентов на текущем этапе патологии происходит поиск и разработка дополнительных методов контроля над опухолевым процессом, в том числе, основанных на молекулярно-генетических аспектах, таких как иммунотерапия, фотодинамическая терапия с использованием современных фотосенсибилизаторов, локальная доставка опухолево-активных препаратов к мишени, включая так называемые методы “терапии спасения” (Salvage Therapy) и др.[1,2].

Цель работы: на основании анализа ближайших и отдаленных исходов лечения больных с впервые выявленными и рецидивными злокачественными опухолями головного мозга произвести предварительную сравнительную оценку эффективности и выраженности побочных проявлений интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) с применением

фотосенсибилизатора (ФС) Фотолон (Фтл).

#### Материал и методы

Исследование начато в 2005 г., является промежуточным и проведено в рамках 1-2 фазы клинических испытаний ФС Фтл. Критериями включения больных в исследование явились: минимальный возраст 18 лет, КТ/МРТ признаки злокачественной внутримозговой опухоли, при рецидивных опухолях – гистологически подтвержденная опухоль, градуируемая как 3-4 степень злокачественности (по классификации ВОЗ, 1993, 2000), предоперационный функциональный статус по шкале Карновского (KPS) не ниже 50 баллов, прослеженный катамнез после операции 6 месяцев-2 года, информированное согласие пациентов и их родственников на участие в исследовании. Большинство испытуемых прошло в послеоперационном периоде курс стандартной лучевой терапии (до 62 грэй). Пациенты включались в исследование по методу простой проспективной рандомизации.

Оценка результатов проводилась на основании сравнительного анализа особенностей дооперационной симптоматики и быстроты ее нарастания, локализации опухоли по данным КТ/МРТ, объема хирургического вмешательства с учетом дозы ФТЛ и плотности поглощенной световой дозы, послеоперационных осложнений, длительности безрецидивного периода и времени прогрессирования (клинически и по данным КТ/МРТ), срока до летального исхода. Хирургическое вмешательство производилось с использованием микрохирургической техники после топографо-анатомической верификации опухоли, ее локализации, характера роста, исходных размеров, выраженности перитуморозного отека, дислокации срединных структур и выполнения комплекса необходимых клинических исследований (нейроофтальмологическое, отоневрологическое исследования, анализы крови, ЭКГ, ЭЭГ и др.). ФДТ проводилась однократно после удаления доступной порции опухоли, поглощенная световая доза у всех больных составила 100 Дж/см<sup>2</sup>, Дозы Фтл применялись в диапазоне 1,25 – 2,09 мг/кг веса больного. На 1, 7-10 сутки выполнялись лабораторные исследования крови, мочи, спинномозговой жидкости, контрольные КТ головного мозга для контроля динамики отека в послеоперационной области и верификации объема оперативного вмешательства. Послеоперационный статус пациентов оценивался по шкале KPS. 70 баллов и выше определены как показатель удовлетворительного качества жизни. Индекс KPS оценивался при выписке, через 3, 6, 12 и более месяцев, при этом оценивался период от момента ухудшения до смерти. Результаты лечения двух групп сравнивались на основании двухстороннего t-теста Стьюдента и доверительного интервала (ДИ), исходы и выживаемость в катамнезе оценивались по таблице сопряженности  $\chi^2$ . Для правильной оценки регистрируемых изменений у пациентов в ходе наблюдения исследуемые неврологические функции отражались по 5-бальной шкале: 1 = норма, 2 – легкая дисфункция, 3 = дисфункция средней, 4 = выраженной степеней, 5 = не исследовалось. Сравнивались неврологические изменения в ближнем (до 4 недель) и отдаленном (1-12 месяцев и более) катамнестическом интервалах.

## Результаты и обсуждение

Мужчин было 14 (64%), женщин – 8 (36%). Демографическое распределение по возрасту, полу, исходному состоянию и злокачественности процесса представлено в таблице 1. Исходный индекс KPS ( $M_o=M_e$ ) сравним по обеим группам и составил 80 баллов (95% ДИ = 73,7+2,4; 73,7-2,4). Больных с высоко-злокачественными ОГМ (Gr 3-4) было 22, из них в основной группе (41%) Gr 3 – 5 пациентов, Gr 4 – 4, в референтной группе (59%): Gr 3-9, Gr4 – 4 (табл. 2). В основной группе у 2 (22%) больных и в контроле у 1 (8%) больного опухоли располагались субтенториально (червь мозжечка и 4 желудочек с проращиванием в ствол), у остальных – супратенториально. Клинические проявления заболевания в 80% начинались с общемозговой симптоматики, в 12% отмечено инсульто-подобное начало с генерализованными или фокальными судорогами, Глубокие гемипарезы до операции отмечались в 6 наблюдениях, в 4 – двигательные нарушения проявлялись в виде легкого гемипареза с постепенным его углублением. 2 больных (1 в основной и 1 в контроле) прооперированы в экстренном порядке менее чем через сутки после начала заболевания. Срок от появления начальных симптомов до проведения хирургического вмешательства в обеих группах составил 1 сутки – 112 недель ( $M(s)$  26,8 (29,9) недель ( $M_o=56, M_e=12,5, 95\% \text{ ДИ} = 26,9+9,26, 26,9-9,26$  недель).

Таблица 1

Основные демографические характеристики пациентов (n=22)

Демографические сведения		Основная группа (n=9)	Контрольная группа (n=13)
Пол	Мужчины n (%)	7(78)	7(54)
	Женщины n (%)	2(22)	6(46)
Возраст (лет)	M(s)	44,4(13,7)	47,1(15,1)
	ранжир	20-60	25-70
Индекс Карновского (баллы)	>70	4	8
	= 70	3	2
	<70	2	3

Таблица 2

Окончательный гистологический диагноз

Тип опухоли	Группы	
	Основная	Контроль
Злокачественные Астроцитомы (Gr3)	3	7
GBM	-	4
Рецидивы GBM, глиосарком	2	-
Лимфомы	2	-
Злокачественные эпендимомы	1	-
Олигоастроцитомы (Gr3)	1	2

В основной группе опухоли удалены тотально в 2 наблюдениях, субтотально – в 6 и частично – в 1 случае (в контроле соответственно у 3, 9 и 1 пациента). Следовательно, в основном числе наблюдений (67% основная и 70% в контроле) вследствие инфильтративного роста опухоли клинически значимая

порция опухоли не подлежала резекции и составляла основу для дальнейшего прогрессирования заболевания в катамнезе. В послеоперационном и катамнестическом периодах между группами не было выявлено различий в степени проявления неврологического дефицита (углубление парезов конечностей, нейропатий черепных нервов,  $p > 0,05$ ). В двух наблюдениях (по 1 в каждой группе) в послеоперационном периоде отмечалось формирование гематом ложа опухоли, потребовавшие повторного хирургического вмешательства. Динамические исследования лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде не выявили различий между группами. Случаев периоперационной смертности (определяемой как летальный исход в 4 недельный период после операции) ни в одной группе не отмечено. В ходе клинической стабилизации показателей внутричерепного давления и регресса перитуморозного пострезекционного отека глиии состояние пациентов обеих групп по функциональному статусу не отличалось. Индекс KPS в первый месяц после хирургического вмешательства составил в контроле 81,4 (10,4), а в основной группе – 78,9 (9,3) баллов. Показатели KPS в катамнезе до появления признаков прогрессирования заболевания составили по обеим группам (M(s)) 82,1 (9,0) баллов. Значимых различий (проявление судорожного синдрома) по группам в раннем послеоперационном периоде также не выявлено ( $p > 0,05$ ). В период проведения исследования в контрольной группе умерло 11 (84,6%) пациентов, в основной – 2 (22,2%),  $v=1$ ,  $\chi^2 = 0,31$ ,  $p < 0,05$ . Один больной основной группы, оперированный по поводу продолженного роста ОГМ (межрецидивный период составлял 45 недель, первичный гистологический анализ – анапластическая астроцитома, последующий – GBM)) умер через 21,4 недели после повторной операции с применением ФДТ. Одному пациенту с олигоастроцитомой (Gr3) курс ФДТ проводился дважды в одинаковых дозировках ФТл 1,45 мг\кг веса, межрецидивный период составил 94 недели, в настоящее время (9 мес. после повторного курса ФДТ) состояние больного 90 баллов KPS, по данным МРТ признаков рецидива ОГМ нет. Из числа умерших больных средний срок до значимого снижения индекса KPS и летального исхода составил в контроле 27,2 (20,9), range 6-72 недели, в основной группе (2 пациентов) 21,4-27,7 недель. В референтной группе годовой рубеж преодолело 2 больных (15,4%), в группе ФДТ – 4 больных (44,4%).

Невзирая на значительные технические подвижки в диагностике и комплексных подходах к лечению ОГМ, в первую очередь злокачественного ряда, включающие КТ/МРТ диагностику, применение интраоперационных вызванных потенциалов, картирование функциональных зон ГМ, нейронавигацию и другие, способствующие максимально радикальному удалению патологического образования при значительном снижении периоперационной смертности, прогноз для прогрессирующего развития опухолевого процесса в ГМ остается неблагоприятным [4,6]. Дальнейшее развитие новых хирургических методик может значимо повлиять на его улучшение при глиомах ГМ.

В данном исследовании вследствие недостаточного объема выборок

больных по сопоставимым группам нет возможности наглядно продемонстрировать и доказать возможности ФДТ как дополнительного фактора, достаточно убедительно влияющего на удлинение безрецидивного течения заболевания и снижающего показатели смертности при высокозлокачественных ОГМ. Однако, тенденция увеличения продолжительности жизни после применения ФДТ с Фотолоном не может быть не отмечена. В целом, данное исследование, дополняя проводимые во многих нейроонкологических центрах работы по изучению ФДТ, демонстрирует эффективность, безопасность фотодинамической терапии злокачественных глиом головного мозга. Проведение сеанса фотодинамической терапии несложно в техническом исполнении, не затягивает время хирургического вмешательства и не ухудшает послеоперационный период. Все это обосновывает необходимость дальнейшего исследования в этом направлении с учетом современных требований к клиническим испытаниям.

### **Литература**

1. В. Е. Олюшин, А. В. Комфорт, А. Ю. Улитин. //Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга. Российский Биотерапевтический журнал,-№1,-том 6,-с.23,-2007 г.
2. М.Л. Гельфонд //Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике. Физическая Медицина,-2005,-т.15,-№2,-стр.33-37
3. Ataman F, Poortmans P, Stupp R, et al. // Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE3 intergroup trial on radiotherapy with or without temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: the individual case review. Eur J Cancer 40:1724 – 1730, 2004,
4. Avgeropoulos NG, Batchelor TT.// New treatment strategies for malignant gliomas. Oncologist 4:209 – 224,-1999
5. Brem H, Gabikian P. // Biodegradable polymer implants to treat brain tumors. J Control Release 74:63 – 67, 2001
6. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. //Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. – JAMA,-293:557 – 564,-2005
7. Friedman HS, Bigner DD.// Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor. N Engl J Med 353:1997 – 1999, 2005
8. Grossman SA, O’Neill A, Grunnet M, et al. // Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: Eastern Cooperative Oncology Group trial 2394. J Clin Oncol 21:1485 – 1491,-2003
9. Keles GE, Anderson B, Berger MS. // The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. Surg Neurol 52:371 – 379, 1999
10. McLendon RE, Halperin EC.// Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated?-Cancer 98:1745 – 1748,-2003
11. Nieder C, Grosu AL, Molls M.// A comparison of treatment results for

recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 26: 397 – 409,-2000

12. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds). // *SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2002*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005 ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/)) [Accessed 1 March 2006]

13. Shinoda J, Sakai N, Murase S, et al. // Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* 52:161 – 171,-2001

14. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. // Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys*,-p. 26:239 – 244,-1993

15. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. // Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93 – 05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:853 – 860, 2004