

РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА –  
ФИЛИАЛ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

На правах рукописи

РЫНДА

АРТЕМИЙ ЮРЬЕВИЧ

ФОТОДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИОМ  
ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

14.01.18 – нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
профессор, доктор медицинских наук  
Олюшин Виктор Емельянович

Санкт-Петербург

2019 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1    Глиальные опухоли головного мозга .....	14
1.2    Основные методы лечения .....	20
1.3    Выживаемость пациентов с глиальными опухолями .....	27
1.4    Фотодиагностика (ФД) глиальных опухолей .....	29
1.4.1    Способы флуоресцентной диагностики.....	29
1.4.2    Краткий исторический очерк использования флуоресцентной диагностики .....	31
1.4.3    Препараты для флуоресцентной диагностики опухолей головного мозга .....	33
1.5    Фотодинамическая терапия.....	43
1.5.1    Определение .....	43
1.5.2    Краткая историческая справка ФДТ .....	44
1.5.3    Препараты для ФДТ опухолей головного мозга.....	48
1.5.4    Патогенетические аспекты ФДТ .....	52
1.5.5    Глубина воздействия ФДТ, доза-эффект .....	58
1.5.6    Результаты мирового опыта применения ФДТ в лечении глиальных опухолей .....	62
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	69
2.1 Принципы отбора больных .....	69
2.2 Общий анализ клинической группы пациентов.....	71
2.3 Методы исследования пациентов.....	76
2.4 Сравнительный статистический анализ репрезентативности данных пациентов (контрольной и исследуемой групп) выделенных в подгруппы в зависимости от степени злокачественности опухоли по Grade .....	83
2.4.1    Статистический анализ данных 1 подгруппы исследуемой и контрольной групп (опухоли Grade II) .....	84
2.4.2    Статистический анализ данных 2-й подгруппы исследуемой и контрольной групп (опухоли Grade III) .....	88

2.4.3 Статистический анализ данных 3-й подгруппы исследуемой и контрольной групп (опухоли Grade IV) .....	92
2.5 Методика лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга с применением интраоперационной флуоресцентной диагностики, фотодинамической терапии с препаратом Фотодитазин .....	97
2.5.1 Характеристика препарата Фотодитазин.....	97
2.5.2 Оборудование для проведения флуоресцентной диагностики .....	99
2.5.3 Оборудование для проведения фотодинамической терапии.....	100
2.5.4 Методика хирургического лечения с интраоперационной флуоресцентной диагностикой и фотодинамической терапией препаратом Фотодитазин.....	102
2.6 Методы статистической обработки полученных данных .....	107
<b>ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДАННЫХ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ .....</b>	
	109
3.1 Оценка ближайших результатов послеоперационного периода .....	109
3.2 Химиотерапия (ХТ) в послеоперационном периоде .....	116
3.3 Лучевая терапия в послеоперационном периоде .....	119
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ....</b>	
4.1 Оценка видимой флуоресценции.....	122
4.2 Сравнительный анализ данных флуоресцентной диагностики и других нейровизуализационных методик .....	128
4.3 Морфологический анализ флуоресцентно-негативных и флуоресцентно-позитивных зон опухоли.....	131
4.4 Исследование перифокальной зоны по интенсивности флуоресценции .....	134
4.5 Оценка радикальности резекции опухоли при использовании флуоресцентной навигации.....	136
<b>ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	
5.1 Катамнез .....	138
5.2 Безрецидивный период.....	142
5.3 Клинические примеры .....	146
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	
	156

ВЫВОДЫ.....	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	171
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	173
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	216
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	221

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Перспективы для больных с глиальными опухолями головного мозга на сегодняшний день остаются неблагоприятными, вне зависимости от достижений и разработок различных методик лечения последнего времени (Улитин А.Ю., 1997; Зозуля Ю.А., 2007; Потапов А.А. с соавт., 2012; Мартынов Б.В., 2013; Олюшин В.Е., 2013; Stupp R. et al., 2005; Stummer W. et al., 2010; Wang X. et al. 2013; Patel V.N. et al., 2013; Ostrom Q.T. et al., 2015; Lu D. et al., 2018).

Так, медиана продолжительности жизни больных злокачественными глиальными опухолями находится в диапазоне 18–23 мес. для Grade III глиом, 12–15 мес. для Grade IV глиом (Улитин А.Ю., 1997; Зозуля Ю.А., 2007; Коновалов А.Н., 2012; Олюшин В.Е., 2012, 2014; Bernstein M., et al., 2000; Ohgaki H. et al., 2005; Stupp R. et al., 2005; Stupp R. et al., 2009; Ostrom Q.T. et al., 2015; Sawaya R. et al., 2016; Davis M.E., 2016; Di Carlo D.T. et al., 2017).

На данный момент остается актуальным вопрос поиска и совершенствования новейших методов качественной диагностики и лечения глиальных опухолей головного мозга, одним из которых по праву может считаться проведение интраоперационной флуоресцентной диагностики (ФД) с последующим проведением интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) (Олюшин В.Е., 2004; Сакович И.И., 2012; Ростовцев Д.М., 2014; Akimoto J. et al., 2016; Fahey J.M. et al., 2016; Tong X. et al., 2016; Dupont C., 2017; Tzerkovsky D.A. et al., 2017; Chernov M.F. et al., 2018; Osman H. et al., 2018; Singh K. et al., 2018; Yuan-Chung Tsai et al., 2018 и др.).

Активное внедрение интраоперационной фотодинамической терапии началось с H.Tappeiner и H. Jesionek, когда в 1903 г. был проведен первый сеанс ФДТ больному раком кожи. В нашей стране и за рубежом ФДТ давно используется при системных онкологических заболеваниях, в частности при злокачественных опухолях кожи, лёгких, желудочно-кишечного тракта. Так,

имеющиеся данные дают основание предполагать, что ФДТ наиболее эффективна для предотвращения локального распространения патологического процесса (Muller P.J. et al., 2006; Kostron H. et al., 2010). Достоверно установлено, что глиальные опухоли обладают способностью к локальной инвазии в мозговую ткань и инфильтративной пролиферации, тогда как отсевы за пределы центральной нервной системы для данных новообразований не характерны (Caroni P., 1988; Bernstein J.J. et al., 1990; Pedersen P.H. et al., 1993). Из-за этого длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни больных с глиомами зависит от скорости локальной экспансии опухолевого процесса (Олюшин В.Е., 2004; Зозуля Ю.А., 2007; Коновалов А.Н., 2012; Мартынов Б.В., 2012; Мацко В.Е., 2012; Ростовцев Д.М., 2016).

Фотодинамическая терапия – новый метод лечения астроцитарных опухолей головного мозга разной степени анаплазии, принцип которого заключается в избирательном накоплении фотосенсибилизаторов в ткани опухоли и при местном воздействии лазерного излучения определенной длины волны, способностью к образовыванию синглетного кислорода и других активных веществ, как исход гибель опухолевой клетки. Эффективность фотодинамического повреждения сенсибилизированной клетки зависит от внутриклеточной концентрации фотосенсибилизатора; его расположения в клетке и фотохимической активности; световой дозы лазерного воздействия и способа его наведения (Олюшин В.Е., 2004; Ростовцев Д.М., 2016; Stylli S.S. et al., 2011; Abrahamse H. et al., 2016; Fahey J.M. et al., 2016; Leroy H.A. et al., 2016; Mallidi S. et al., 2016; Tong X. et al., 2016; Chitgupi U. et al., 2017; Dupont C., 2017; Fisher C.J. et al., 2017; Hamblin M.R. et al., 2017).

Для цитодеструкции опухолевой клетки при ФДТ важную роль играют:

- нарушение локальной гемодинамики из-за повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани;
- цитокиновые эффекты, вызванные стимуляцией выработки фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов (Kessel D., 1998; Chen B., 2006; Zhang X. et al., 2009; Mroz P. et al., 2011).

На основе этой технологии разработана методика, использование которой в составе комплексной терапии позволяет улучшить результаты лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

До настоящего времени остаются малоизученными вопросы использования метода фотодинамической терапии в хирургии глиальных опухолей разной степени злокачественности, а также сравнительного анализа эффективности метода у пациентов с глиальными поражениями головного мозга (Nitta M. et al., 2017; Shafirstein G. et al., 2017; Toussaint M. et al., 2017; Tzerkovsky D.A. et al., 2017; Van Straten D. et al., 2017; Chernov M.F. et al., 2018; Shimizu K. et al., 2018; Osman H. et al., 2018; Singh K. et al., 2018; Tsai Y.C. et al., 2018).

Это делает необходимым проведение дальнейшего целенаправленного изучения данной проблемы, разработку методов и способов интраоперационной фотодиагностики и фотодинамической терапии при хирургии глиальных опухолей полушарий большого мозга, направленных на увеличение радикальности удаления опухоли, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов.

### Степень разработанности темы

При использовании флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в хирургии глиальных опухолей остается ряд нерешенных вопросов. Недостаточно освещены проблемы чувствительности и специфичности метода флуоресцентной диагностики с использованием разных флуоресцентов. Мало внимания уделено анализу ближайших и отдаленных результатов применения фотодинамической терапии. Спорным остаются вопросы интраоперационной дозы облучения, влияния проводимости ФДТ на выживаемость и величину безрецидивного периода. В отличие от работ других авторов, чьи исследования в основном базируются на препарате 5 АЛА, данное исследование основано на использовании принципиально нового препарата группы хлоринов Е6 2

поколения (Valdes P.A. et al., 2011; Zhao S.W. et al., 2013; Eljamel M.S. et al., 2015; Kaneko S. et al., 2015; Szmuda T. et al., 2015; Dupont C. et al., 2016; Nitta M. et al., 2017; Shafirstein G. et al., 2017; Toussaint M. et al., 2017; Van Straten D. et al., 2017; Chernov M.F. et al., 2018; Shimizu K. et al., 2018; Osman H. et al., 2018; Singh K. et al., 2018; Tsai Y.C. et al., 2018; Chohan M.O. et al., 2019). Работа проведена на достаточном большом количестве материала с использованием программ статистического анализа. Проанализированы результаты применения флуоресцентной диагностики с новым препаратом на видимом и гистологическом уровнях, выполнен сравнительный анализ с другими нейронавигационными методиками, определена чувствительность и специфичность метода. Выполнен и обобщён анализ результатов применения фотодинамической терапии, основываясь на данных ближайшего послеоперационного периодов и катамнеза.

### Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с астроцитарными опухолями больших полушарий головного мозга с помощью применения методов интраоперационной фотодиагностики и фотодинамической терапии и определения показаний использования данных методик в хирургии глиом.

### Задачи исследования

1. Определить возможности интраоперационного использования флуоресцентной диагностики с препаратом группы хлоринов Е6 в хирургии глиом головного мозга в зависимости от степени злокачественности опухоли.
2. Оценить эффективность флуоресцентной диагностики в зависимости от степени злокачественности опухоли на основе анализа морфологических результатов с использованием препарата Фотодитазин.

3. Определить безопасность и возможность интраоперационного применения ФДТ в хирургии злокачественных глиом с препаратом группы хлоринов Е6.

4. Оценить эффективность ФДТ с Фотодитазином по данным анализа ближайших и отдаленных результатов.

5. Оценить возможности использования интраоперационной флуоресцентной диагностики с последующим проведением интраоперационной фотодинамической терапии в хирургии глиальных опухолей.

#### Научная новизна

Выявлена достоверная корреляция интенсивности флуоресценции глиом головного мозга при использовании препарата хлорина Е6 2 поколения (Фотодитазин) со степенью злокачественности опухоли, интенсивностью накопления контраста на МРТ и метионина на ПЭТ.

Установлено развитие лечебного патоморфоза в клетках опухоли после проведенной ФДТ.

Получены данные, что применение интраоперационной фотодиагностики (флуоресцентной навигации) с препаратом Фотодитазин позволяет увеличить радикальность операции.

Доказано, что проведение интраоперационной фотодинамической терапии при удалении глиом головного мозга увеличивает продолжительность жизни и величину межрецидивного периода при комплексном лечении глиом головного мозга.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан метод комплексного лечения пациентов с глиальными новообразованиями головного мозга разной степени анаплазии, в состав которого входит: хирургическое удаление, интраоперационная флуоресцентная

диагностика и фотодинамическая терапия с препаратом Фотодитазин. Разработанный алгоритм и метод позволяют улучшить результаты лечения больных с глиальными опухолями головного мозга в структуре комплексного лечения больных супратенториальными глиальными опухолями (повышение радикальности резекции, увеличение средней продолжительности жизни, медианы выживаемости и безрецидивного периода).

С учетом полученных данных указанный метод может быть рекомендован в качестве интраоперационного этапа лечения у больных глиальными опухолями головного мозга разной степени злокачественности в дополнение к хирургическому лечению.

### Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на системном комплексном подходе, направленном на максимально полное изучение флуоресцентной хирургии и фотодинамической терапии глиальных опухолей разной степени злокачественности. Проводился анализ клинических проявлений, данных флуоресцентной диагностики, а также ближайших и отдаленных результатов лечения с применением методик, не входящих в стандарт терапии злокачественных глиом.

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе анализировалась доступная отечественная и зарубежная литература, разрабатывался дизайн исследования. На втором этапе проводился отбор пациентов и включение их в исследование, обработка архивных историй болезни.

На третьем этапе проводился сбор катамнестических сведений и анализ полученных данных с применением статистических методов.

## Основные положения, выносимые на защиту

1. Фотодиагностика и ФДТ являются эффективными методами лечения глиом полушарий большого мозга, позволяющими увеличить радикальность операции, увеличить безрецидивный период и медиану продолжительности жизни больных.
2. Степень накопления Фотодитазина и обусловленная им флуоресценция коррелируют со степенью злокачественности глиом и индексом накопления метионина на ПЭТ и контраста на МРТ головного мозга.
3. Методика интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с препаратом Фотодитазин проста и безопасна.

## Степень достоверности и апробация результатов работы

Официальная аprobация диссертации состоялась 07.11.18. на расширенном заседании проблемной комиссии «Комплексное лечение внутримозговых опухолей» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на IV Японско-Русском нейрохирургическом симпозиуме (Хиросима, Япония, октябрь 2014), заседаниях Европейской ассоциации нейрохирургов EANS (2014, 2016, 2017, 2018), Всероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, Россия, 2014, 2015, 2016, 2019), научно-практической конференции «Актуальные проблемы лазерной медицины» (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, май 2016), V Русско-Японском нейрохирургическом симпозиуме (Казань, Россия, июнь 2016), 655 заседании Санкт-Петербургской ассоциации нейрохирургов им. проф. И.С. Бабчина (Санкт-Петербург, Россия, июнь 2016), Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, Россия, июль 2016), Всероссийских конференциях с

международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (2017, 2018), I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов (Уфа, Россия, октябрь 2017), II международном форуме Российско-Китайское биомедицинское сотрудничество в рамках инициативы «Один пояс – один путь» (Санкт-Петербург, Россия, ноябрь 2017), заседании Мировой федерации нейрохирургических сообществ (World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Symposia 2018) (Куала-Лумпур, Малайзия, август 2018), Конгрессе неврологических хирургов (Congress of Neurological Surgeons (CNS) Annual Meeting 2018) (Хьюстон, США, октябрь 2018), XXII Российском онкологическом конгрессе (Москва, Россия, ноябрь 2018).

### Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практику отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1 «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в учебный процесс кафедры нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

### Личный вклад автора

Научное исследование осуществлено в период с 2013 по 2016 г. Произведен анализ хирургического лечения 195 пациентов с установленным диагнозом «gliальная опухоль головного мозга». Диссидентом самостоятельно определены цели и задачи исследования и изучены данные мировой литературы, осуществлен сбор и анализ материалов, получены результаты. Весь материал научного исследования получен, проанализирован и обобщен автором. Вклад соискателя в сбор материала исследования составил 100%, в статистическую обработку полученных данных – 90%, в обобщение и анализ результатов работы – 100%. Самостоятельно написан текст научной работы и автореферата.

## Публикации

По материалам диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, 1 статья – в зарубежном журнале, 22 тезисов.

## Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 224 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа содержит 34 таблицы, иллюстрирована 72 рисунками. Список литературы включает 385 работ, из них 41 – отечественных и 344 – зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Глиальные опухоли головного мозга

Глиомы – гетерогенная группа наиболее распространенных первичных опухолей головного мозга нейроэктодермального происхождения. Они составляют более 50% от всех опухолей ЦНС у взрослых, среди которых глиобластома, наиболее злокачественная форма глиом, наблюдается у 45–50%. Несмотря на то, что доля этих опухолей в структуре общей онкологической заболеваемости низкая, они определяют значительную смертность и заболеваемость (Улитин А.Ю., 1997; Олюшин В.Е. с соавт., 2002; Зозуля А.Ю., 2010; Коновалов А.Н. с соавт., 2012; Ostrom et al., 2013; Diwanji T.P. et al., 2017).

#### Эпидемиология глиальных опухолей

Первичные злокачественные новообразования головного мозга входят в 17 наиболее распространенных типов опухолей во всем мире, причем ежегодно диагностируется более чем 250 тыс. новых случаев, что составляет примерно 1,5–2% от всех новообразований человека. Приблизительно 77% из них являются глиальными опухолями (Louis D.N. et al., 2016; Ostrom Q.T. et al., 2015; Davis M.E., 2016; Di Carlo D.T. et al., 2017; Diwanji T.P. et al., 2017; Rasmussen B.K. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018).

Анализ опубликованных данных эпидемиологических исследований, проводимых в экономических развитых странах, демонстрирует повсеместный рост заболеваемости глиальными опухолями головного мозга (Улитин А.Ю., 1997; Зозуля А.Ю., 2010; Потапов А.А., 2012; Олюшин В.Е., 2014; Bauchet L. et al., 2010; Crocetti E. et al., 2012; Ostrom Q.T. et al., 2014; Davis M.E., 2016; Di Carlo D.T. et al., 2017; Diwanji T.P. et al., 2017; Rasmussen B.K. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018). При этом заболеваемость опухолями высокой

степени анаплазии в структуре глиальных опухолей ежегодно возрастает и напрямую зависит от возраста пациента, стремясь в сторону омоложения (Зозуля Ю.А. 2010; Олюшин В.Е. 2014; Gousias K. et al., 2009; Wohrer A. et. al., 2009; Lee C.H. et al., 2010; Ostrom Q.T. et al., 2014; Davis M.E. et al., 2016; Diwanji T.P. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018).

Частично это можно объяснить увеличением статистической обработки эпидемиологических данных, частично – более широким использованием диагностической нейровизуализации, а также ростом количества внутричерепных опухолей (Улитин А.Ю., 1997; Зозуля Ю.А. с соавт., 2010; Олюшин В.Е. с соавт., 2013; Gousias K. et al., 2009; Wohrer A. et. al. 2009; Ostrom et al., 2015; Di Carlo D.T. et al., 2017; Rasmussen B.K. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018).

Многие организации отслеживают заболеваемость глиомами, путем анализа материалов и данных, собранных в масштабе области или общенациональных регистратур онкологических заболеваний (Arora R.S. et al., 2009; Lee C.H. et al., 2010; Crocetti E. et al., 2012; Deltour I. et al., 2012; Ostrom Q.T. et al., 2015), или с помощью записи в системе здравоохранения (Wohrer A. et al., 2009; Dobes M. et al., 2011; Gigineishvili D. et al., 2013). Показатели заболеваемости глиомами головного мозга значительно варьируются в зависимости от гистологического типа, возраста, пола, расы и страны. Относительно возраста показатели заболеваемости для всех астроцитом (ICD-O-3 коды (International Classification of Diseases for Oncology) 9380–9480 морфологии) колеблются от 4,67 до 5,73 на 100 тыс. человек (Larjavaara S. et al., 2007; Gousias K. et al., 2009). В США каждый год диагностируется более чем 19 000 новых случаев астроцитом, в среднем заболеваемость составляет 6,24 на 100 000 населения (Ries L. et al., 2006; Ostrom Q.T. et al., 2014).

За период более 30 лет (с 1970 по 2001 г.) заболеваемость первичными новообразованиями головного мозга в Канаде составляет 11,1 на 100 тыс. населения (Pirouzmand F. et al., 2007).

Заболеваемость глиобластомой (ICD-O-3 коды 9440–9442 морфологии, ВОЗ тип IV), наиболее распространенным и самым злокачественным подтипов астроцитомы у взрослых, варьирует от 0,59 до 3,69 на 100 тыс. населения (Larjavaara S. et al., 2007; Arora R.S. et al., 2009; Wohrer A. et al., 2009; Gousias K. et al., 2009; Lee C.H. et al., 2010; Dobes M. et al., 2011; Crocetti E. et al., 2012; Deltour I. et al., 2012; Gogineishvili D. et al., 2013; Ostrom Q.T. et al., 2015).

Встречаемость анапластической астроцитомы и глиобластомы возрастает с возрастом, максимум приходится на возрастную группу от 75 до 84 лет. Олигодендроглиомы и олигоастроцитомы наиболее распространены в возрастной группе 35–44 лет (Dubrow R. et al., 2011). В целом глиальные опухоли чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, за исключением пилоцитарной астроцитомы, встречающейся в равной степени как у мужчин, так и у женщин (Lee C.H. et al., 2010; Dubrow R. et al., 2011; Ostrom Q.T. et al., 2013; Gogineishvili D. et al., 2013).

Статистический анализ эпидемиологических данных злокачественных опухолей головного мозга в России как ранее, так и в настоящее время характеризуется невысокой степенью надежности (Мерабишвили В.М., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., 2010).

Эпидемиологические исследования в России показывают неодинаковый уровень заболеваемости глиальными опухолями в разных регионах. По данным А.Ю. Улитина (1997), в Санкт-Петербурге за период 1992–1994 гг. распространенность первичных опухолей составляет от 7,2 до 13,9 на 100 тыс. населения. Подавляющее количество из них занимают нейроэктодермальные опухоли (45,6–56,4% у мужчин и 37,4% – у женщин). Глиобластома обнаруживается у 16,7% больных астроцитарными опухолями. Астроцитомы зафиксированы у 17,9% больных глиальными опухолями, причем злокачественные формы астроцитом превалируют над доброкачественными формами в 1,3–2 раза (Улитин А.Ю., 1997).

По данным Олюшина В.Е., смертность от опухолей головного мозга (ОГМ) в России составляет 11,8 на 100 тыс. населения в год, из которых 80–90% составляют глиомы (Олюшин В.Е с соавт., 2002).

### Характер роста глиальных опухолей

Глиальные опухоли характеризуются инфильтративным характером роста с инвазией опухолевых клеток по перивазальным пространствам, проводящим путем головного мозга, вдоль базальных пластинок мягких мозговых оболочек и их сосудов (Bernstein J.J. et al., 1990; Pedersen P.H. et al., 1993; Nieder C.A. et al., 2000). Астроцитарные опухолевые клетки обнаруживаются на расстоянии 2–3 см от локализации первичного очага (Caroni P. et al., 1988; Kelly P.J., Daumas-Dupont C., 1987; Wilson C.B. et al., 1992), зачастую они инвазируют на функционально значимые зоны мозга, срединные структуры и на второе полушарие (Зозуля Ю.А., 2007) (рисунок 1).

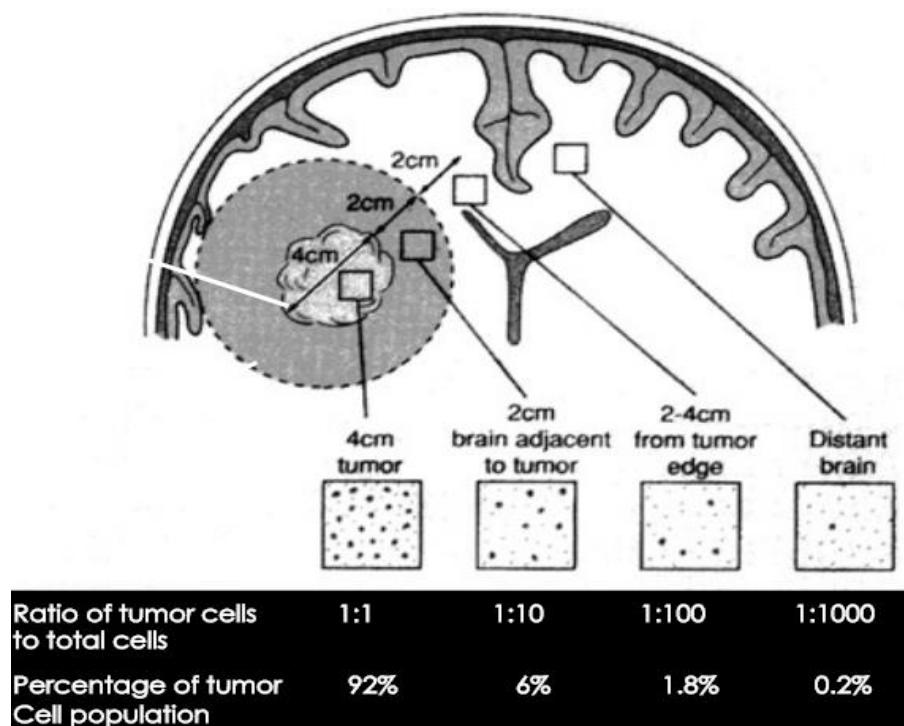


Рисунок 1. – Опухолевые клетки и нормальные клетки головного мозга в численном и процентном соотношениях на различном расстоянии от основной массы опухоли (Wilson C.B. Clin. Neurosurgery 1992)

Высокая склонность к инвазии – одна из основных причин, делающих невозможной выполнение полной хирургической резекции злокачественных астроцитом (Ortensi B. et al., 2013). Ещё одну причину определяют стволовые раковые клетки (CSCs). Ряд исследований показали, что рост злокачественных астроцитом стимулируется стволовыми раковыми клетками (Chen W. et al., 2010; Nguyen L.V. et al., 2012; Yan K. et al., 2013; Ortensi B. et al., 2013).

Злокачественные глиомы являются высоко-пролиферативными опухолями, и дают картину мультифокального роста (не формируя единую опухолевую массу, а скорее образуют множественные опухоли, диссеминированные по всей ткани), что вызывает мультисимптомность заболевания у пациентов.

### Прогностические факторы глиальных опухолей

Следующие факторы влияют на прогноз лечения астроцитарных опухолей:

- возраст;
- индекс Карновского;
- степень резекции и возможность полной резекции опухоли;
- пред- и послеоперационный размеры опухоли по данным МРТ головного мозга, а также локализация и распространение опухоли (инвазия опухолью мозолистого тела, основных ганглиев, таламуса или среднего мозга – признак более плохой выживаемости);
- уровень метаболитных биомаркеров на магнитно-резонансной спектроскопии (MRS)(холин, лактат, N-ацетиласпартат);
- индекс метилирования MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase);
- степень выраженности некрозов;
- наличие транскриптов обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) (выживаемость хуже при высоких уровнях экспрессии hTERT);
- статус мутации изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1);
- активность рецепторов к эстрогенам и прогестерону;
- индекс Ki-67 (маркер активности опухоли);

- уровень белковых биомаркеров (ALDH1A3 в глиомоподобных стволовых клетках, пролиферации белка CSF (N-мус онкопротеин, кальдесмон, атTRACTин), экспрессии рецептора белка тирозинфосфатазы, сывороточных белков (циркулирующих экзосом содержащих мРНК, микроРНК и ангиогенные белки));
- цитогенетические прогностические критерии (BRAF мутация; делеция EGFRvIII; потеря гетерозиготности (LOH) на хромосомах 1p, 19q, 17p и 10q; потеря генного пути подавления опухоли p16; потеря гена-супрессора p53; экспрессия MAGE-E1 (glioma-специфического антигена семейства MAGE); усиление Mdm2 (в 15% злокачественных глиом); удаление или мутация PTEN; наличие мутации RBI дикого типа и др. (рисунок 2) (Lacroix M. et al., 2001; Stummer W. et al., 2006; Yan K. et al., 2009; Bauchet L. et al., 2010; Baur M. et al., 2010; Das P.A. et al., 2011; Christians A. et al., 2011; Babu R. et al., 2013; Lalezari S. et al., 2013; Mineo J.F. et al., 2013; Chambless L.B. et al., 2015; Louis D.N. et al., 2016).

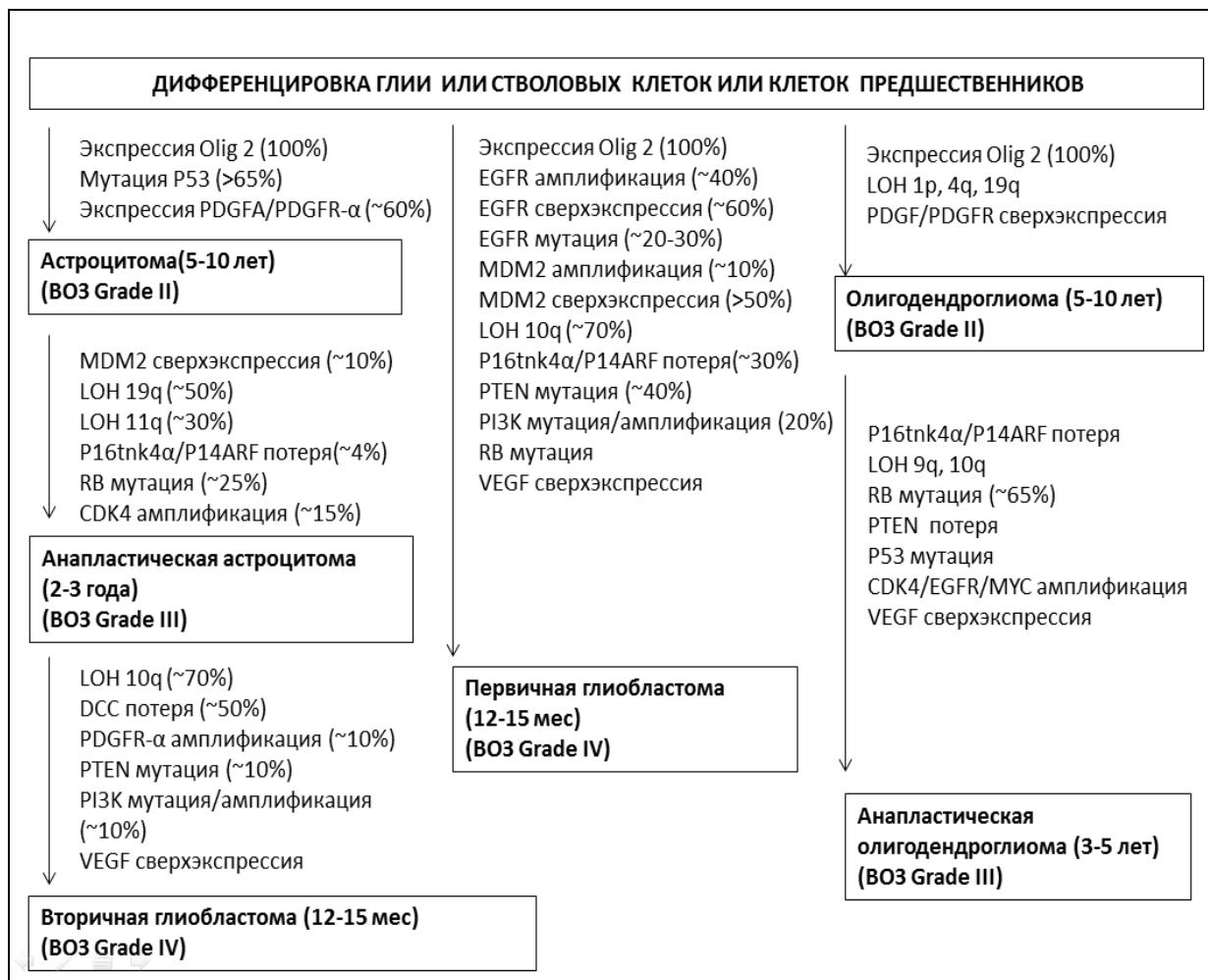


Рисунок 2. – Основные гистогенетические прогностические критерии для глиальных опухолей (Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M. et al., 2007; Patrick Y. Wen M.D., Kesari S., 2008)

## 1.2 Основные методы лечения

Тактика лечения глиальных опухолей головного мозга всегда была предметом обсуждения в нейрохирургии. На данный момент имеется множество различных методов лечения, описанных в мировой литературе. Однако на сегодняшний день ни один из этих методов не обеспечил прогресса в лечении данных пациентов.

Лечение злокачественных глиом в настоящее время – комбинированное и включает в себя микрохирургическую резекцию опухоли, лучевую терапию и

химиотерапию (Олюшин В.Е., 2005; Зозуля Ю.А. с соавт., 2007; Мартынов Б.В., 2012; Потапов А.А. с соавт., 2012; Ростовцев Д.М., 2016).

### Хирургическое лечение

Основной задачей хирургического лечения внутримозговых опухолей является максимально возможный объем циторедукции опухоли при минимально возможном повреждении мозга, с учетом функционально значимых зон, предупреждающим развитие тяжелых неврологических осложнений. Максимальное уменьшение массы опухоли увеличивает медиану выживаемости (Lacroix M. et al., 2001). W. Stummer с соавторами, анализируя результаты послеоперационных МРТ, показали, что больные с более радикальной операцией имели более высокую медиану выживаемости, чем с остаточным объемом опухоли после операции (17,9 месяцев против 12,9 месяцев) (Stummer W. et al., 2006).

Поэтому максимально возможно totальное удаление опухоли является первичной целью комплексного лечения, за счет чего обеспечиваются большая эффективность и преемственность дальнейших этапов лечения. Хирургический этап лечения впервые выявленных злокачественных глиом является облигатным из-за того, что все больные данной группы без хирургического вмешательства погибают в короткие сроки после развития клинических проявлений заболевания, несмотря на проведение химиотерапии и/или лучевой терапии (Зозуля Ю.А., 2007; Олюшин В.Е., 2014).

Хотя totальная резекция является основной задачей, она не всегда возможна из-за месторасположения опухоли вблизи важных нейронных центров и зон (Albert F.K. et al., 1994).

Продолженный рост глиальных опухолей происходит в 100% случаев, как правило, по периферии и в перифокальной зоне первичного очага, в пределах 2 см от места резекции первичной опухоли (Muller P.J., Wilson B.C., 2006).

### Химиотерапия

Химиотерапия у больных со злокачественными глиомами в составе комплексной терапии позволяет незначительно увеличить одно- и двухлетнюю выживаемость, особенно при высокой степени анаплазии опухоли (Зозуля Ю.А., 2007; Коновалов А.Н., 2012; Мартынов Б.В., 2012; Stupp R. et al., 2005).

В качестве лекарственных веществ при химиотерапии используют алкилирующие препараты нитрозомочевины: нидран (ACNU) внутривенно и внутриартериально; карmustин (BCNU) внутривенно и ломустин (CCNU) перорально и интравентрикулярно. Производные нитрозомочевины эффективны для терапии глиобластомы (BCNU), а для лечения анапластических астроцитом (CCNU) чаще применяют совместную терапию с прокарбазином и винкристином (схема PCV) (Takakura K., 1986; Kaup B. et al., 2001; Natsume A. et al., 2008; Jiglaire J. et al., 2014; Pastwa E. et al., 2014).

Карбопластин и циспластин относятся к водорастворимым алкилирующим агентам (соединения платины) и применяются как внутривенно, так и внутриартериально. Эти препараты применимы для лечения глиобластом, анапластических астроцитом при отсутствии эффекта от схемы PCV или после повторных операций при анапластических астроцитомах.

Винкристин и винбластин (алкалоиды барвинка) чаще используются при терапии астроцитом в сочетании с прокарбазином и CCNU (схема PCV).

В малых группах пациентов редко используются другие препараты, такие как таксаны, эпиподофиллотоксины, ингибиторы топоизомеразы-1, но их эффективность в терапии глиом остается дискутабельной.

Материалы исследований Европейской организации по изучению и лечению рака и Национального онкологического института Канады показали увеличение средней медианы выживания до 14,6 месяцев у больных глиобластомой, получавших параллельный курс темозоломида с послеоперационной лучевой терапией, в сравнении с пациентами, у которых использована только лучевая терапия, их средняя медиана выживания составила

12,1 месяца (Stupp R. et al., 2005). Данный метод введен как стандарт лечения анатомических форм астроцитом (Stupp R. et al., 2007).

### Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) является стандартной формой адьювантной терапии в лечении злокачественных форм астроцитом (Koshy M. et al., 2012; Darnovsky A.S. et al., 2012; Johnson D.R. et al., 2012).

Лучевая терапия обычно сочетается с химиотерапией после хирургического вмешательства в различных последовательных комбинациях. Нет убедительных доказательств того, что добавление лучевой терапии к химиотерапии увеличивает выживаемость при глиобластоме. Традиционно лучевая терапия после операции представляла собой облучение всего черепа, при котором облучение нормального мозга подвергалось неблагоприятным воздействиям, таким как когнитивные нарушения. Современная практика заключается в использовании «фокальной» или «ограниченной области» лучевой терапии, охватывающей 2–3 см вокруг опухоли, интерстициальной брахитерапии и фракционной лучевой терапии.

Фракционированная ЛТ чаще применяется с использованием высокоэнергетических фотонов, образованных магнитными ускорителями. Неблагоприятные эффекты полной дозы облучения за один сеанс снижаются при фракционной терапии в течение нескольких недель. Проводится 25–30 фракций облучения в течение 5–6 недель. Облучения проводят 5 раз в неделю в дозе 1,8–2,0 Гр, при применении трех полей подведения. Общая суммарная доза облучения 60 Гр, для пациентов с анатомическими астроцитомами, глиобластомами, анатомическими олигодендроглиомами, смешанными глиомами, после максимально возможной циторедукции опухоли и компенсированном функциональном состоянии (на 12–15 день после хирургического лечения).

Разовая очаговая доза при Grade IV астроцитомах составляет до 2 Гр, суммарная очаговая доза до 60 Гр (ложе удаленного новообразования), а при

Grade III – 54 Грея. (Curran W.J. et al., 1999; Curran W.J. et al., 1999; Prados M.D. et al., 2001; Sayin M.Y. et al., 2007; Buatti J. et al., 2008; Hingorani M. et al., 2012; Usman S. et al., 2015).

### Брахитерапия

Брахитерапия глиом заключается в размещении изотопов излучения непосредственно внутри и вокруг опухоли. Данный метод значительно повышает доставку более эффективной дозы облучения к глиоме. Тем не менее, радиация может проникать в окружающий здоровый мозг и может накапливаться в других органах посредством системного кровообращения. Положительный эффект наблюдается, чаще всего, у больных с высоким индексом Карновского и небольшими единичными новообразованиями. Часть проведенных исследований показали положительные результаты в медианной выживаемости этих пациентов (Wen P.Y. et al., 1994; Sneed P.K. et al., 1998; Milickovic N., 2017; Zheng J., 2018; Shao G. et al., 2018), другие наблюдения не смогли подтвердить статистическое преимущество выживания при использовании брахитерапии (Buatti J. et al., 2008).

### Иммунокорригирующая терапия

Иммунокорригирующая терапия не повышает медианную продолжительность жизни больных с глиомами, но использование таких препаратов (левамизол, Т-активин, тимоген, неовир, глютаксим) улучшает состояние больных при проведении им ХТ (Зозуля Ю.А., 2007; Ростовцев Д.М., 2016). Кроме модуляции иммунной системы, используют вещества, воздействующие на клеточный метаболизм, пролиферацию (EGFR) и неоангиогенез в новообразовании (VEGFR) (Atkins R.J. et al., 2015).

### Специфическая противоопухолевая иммунотерапия

Этот метод заключается в использовании аутологичных антигенов опухоли пациента и профессиональных антиген-презентирующих дендритных клеток, добытых *in vitro* из моноцитов больного. Данный метод повышает медиану продолжительности жизни пациентов со злокачественными астроцитомами после реопераций по поводу продолженного роста новообразования (Олюшин В.Е., 2004; Ростовцев Д.М., 2016).

Тактика лечения для глиом в зависимости от степени злокачественности глиомы

#### Grade I глиомы (пилоцитарные астроцитомы)

Эти опухоли обычно являются низкоинвазивными, считаются доброкачественными и потенциально излечимыми хирургическим путем. Когда тотальное хирургическое удаление опухоли невозможно, обычно применяют лучевую терапию или применяют выжидательную тактику.

#### Grade II глиомы

Для Grade II глиом (низкозлокачественные инфильтративные астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы) рекомендована максимально безопасная резекция опухоли. Неблагоприятные прогностические факторы включают: возраст  $> 40$  лет, гистологический тип глиомы, размер опухоли более 6 см, пересечение опухолью средней линии и наличие неврологического дефицита перед операцией. Пациенты, имеющие до двух из этих факторов, относятся к группе низкого риска, в то время как пациенты с тремя и более факторами – к группе высокого риска (National Comprehensive Cancer Network; Central Nervous System Cancers, 2013).

Пациенты с низким риском должны наблюдаться также, как и пациенты в возрасте 40 и менее лет; пациентам с высоким риском проводят фракционированную лучевую терапию внешнего облучения (EBRT) или

адъювантную химиотерапию (National Comprehensive Cancer Network; Central Nervous System Cancers, 2013).

Стандартная доза облучения для низкозлокачественных астроцитом составляет 45–54 Гр, фракциями в дозе 1,8 до 2,0 Гр (National Comprehensive Cancer Network; Central Nervous System Cancers, 2013).

Адъювантная химиотерапия включает препарат темозоломид 150–200 мг/м<sup>2</sup>/сут (per os) в 1–5 дни курса, из 28 дневного курса, в течение 6–8 курсов (Stupp R. et al., 2005; Nicholson H.S. et al., 2007).

Рецидивирующие астроцитомы или прогрессирующие низкозлокачественные астроцитомы (ранее не леченые): темозоломид 75 мг/м<sup>2</sup> (per os) ежедневно в дни 1–21 или 150–200 мг/м<sup>2</sup> (per os) в 1–5 дни курса из 28-дневного курса, до прогрессирования заболевания (Nicholson H.S. et al., 2007; Pouratian N. et al., 2007).

Послеоперационная лучевая терапия рекомендована при частичном удалении опухоли или её рецидивировании.

Химиотерапия часто применяется при низкозлокачественных олигодендроглиомах, особенно при опухолях с делецией 1p19q, которая является маркером восприимчивости опухоли к химиотерапии (Weller M. et al., 2010; Prabhu V.C. et al., 2010; Deekonda P. et al., 2011).

### Grade III (анапластическая астроцитома или олигоастроцитома)

Стандартом лечения является хирургическая резекция с последующей лучевой терапией (60 Гр в 30–35 фракциях) и химиотерапией темозоломидом 75 мг/м<sup>2</sup>/сут. (per os) в дни 1–42, обычно за 1–1,5 часа до облучения (Stupp R. et al., 2010; Clarke J. et al., 2010; Quick A. et al., 2010; Herbert C. et al., 2011).

Постлучевая терапия: продолжение химиотерапии темозоломидом в более высоких дозах: 150–200 мг/м<sup>2</sup>/день (per os) в дни 1–5, каждые 28 дней или по схеме PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин): ломустин (CCNU) 90–130 мг/м<sup>2</sup> (per os) в день 1, плюс прокарбазин 60–75 мг/м<sup>2</sup> (per os), в дни 8–21, плюс винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> IV (не превышая 2 мг/дозу) в дни 8 и 29; каждые 6 недель

до четырех циклов с отсроченной лучевой терапией. (Bauman G.S. et al., 2010; Khasraw M. et al., 2010; Stupp R. et al., 2010; Heiland D.H. et al., 2015).

#### Grade IV (glioblastoma)

Стандартом лечения Grade IV глиом является хирургическая резекция с последующим лучевой терапией (60 Гр в 30–35 фракциях) и химиотерапией темозоломидом 75 мг/м<sup>2</sup>/сут. (per os) в дни 1–42, обычно за 1–1,5 часа до облучения (Stupp R. et al., 2010; Clarke J. et al., 2010; Herbert C. et al., 2011; Quick A. et al., 2010; Bokstein F. et al., 2015).

Последующая терапия: продолжение приема темозоломида в более высоких дозах: 150–200 мг/м<sup>2</sup>/сут. (per os), в дни 1–5, каждые 28 дней (Ryu S. et al., 2014).

### 1.3 Выживаемость пациентов с глиальными опухолями

Несмотря на большое количество различных методов лечения, предложенных в последние десятилетия, медианная выживаемость больных с злокачественными формами глиальных опухолей (ВОЗ grade IV) после их удаления, ЛТ и различных форм ХТ, не превышает 12–15 месяцев. (Bernstein M. et al., 2000; Stupp R. et al., 2005; Stupp R. et al., 2009; Smoll R. et al., 2013; Wang X. et al., 2013; Patel V.N. et al., 2013; Sawaya R. et al., 2016).

Так, продолжительность жизни большинства прооперированных пациентов с глиомами высокой степени анаплазии не превысила в среднем 12 месяцев, и лишь 3,5% из них смогли преодолеть 5-летний рубеж (Bernstein M. et al., 2000). Выживаемость значительно варьирует в зависимости от гистологической характеристики опухоли (Ostrom Q.T. et al., 2014).

У пилоцитарной астроцитомы (класс I) самый высокий уровень 5-летней выживаемости (Sant M. et al., 2012, Ostrom Q.T. et al., 2013). Прогноз для больных со злокачественными глиомами по сей день крайне неблагоприятный. Средняя выживаемость пациентов с астроцитомами (Grade III–IV степени

анаплазии) после частичной резекции опухоли составляет 8–10 месяцев, при радикальной резекции – 12–15 месяцев.

Более высокие показатели выживаемости после операции, в частности, с анапластическими астроцитомами Grade III–IV, показаны в исследовании L.A. Ries – 18,6 мес., у реоперированных пациентов (дважды и более) – 36,5 мес. (Ries L.A. et al., 2006).

Так, глиобластомы имеют самый низкий уровень 5-летней выживаемости – 0,05–4,7% в разных странах и регионах (Ohgaki H. et al., 2005; Stupp R. et al., 2009; Smolla N.R. et al., 2013; Wang X. et al., 2013; Patel V.N. et al., 2013; Ostrom Q.T. et al., 2015; Sawaya R. et al., 2016).

Для глиом с олигодендроглиальным компонентом характерна большая продолжительность выживания, в противоположность глиомам с выраженным астроцитарным компонентом (Crocetti E. et al., 2012; Sant M. et al., 2012; Jung F. et al., 2012). В ходе исследований результатов лечения определенных групп низкодифференцированных астроцитом показано, что ранняя хирургическая резекция улучшала прогноз выживаемости в отличие от тактики ограниченной взятием биопсии или выжидательной тактики лечения (Jakola A.S. et al., 2012). После ЛТ медиана выживаемости не превышала 12 мес., при сочетании ЛТ и химиотерапии – 15 мес. (Мацко Д.Е., 2003; Зозуля Ю.А. с соавт., 2007; Потапов А.А. с соавт., 2012; Ростовцев Д.М., 2016). Добавление химиотерапевтического агента темозоломида улучшило среднюю выживаемость у пациентов с глиобластомой только на 2,5 мес. (Chen B. et al., 2012; Dubrow R. et al., 2013).

Прогресс микрохирургических и навигационных технологий, комплексное использование методов адьювантной терапии и других видов медикаментозного воздействия на опухолевую ткань привели к частичному успеху при лечении больных с глиомами головного мозга и улучшению качества их жизни. Злокачественные глиомы показывают высокую пролиферативную активность, склонность к некрозам, генетическую нестабильность и химиорезистентность. Из-за этих характеристик они дают плохой лечебный ответ и имеют негативный прогноз со средней выживаемостью менее 1 года (Зозуля Ю.А., 2007).

Для решения проблемы лечения глиом продолжается поиск и разработка дополнительных методов контроля над онкогенезом, в том числе основанных на молекулярно-генетических аспектах, таких как ФДТ с использованием современных фотосенсибилизаторов; иммунотерапия; локальная доставка онкологически активных агентов к мишени, включая, так называемые методы «терапии спасения» (Salvage Therapy) и др. (Гельфонд М.Л., 2005; Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., 2007).

#### 1.4 Фотодиагностика (ФД) глиальных опухолей

Степень радикальности резекции опухоли – это один из главных факторов прогноза лечения глиальных опухолей головного мозга, кроме возраста, локализации, функционального статуса больного, степени анаплазии (Олюшин В.Е., 2003; Зозуля Ю.А., 2007; Потапов А.А., 2012; Stummer W. et al., 1998; Stummer W. et al., 2006; Kaneko S., 2011; Jakola A.S. et al., 2012). Использование интраоперационной фотодиагностики – один из методов, позволяющих увеличить радикальность операции.

##### 1.4.1 Способы флуоресцентной диагностики

В литературе описаны три способа маркировки опухолевых клеток: пассивная, метаболическая и молекулярная. Пассивная маркировка возникает при повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера в области опухоли, что позволяет экзогенным веществам накапливаться и удерживаться в глиальной опухолевой ткани (например, флуоресцеин, хлорины или индоциан зеленый). Метаболические флуоресцентные вещества (например, 5 аминолевулиновая кислота (5-АЛК)) интернализируются и метаболизируются внутриклеточно. Молекулярная маркировка (молекулярный таргетинг) относится к связыванию веществ с конкретными молекулами на клеточной поверхности опухолевой клетки. Популярной мишенью является рецептор

эпидермального фактора роста (EGFR) и вазоэндотелиального ростового фактора (VEGF) (Joeky T.S. et al., 2017).

Молекулярно-ориентированные флуорофоры классифицируются на основе флуоресцента, целевой молекулы и других компонентов. Большинство целевых молекул делятся на три категории (Belykh E. et. al. 2016):

1. Антитела.

2. Рекомбинантные антитела, имитирующие связь:

а) аффилированные тела: небольшие (6,5 кДа) монодоменные инженерные белки, которые связывают целевые белки, имитирующие антитела;

б) наночастицы: один из вариабельных доменов антитела, способный к специальному связыванию.

3. Аптамеры: короткие одиночные нити нуклеиновых кислот, которые способны к специальному связыванию.

Для визуализации флуоресценции опухоли используются различные технологии, в том числе (Senders J.T. et al., 2017):

- флуоресцентная микроскопия *in vivo*; *ex vivo*;
- точечные спектрометрические инструменты для визуализации;
- модифицированные хирургические микроскопы или автономные системы лабораторного класса;
- микроскопы со встроенными флуоресцентными модулями;
- комбинированные системы, интегрирующие флуоресценцию с пространственной визуализацией.

В качестве флуоресцентных веществ, используемых для контролируемой резекции глиальных опухолей, чаще используют 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК), флуоресцеин, индоцианиновый зеленый, хлорины, гиперицин; реже – 5-аминофлуоресцеин, эндогенные флуорофоры и различные флуоресцентные агенты на доклинических этапах исследования.

#### 1.4.2 Краткий исторический очерк использования флуоресцентной диагностики

Начало флуоресцентной диагностики связано с исследованием немецкого студента-медика О. Raab. Он сделал доклад на собрании немецких естествоиспытателей и врачей в 1899 году, затем опубликовал материалы собственных экспериментов в области токсикологии света (Raab O., 1990).

Одним из первых, описавших флуоресцентный эффект в онкологии, был A. Policard, который в 1924 году показал флуоресценцию под ультрафиолетом в оранжево-красной области спектра некоторых злокачественных новообразований человека (Policard A., 1924).

Американский хирург Джордж Э. Мур ввел использование флуоресценции в хирургии злокачественных новообразований головного мозга. Он был одним из первых, кто смог обобщить и опубликовать результаты своего собственного исследования с использованием флуоресцеина натрия (желто-зеленая флуоресценция) без применения модифицированного хирургического микроскопа (Moore G.E., 1947). Год спустя он описал диагностическую ценность флуоресцента для интраоперационной диагностики новообразований головного мозга под ультрафиолетовым светом в статье «Клиническое использование флуоресцента в нейрохирургии» в журнале нейрохирургии (Moore G.E., 1948).

Применение флуоресцеина натрия было продолжено T. Kurze в 1957 году. Использование первых флуоресцирующих субстанций началось раньше, чем использование нейрохирургами операционных микроскопов. Однако технология флуоресцентных красителей не получила широкого распространения из-за высокой интенсивности фоновой флуоресценции от нормальной ткани головного мозга и недостатков технологий обнаружения свечения (Kriss T.C. et al., 1998). Использование флуоресцеина в цереброваскулярной хирургии и хирургии опухолей головы подробно изучалось и W. Feindel в 1960-х годах (Feindel W. et al., 1967).

R. Lipson показал, что злокачественные новообразования можно визуализировать за счет характерного флуоресцентного излучения избирательно накопленных порфиринов при внутривенной инъекции смеси производных гематопорфирина (Lipson R., 1961).

В отечественной нейрохирургии применялись разные флуоресценты. Первое упоминание об использовании флуоресцентов в отечественной литературе относится к 1966 году, когда А.Н. Шандурина опубликовала материалы начального опыта прижизненного окрашивания опухолей головного мозга в книге «Актуальные вопросы практической нейрохирургии» (Шандурина А.Н., 1966).

В дальнейшем Д.М. Абдурасулов с соавторами сообщили в 1968 году об экспериментальном витальном окрашивании мозговых новообразований (Абдурасулов Д.М., 1968).

В 1971 г. Ф.А. Сербиненко с соавт. разработали и описали метод окрашивания опухолей мозга с использованием суперселективной катетеризации церебральных сосудов. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Вопросы нейрохирургии» (Сербиненко Ф.А., 1971). А в 1974 г. И.А. Качков сообщил о предоперационном окрашивании опухолей больших полушарий головного мозга (Качков И.А., 1974).

В 1978 г. Б.А. Самотокин с соавт. использовали для окрашивания внутримозговых новообразований краситель кислотно ярко-голубой-3 (Самотокин Б.А. с соавт., 1978).

Дальнейшие работы, использующие флуоресцин натрий для хирургии злокачественных глиом и метастатических опухолей головного мозга, были продолжены в Японии (Kuriowa T. et al., 1998; Shinoda J. et al., 2003), Турции (Koc K. et al., 2008), Германии (Stummer W. et al., 1998, 2000; Kremer P. et al., 2009) и др.

После введения ФС способен аккумулироваться во всех тканях организма, но наибольшей накопительной способностью обладает опухолевая ткань (Boyle R.W., 1996). Показано, что селективность накопления ФС в новообразованиях

головного мозга по сравнению с нормальной тканью колеблется в широких пределах: от 3:1 до 50–60:1 (Muller P., 2006).

Флуоресцентно-контролируемую резекцию с использованием 5-АЛК в онкологии на значительном количестве больных одним из первых описал J. Kennedy с соавторами в 1996 г. (Kennedy J. et al., 1996). Обусловленный 5-АЛК эффект активно изучен как фотосенсибилизатор для ФД и ФДТ в лечении многих типов опухолей.

T. Kuroiwa и группа ученых из Японии в 1998 г. описали применение микроскопа с флуоресцентным модулем при лечении 10 пациентов с глиальными опухолями головного мозга высокой степени анаплазии, показав, что зоны свечения флуоресцента соответствовали данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Kuroiwa T. et al., 1998).

Интерес к флуоресцентно-контролируемой резекции опухолей увеличился после внедрения в онкологическую практику 5-аминолевулиновой кислоты, что определило дальнейшее её изучение и применение в хирургии глиом многими авторами (Eljamel M.S. et al., 2008; Zhao S.W. et al., 2013; Su X. et al., 2014; Senders J.T. et al., 2017 и др.).

#### 1.4.3 Препараты для флуоресцентной диагностики опухолей головного мозга

##### 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК)

5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), или протопорфирин IX (PpIX), была обширно изучена для применения в фотодинамической терапии и фотодиагностике и представляет собой вещество метаболического нацеливания и природный предшественник флуоресцентного протопорфирина в синтезе гема (Heyerdahl H. et al., 1997; Pogue B.W. et al., 2010). Спектр 5-АЛК находится между 375 и 440 нм и испускает свет между 640 и 710 нм.

В большинстве клинических исследований описывается применение 5-АЛК при резекции злокачественных глиом, и только несколько исследований

включали низкозлокачественные глиомы (LGG) (Stummer W. et al., 1998, 2000, 2006, 2011; Ewelt C. et al., 2011; Floeth F.W. et al., 2011; Sanai N. et al., 2011; Потапов А.А. с соавт., 2012; Valdes P.A. et al., 2015). Исследования, которые включали контрольные группы, выявили значительно более высокий показатель тотальности резекции опухоли при использовании фотосенсибилизатора 5-АЛК в хирургии глиомы (Stummer W. et al., 2011; Utsuki S. et al., 2011; Valdes P.A. et al., 2011; Acerbi F. et al., 2013, 2014; Slotty P.J. et al., 2013; Diez V.R. et al., 2014; Hickmann A.K. et al., 2015; Coburger J. et al., 2015; Barbagallo G.M. et al., 2016).

W. Stummer с соавторами показали, что радикальность резекции глиобластомы до использования ФД была на уровне 36%. При применении ФД радикальность возросла до 66%, а флуоресценция ткани имела 85% чувствительность и 100% специфичность, и зависила от степени злокачественности опухоли (Stummer W. et al., 1998, 2000, 2006, 2011). В случаях полной резекции флуоресцирующей ткани медиана выживаемости составила 101 неделю (23,5 месяца). В случаях, где флуоресцирующие ткани были оставлены, медиана выживания составила 51 неделю (11,9 месяцев). Кроме того, 6-месячная выживаемость без прогрессии составила 40,1–46,0% в группах ФДТ+ФД и 21,1–28,3% – в контрольных группах (Stummer W. et al., 2011).

Рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное W. Stummer с соавт., показало, что глиальная опухоль была totally резецирована у 90 (65%) из 139 пациентов, прооперированных с флуоресцентно-контролируемой резекцией с применением 5-АЛК, в сравнении с 47 (36%) из 131 пациента без ФС (Stummer W. et al., 2014).

У пациентов со злокачественными глиомами при использовании 5-АЛК, флуоресценция зафиксирована в 80–90% случаев (Miyatake S. et al., 2009). A S. Kaneko сообщил, что, чем выше степень анаплазии глиомы, тем выше тенденция к повышенному накоплению 5-АЛК в ткани (Kaneko S. et al., 2016).

Согласно данным P. Schucht, при использовании 5-АЛК частота субтотальной резекции глиобластом возрастает с 36 до 65% (Schucht P. et al., 2013). В других исследованиях выявлена корреляция между накоплением 5-АЛК

в опухоли и контрастированием новообразования на МРТ (Coburger J. et al., 2014; Liu J.T. et al., 2014), и накоплением аминокислот в ткани на ПЭТ (Ewelt C. et al., 2011; Floeth F.W. et al., 2011; Jaber M. et al., 2016).

Положительную оценку эффективности 5-АЛК флуоресцентно-контролируемой резекции глиом головного мозга в сравнении с гистоморфологическими результатами дали нескольких авторов (Чиссов В.И. с соавт., 1995; Горяйнов С.А. с соавт., 2014; Sanai N. et al., 2011; Decker M. et al., 2014; Eljamal S. et al., 2015; Kaneko S. et al., 2016; Jaber M. et al., 2016; Craig S.E. et al., 2016).

Ряд авторов дали оценку корреляционной зависимости между индексом накопления флуоресцента в ткани и индикаторами пролиферативной активности (Ki-67 (МІВ-1), CD 31, VEGF) (Valdes P.A. et al., 2011; Chung I.W. et al., 2013; Jaber M. et al., 2016; Kaneko S. et al., 2016). При этом корреляционная связь с Ki-67 оказалась наиболее высокой (Jaber M. et al., 2016; Kaneko S. et al., 2016).

M. Hefti с соавт. и P. Panciani с соавт. также изучали диагностическую ценность хирургической резекции с 5-АЛК флуоресценцией в сочетании с обычной управляемой нейронавигацией, основываясь на образцах биопсии ткани. Так, чувствительность составила при 5-АЛК контролируемой резекции – 91,1%, в сравнении с 57,8% при нейронавигации у P. Panciani и 87% против 66% у M. Hefti; специфичность составила соответственно 89,4% против 57,4% у P. Panciani и 85% против 68% у M. Hefti (Hefti M. et al., 2008; Panciani P. et al., 2012).

J.T. Liu и другие пришли к заключению, что резекция с ФС повышает степень радикальности резекции и улучшает качество жизни в сравнении с традиционной хирургией глиом (Liu J.T. et al., 2014).

Объем опухоли, удаленный при флуоресцентно-контролируемой резекции глиом высокой степени анаплазии, повышается на 10 и более мм от края опухоли в сравнении с данными предоперационной МРТ (Roberts D.W. et al., 2011; Eljamal et al., 2013; Coburger J. et al., 2014; Roder C. et al., 2014; Schatlo B. et al., 2015; Jaber M. et al., 2016; Kaneko S. et al., 2016; Quick-Weller J. et al., 2016).

При анализе границ распространения злокачественных астроцитом по результатам интраоперационной МРТ и флуоресцентной диагностики было выявлено, что границы флуоресценции опухоли превышают зону её контрастирования (Yamada S. et al., 2015).

При сравнении границ распространения злокачественных глиом с помощью флуоресцентной навигации и нейронавигационной системы границы флуоресценции опухоли оказывались больше, особенно при рецидивных и больших глиомах в 43% случаев (Della Puppa A. et al., 2013).

Некоторыми авторами описывается флуоресцирующий эффект при доброкачественных астроцитомах (Porensky P. et al., 2011; Valdes P. et al., 2011, 2015; Ewelt C. et al., 2011; Sanai N. et al., 2011).

C. Ewelt с соавторами сравнили результаты дооперационной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и участков флуоресценции астроцитом при 5-АЛК, по результатам биопсии у 30 пациентов с глиальными опухолями разной степени анаплазии и выявили несоответствие в 46,2% (6/13) для LGG и в 17,6% (3/17) – для HGG. Более высокочувствительным было применение 5-АЛК при HGG (Ewelt C. et al., 2011).

M. Jaber с соавт. также исследовали ценность 5-АЛК с LGG и HGG – всего 166 астроцитом (8 Grade I, 82 Grade II, 76 Grade III). Флуоресценция имела прямую корреляционную зависимость от степени анаплазии ( $p<0,001$ ) и индекса Ki-67 ( $p <0,001$ ) (Jaber M. et al., 2016).

V. Diez с соавт. сообщили, что тотальной резекции удалось достичь у 98% пациентов с флуоресцентно-контролируемой резекцией глиом в сравнении с 83,3%, при использовании только МРТ с контрастом. Они также показали, что аккумуляция ФС зависит от скорости пролиферативной активности клеток (Diez V. et al., 2011).

В большинстве представленных в данной области отечественных работ использовался препарат 5-АЛК в качестве флуоресцента в хирургии глиальных опухолей (Потапов А.А. с соавт., 2012; Мартынов Б.В., 2013; Гайтан А.С. с соавт., 2014).

Так, А.А. Потапов с соавт. в 2012 г. сообщили о 99 пациентах с глиальными опухолями, пролеченных в институте нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко с применением 5-АЛК хирургии. Чувствительность метода при этом составила 68–74% (Потапов А.А. с соавт., 2012). В более поздней публикации С.А. Горяйнова говорится о 114 больных, у которых применена методика флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии в хирургии астроцитом. Чувствительность метода была 78–88%, специфичность 60–82% (Горяйнов С.А., 2014).

Использование 5-АЛК в ходе резекции глиом разной степени анаплазии, с целью метаболической навигации у 53 пациентов описано и у Мартынова Б.В. с соавт. Тотальности резекции удалось достичь в 73–80%, чувствительность при этом составила 100%, специфичность – 89,5% (Мартынов Б.В. с соавт., 2012).

А. Гайтан с соавт. в 2014 г. описали результаты применения 5-АЛК у 40 больных с глиобластомой. Степень тотальности резекции, по их данным, четко коррелировала со степенью накопления флуоресцента в тканях новообразования и составила 25% при флуоресцентно негативных глиобластомах и 87% – при флуоресцентно позитивных. Тотальность резекции при этом не превысила 65% (Гайтан А.С. с соавт., 2014).

### Флуоресцеин натрий

В меньшем количестве работ описывается использование флуоресцеина в качестве флуоресцентного вещества в хирургии глиомы. Все исследования были наблюдательными, включая пациентов с HGG. Три исследования включали пациентов с LGG (Moore G.E. et al., 1948; Schebesch K.M. et al., 2013; Martirosyan N.L. et al., 2016). Флуоресцеин вводят внутривенно при индукции анестезии или во время вскрытия твердой мозговой оболочки. Он возбуждается на длине волны 460–500 нм и имеет спектр излучения 540–690 нм. Поскольку это находится в спектре видимого света, флюоресцеин используют с фильтром или без фильтра на хирургическом микроскопе. Флуоресцеин равномерно накапливается в тканях

глиомы и может наблюдаться невооруженным глазом в виде окрашивания опухоли в ярко-желтый оттенок (Moore G.E. et al., 1948; Kuroiwa T. et al., 1998).

Влияние флуоресцина на выживаемость оценено в нескольких исследованиях. Так, B. Chen с соавт. сообщили об увеличении безрецидивного интервала (7,4 против 5,4 месяца), а тотальность резекции достигла 80% (Chen B. et al., 2012).

Исследования, которые включали пациентов с LGG, не обнаружили опухоли. В одном исследовании сообщалось, что визуализация была очевидна меньше в LGG или рецидивирующих опухолях (которые ранее были подвергнуты резекции или облучению) из-за накопления рубцовой ткани (Moore G.E. et al., 1948; Koc K. et al., 2008; Liu et al., 2014; Martirosyan N.L. et al., 2016).

K. Koc с соавт. использовали фотодиагностику с флуоресцином в хирургии злокачественных глиом у 47 пациентов с глиобластомами и пришли к выводу, что ФД проста и безопасна, и увеличивает частоту полной резекции (83% против 55%). Однако медиана выживаемости не отличалась значительно между группой исследования и контрольной группой (43,9 недели у пациентов, получавших флуоресцин, и 41,8 недели у контрольной группы) (Koc K. et al., 2008).

Исследование характера свечения флуоресцента в разных частях злокачественных глиом у 105 пациентов выявило зависимость свечения от уровня эндотелиальной пролиферации, наличия некрозов. Работа показала, что использование флуоресценции в хирургии глиом точно отражает зоны и характер направления опухолевого роста. Также достигается увеличение радикальности резекции с 30,1% до 84,4%. Кроме этого, была продемонстрирована резекция опухоли с использованием флуоресцина в оперативной микроскопии без специального модуля детектирования флуоресценции (Shinoda J. et al., 2003).

В работе R.J. Diaz с соавт. сообщается об особенности флуоресцина накапливаться в пределах опухолевых тканей за счет изменения в структуре гематоэнцефалического барьера в пораженной зоне и изменения характера

межклеточного микроокружения глиальной опухоли. При этом чувствительность составила 82,2%, специфичность – 90,9% (Diaz R.J. et al., 2015).

### Индоциан зеленый

В пяти исследованиях сообщается об использовании индоциана зеленого (ICG) для хирургии глиальных опухолей (Hansen D.A. et al., 1993; Haglung M.M. et al., 1996; Martirosyan N.L. et al., 2011; Euyupoglu I.Y. et al., 2015). ICG имеет пиковую эмиссию при 820 нм. Это волны ближе к инфракрасному спектру излучения, что позволяет визуализировать более глубокие структуры, чем видимые длины волн. ICG работает в качестве вещества пассивного таргетинга и зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера. ICG вводят внутривенно перед резекцией для визуализации оставшейся опухолевой ткани (Belykh E. et al., 2016).

Исследования М.М. Haglung показали, что использование ICG улучшает оптическую визуализацию краев опухоли, при этом отобранные гистологические образцы продемонстрировали 93% специфичность и 89,5% чувствительность (Haglung M.M. et al., 1994). В клиническом применении малая доза ICG (1–2 мг/кг) в сочетании со специальным фильтром микроскопа обнаруживала после резекции оставшуюся опухолевую ткань. Обнаружение было статистически значимым по сравнению с LGG (Haglung M.M. et al., 1996).

D.A. Hansen с соавт. в своем исследовании выявили, что окрашивание тканей ICG совпадает с фактическими гистологическими краями опухоли в пределах 1 мм. После резекции окрашенной опухолевой ткани находили минимальные остаточные опухолевые клетки по краю резекционной полости (Hansen D.A. et al., 1993). Гистологическое подтверждение эффективности ICG описывает и N.L. Martirosyan с соавт. (2011).

### Хлорины

Хлорины, являясь производными порфирина (циклические тетрапирролы), также испускают флуоресценцию при поглощении соответствующего света возбуждения. Фактически, есть лишь несколько исследований *in vitro* и *in vivo*, описывающих использование флуоресценции хлоринов в хирургии глиом (Li L. et al., 2002; Matsumura H. et al., 2008; Tsurubuchi T. et al., 2009; Awasthi K. et al., 2015; Shimizu K. et al., 2018).

H. Matsumura с соавт. одними из первых показали, что основным принципом избирательности хлоринов к глиальным опухолям считается не метаболизм, а скорее их сродство к альбумину и возможной связи с переносчиками, такими как ABCG2, что приводит к их накоплению в лизосомах. Также ими показано, что использование в качестве фотосенсибилизаторов хлоринов позволяет оценить плотность опухолевых клеток в ткани злокачественной глиомы с точки зрения различий в интенсивности флуоресценции (Matsumura H. et al., 2008).

В исследовании T. Tsurubuchi проведен сравнительный анализ интенсивности флуоресценции в глиальной опухоли *in vivo* с 5-АЛА и хлорином E6 (талапорфин-натрия) с целью дифференцировки вазогенного отека и опухолевой ткани. Исследование талапорфина натрия *in vivo* показало высокую интенсивность флуоресценции и задержку в опухоли головного мозга, а также более четкую дифференцировку от вазогенного отека в сравнении с 5-АЛА (Tsurubuchi T. et al., 2009).

Данные K. Shimizu с соавт. также демонстрируют, что опухолевая ткань хорошо отличается по интенсивности флуоресценции при использовании хлоринов в сравнении с неизмененной тканью мозга (специфичность – 0,80; чувствительность – 0,71). Проведенный ими гистопатологический анализ подтвердил тенденцию увеличения интенсивности флуоресценции, при увеличении опухолевой клеточности (Shimizu K. et al., 2018).

К производным хлоринов относится и фотосенсибилизатор Фотодитазин, разработанный проф. Г.В. Пономаревым (г. Москва). Препарат Фотодитазин

представляет собой органическое соединение диметилглюкоминовой соли хлорина E6, полученной путем сложной многоэтапной переработки хлорофилла водоросли *Spirulina platensis* Gom Geitleri на основе запатентованной технологии. Электронный спектр поглощения для Фотодитазина наблюдается максимум при 662 нм. Фармакокинетика Фотодитазина была изучена в многочисленных опытах, он хорошо переносится без явлений токсичности, в том числе и нейротоксичности. Препарат Фотодитазин зарекомендовал себя впервые в офтальмологической практике, в дальнейшем его стали активно использовать в хирургии новообразований кожи, урологии и гинекологии, а также абдоминальной хирургии опухолей.

### Гиперицин

В двух работах оценивался гиперицин (пассивное вещество, нацеленное на опухоль) (Noell S. et al., 2011; Ritz R. et al., 2012). Гиперицин (возбуждение 415–495 нм; эмиссия 590–650 нм) вводили пациентам внутривенно при операциях с HGG. Образцы ткани, взятые из флуоресцентных и нефлуоресцентных областей, показали чувствительность и специфичность в распознавании нормального мозга и опухолевой ткани 91–94% и 90–100% соответственно (Noell S. et al., 2011). В исследовании на крысах им имплантировали клетки глиобластомы и внутривенно вводили гиперицин. Накопление гиперицина в головном мозге изучалось *ex vivo* под флуоресцентным микроскопом. Отношение концентрации флуоресцента в опухоли к нормальной мозговой ткани составила 19,8:1 после коррекции на автофлуоресценцию (Ritz R. et al., 2012).

### Другие флуорофоры

Другие флуорофоры для пассивной флуоресценции, такие как акридиново-оранжевый (окрашивание ДНК, РНК и лизосом), акрифлавин (окраска мембран и ДНК), крезил фиолетовый (окрашивание эндоплазматического ретикулума и цитоплазмы) и сульфоподадим 101 (окраска цитоплазмы глиальных клеток) применяются гораздо реже (Belykh E. et al., 2016).

Эндогенные флуорофоры (например, НАД (Ф) Н, ФАД, порфирины, меланин, эластин и коллаген) в мозге и опухолевой ткани могут излучать флуоресцентные сигналы после возбуждения (Senders J.T. et al., 2017). В двух исследованиях, включающих как пациентов с HGG, так и LGG, достигли чувствительности и специфичности в распознавании опухоли 94–100% и 76–93% соответственно (Liu J.T. et al., 2014; Belykh E. et al., 2016).

Многие известные опухолевые мишени, такие как EGFR (рецептор эпидермального ростового фактора), HER2 (рецептор эпидермального ростового фактора человека 2), CD105 (эндоглин), VEGFR (рецептор вазоэндотелиального ростового фактора) и фолатные рецепторы, были протестированы для визуализации флуоресценции в опухолях (Belykh E. et al., 2016).

C. Dupont с соавт. предложили для интраоперационной навигации глиальных опухолей использовать флуоресцент, базирующийся на связи с лигандами рецепторов эпидермального фактора роста. В ходе испытания на глиомах мышей модели U87-EGFR (эндотелиального ростового фактора) была показана высокая специфичность и чувствительность метода в сравнении с гистопатологическими исследованиями (Dupont C. et al., 2017).

Недавно было описано еще одно флуоресцентное вещество на основе 5-карбоксифлуоресцина, состоящее из небольшого пептида tLyP-1, нацеленного на нейропилиновые рецепторы. Нейропилиновые рецепторы являются ко-рецепторами сосудистого эндотелиального фактора роста и играют роль в опосредованном опухолью ангиогенезе. Они чрезмерно экспрессируются в большинстве глиом (Wu H.B. et al., 2015).

Сообщается, что новые селективные алкил-фосфохолиновые аналоговые флуорофоры имеют более высокую флуоресцентную активность в тканях опухоли мозга в отличие от нормальной ткани мозга, чем 5-АЛК ( $7,23 \pm 1,63$  и  $9,28 \pm 1,08$ , против  $4,81 \pm 0,92$  соответственно) (Swanson K.I. et al., 2015).

Много методов используется, чтобы отличить границу глиомы от нормального мозга, например, интраоперационная нейронавигация, ультрасонография или МРТ. Хотя эти методы могут различаться в

распознавании патологической границы глиальной опухоли, к сожалению, они не могут отличить функциональные области мозга.

Распознавание границ злокачественной глиомы при использовании ФД в хирургии злокачественных глиом превосходит по специфичности интраоперационную нейронавигацию, ультрасонографию или МРТ, так показали данные анализа морфологических исследований (Kaneko S., 2011).

## 1.5 Фотодинамическая терапия

### 1.5.1 Определение

В научной литературе можно найти различные варианты названия, по сути, одной и той же методики – фотодинамическая терапия (ФДТ), фототерапия, фотохимиотерапия, фоторадиационная терапия. Она состоит из двух клинических этапов. Первый – это введение флуоресцента, который избирательно накапливается тканью новообразования. Второй – облучение сенсибилизированной ткани светом видимого спектра определенной длины волны после некоторого временного интервала. Сочетание фотосенсибилизатора, энергии света и кислорода обуславливает фотохимическое разрушение неудаленных клеток новообразования. Степень деструкции клеток новообразования, индуцированных с помощью ФДТ в насыщенной кислородом ткани, определяется энергией света, абсорбированной опухолевой тканью, концентрацией флуоресцента в ткани и присущей ткани чувствительностью к фотодинамическому воздействию.

Для метода фотодинамической терапии характерны: высокая степень избирательного повреждения ткани опухоли; отсутствие токсичности для окружающих здоровых участков мозга в дозах, оказывающих фотодинамический эффект; безопасность и малоинвазивность наряду с возможностью его неоднократного повторения (Perria C. et al., 1988; Popovic E.A., Kaye A.H. 1995).

Взаимодействие энергии света (фотоны) и флуоресцента приводит к увеличению энергии триплетного кислорода до состояния синглетного свободного радикала. Свободные радикалы приводят к прямой деструкции митохондриальной оболочки и ДНК, ядерной ДНК и клеточных мембран, мембран лизосом с высвобождением высокоактивных биологических веществ. Деструкция митохондрий изменяет клеточное дыхание. Изменение ДНК ведет к апоптозу, а нарушение целостности мембран приводит к лизированию клетки (Henderson B.W., 1992; Kostorn H., 1996).

### 1.5.2 Краткая историческая справка фотодинамической терапии

Ещё в 3000–1000 до н.э. китайцы, египтяне и индийцы использовали для лечения заболевания кожи светотерапию. Л. Пастер и П. Берт в ходе исследований в 1861–1871 гг. обнаружили фототоксическую реакцию у микроорганизмов.

В конце 1950-х годов С. Шварц и Р.Л. Липсон описали красное свечение гематопорфирина в ткани опухоли, которое можно фиксировать во время хирургической операции.

Широкое использование фотодинамической терапии относится к 1970-м годам, которое началось с работ Т. Догерти с соавторами. В первых работах они достигли полной или частичной деструкции опухоли в 111 из 113 кожных и подкожных новообразований и метастазов у 25 больных после внутривенного введения HpD и облучения светом красного спектра. Данные работы спровоцировали активное изучение фотодинамических эффектов и использование фотодинамической терапии для лечения новообразований и других болезней.

Лечение злокачественных глиом с применением ФДТ впервые описал С. Perria в 1980 г. (Perria C. et al., 1980), после того как I. Diamond предложил в 1972 г. использовать ФДТ для лечения опухолей головного мозга (Diamond I. et al., 1972). В дальнейшем было выполнено значительное количество небольших

клинических исследований, чтобы оценить безопасность и эффективность этой методики.

Применяемые в этих методиках оптические сенсибилизаторы в большинстве случаев были порфиринами, основывающимися на производных гематопорфирина (HpD), сочетании простого и сложного эфиров, связывающих порфирины или его очищенные формы Photofrin и Photofrin II. Этот обзор был опубликован S.J. Madsen с соавт. (2006).

Методики проведения ФДТ были различны. Один из подходов был основан на помещении устройства источника лазерного излучения в форме прозрачного шарика в ложа удаленной опухоли (Muller P.J., Wilson B.S., 1996). Другой подход основывался на использовании цилиндрического излучателя (Origitano T.C. et al., 1993; Schmidt M.H. et al., 2004) или внедрения в ложа резекции постоянного катетера с раздуваемым баллоном на периферии (Madsen S.J. et al., 2001). Некоторые просто помещали источник излучения в центр ложа удаленного новообразования (Perria C. et al., 1980; Kostron H. et al., 1996; Rosenthal M.A. et al., 2001; Stylli S.S. et al., 2005).

Для глубоко залегающих или нерезецируемых опухолей применяли минимально агрессивный способ ФДТ – помещения в строму опухоли излучателя в форме цилиндрических волокон. Данная модель упоминается как промежуточная фотодинамическая терапия (iPDT). Её выполнение и эффективность были исследованы на моделях глиальных опухолей головного мозга (Cheng M.K. et al., 1984; Lilge L. et al., 1996; Hebeda K.M. et al., 1998). Также методика описана в клинических испытаниях с HpD и фотофрином (Photofrin) (Origitano T.C. et al., 1993; Kaneko S. et al., 1999; Schmidt M.H. et al., 2004). Некоторые из этих исследований демонстрируют, что ФДТ с фотофрином повышает медиану выживаемости (Muller P.J., Wilson B.S. 1996).

Применение производных гематопорфирина и протофорина вызывает фотосенсибилизацию кожи и вынуждает пациентов избегать прямого или рассеянного солнечного света в течение 2 месяцев (Muller P.J., Wilson B.S. 1996; Popovich E.A. et al., 1996). Другой побочный эффект – неопределенная

деструкция нормальной мозговой ткани, связанная с использованием ФДТ. Она возникает из-за утечки сенсибилизатора через ГЭБ в пределах опухоли и приводит к увеличению чувствительности перитуморальной ткани (Chen B. et al., 1996; Stummer W. et al., 1996; Goetz C. et al., 2002).

Во второй половине 1980-х гг. отечественными исследователями под руководством проф. А.Ф. Миронова (Московский университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова) был разработан отечественный сенсибилизатор фотогем (производное гематопорфирина). В период с 1992 по 1994 г. он прошел I и II фазы клинических испытаний и с 1996 г. был разрешен для широкого клинического использования. С 1994 г. были начаты клинические исследования ещё одного препарата – фотосенса, синтезированного коллективом авторов под руководством член-корр. РАН Г.Н. Ворожцова.

Исследованы в качестве противоопухолевых веществ и другие непорфириновые тетрапиррольные соединения. Особое внимание уделяется разработке молекул с более высокими спектрами поглощения. Некоторые из этих новых тетрапирролов классифицируются как хлорины (тетрапирролы с одной двойной связью в одном восстановленном пиррольном кольце). К ним относят производные бензопорфирина (BPD, вертепорфин), m-тетра (гидроксифенил) хлорин (mTHPC, Фоскан), 2-(1-гексил-илоксиэтил)-2-девинил пирофеофорбид (HPPH) и олово этилотиопурпурин (SnET2). Эти соединения обычно не растворимы в воде и требуют средства доставки вещества с помощью внутривенной инъекции (Sharma K.S. et al., 2012).

Одно из первых использований производных хлоринового ряда для ФДТ относится к производным феофорбига А. Некоторые из них были запатентованы в Японии в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для ФДТ в 1984 г.

Об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ сообщили в 1986 г. авторы из США. Опираясь на оценку свойств хлорина Е6, они сообщили о результатах поиска ФС, удовлетворяющего основным требованиям ФДТ, в частности значительной туморотропности и интенсивному поглощению в красной длинноволновой области спектра. Так, был получен моно-L-аспартил

хлорин Е6 (МАСЕ), который прошел дальнейшие успешные клинические испытания в Японии (Bommer J. et al., 1986).

Особый интерес хлорины вызвали не только благодаря способности быстро аккумулироваться в ткани опухоли, но высокой скорости эллиминации из организма.

В России исследования соединений хлоринового ряда (производных хлорофилла А) проводились в 1994–2001 гг. для создания на их основе лекарственных препаратов. Тогда же была разработана технология извлечения из растительного сырья соединений биологически активных хлоринов, которые содержат в качестве базового компонента хлорин Е6. Результатом явилось создание фотосенсибилизаторов 2-го поколения – Фотохлорина и Фотодитазина. Данные формы веществ представлены в виде 0,35% и 0,5% растворов для внутривенного введения. Фотохлорин и Фотодитазин вызывают деструкцию биологических веществ при возбуждении источником света в диапазоне волн длиной 654–680 нм, что является эффективной глубиной проникновения света. Это препараты с высоким квантовым выходом синглетных форм кислорода. Сохраняющаяся способность препаратов флуоресцировать обеспечивает люминесцентную диагностику участков опухоли в тканях. Фотохлорину и Фотодитазину свойственны хорошая водорастворимость и стойкость при хранении. При темновых условиях хранения при температуре 4–8°C препараты не меняют химических свойств на протяжении полутора лет.

Преклинические испытания доказали, что хлориновые фотосенсибилизаторы имеют интенсивную полосу поглощения в длинноволновой части спектра и показывают на порядок большую светотоксичность, в отличие от большинства ФС. Токсикологические показатели при введении хлориновых ФС в организм лучше, чем у порфиринов или сульфированных фталоцианинов, а скорости их эллиминации из организма несопоставимы: Фотосенс и Фотогем сохраняются в организме на срок более 3 месяцев по сравнению с двумя суток у водорастворимых хлориновых ФС.

Свойства Фотохлорина и Фотодитазина радикально меняют технологию ФДТ в онкологической практике, так как позволяют исключить этап продолжительного стационарного лечения, необходимого при применении фотофрина II, Фотогема или Фотосенса. Первое использование хлоринов для ФДТ в отечественной хирургии злокачественных глиом было начато в Российском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова под руководством Тиглиева Г.С., Олюшина В.Е., Улитина В.Е., Гельфонда М.Л. и Чесноковой Е.А. Результаты этого первого опыта были опубликованы в «Российском биотерапевтическом журнале» в 2004 г. (Тиглиев Г.С. с соавт., 2004).

### 1.5.3 Препараты для фотодинамической терапии опухолей головного мозга

На данный момент имеется множество ФС для ФДТ. Их классифицируют на порфирины, хлорины и красители (Allison R.R. et al., 2004). Главное отличие между ФС – это клеточные субстанции, на которые они нацелены. В отличие от ЛТ, где повреждение достигается путем нацеливания на клеточную ДНК, большинство ФС нацелены на иные клеточные структуры. Так, мTHPC располагается в ядерной оболочке (Foster T.H. et al., 2005), 5-АЛК располагается в митохондриях (Wilson J.D. et al., 2005), метиленовый синий – в лизосомах (Mellish K. et al., 2002), хлорины в митохондриях, лизосомах, ЭПР (Nanashima A. et al., 2015).

#### Порфирины

HpD и фотофрин являются первыми ФС, получившими широкое применение и по-прежнему часто используемыми во всем мире.

5-АЛК является индуцированным протопорфирином IX и имеет широкое распространение во всех странах (Krammer B. et al., 2008). 5-АЛК – это вещество

предшественник, применяемый для лечения множества злокачественных новообразований.

### Хлорины

К хлоринам относят несколько клинических препаратов:

- N-аспартил-хлорин Е6 и зарегистрированный в Японии НРе6 (Laserphyrin, Talaporfin, Talaporfin Sodium) (Nanashima A. et al., 2015);
- m-тетрагидроксифенилхлорин (темопорфин или фоскан) (Wagner A. et al., 2015);
- производное бензопорфирина (вертепорфин) (Chan W.M. et al., 2010), радахлорин (бремахлорин) (Biswas R. et al., 2014);
- производные пирофаерофорбита (НРРН) (Lobel J. et al., 2001) и олова II этиопурпуринна;
- Фотолон и Фотодитазин (патент РФ 2144538 от 20.01.1998) и др.

Из всех хлориновых производных, синтезируемых из природного хлорофилла и изученных в качестве сенсибилизатора, только производные хлорина Е6 нашли реальное применение в медицинской практике и широко используются в виде разрешенных препаратов для ФДТ опухолей разной степени анаплазии.

Хлорин Е6 производят из встречающегося в природе хлорофилла, он применяется в виде тринатриевой соли, именуемой Фотодитазин (Romanko Y.S. et al., 2004; Chin W.W. et al., 2006). Фотодитазин состоит из хлорина Е6 высокой степени очистки (более 97%) с содержанием примесей не более 2–2,5%.

Моноаспартильное производное хлорина (моно-L-аспартил хлорин Е6, НРе6, талопорфин натрий) широко используется в Японии (Nanashima A. et al., 2015). С целью активации хлоринов применяется красный спектр свечения с длиной волны 650 и 700 нм, в зависимости от структуры используемого сенсибилизатора.

В ходе исследований доказано, что хлорины Е6 обладают высоким фотосенсибилизирующим эффектом. Фотосенсибилизирующая эффективность

препарата зависит от коэффициента тропности или контрастности. По этим свойствам наиболее подходит к такому сенсибилизатору Фотодитазин. Можно сказать, что среди группы хлоринов Фотодитазин – самый тропный препарат к тканям опухоли.

Главные механизмы и закономерности фотохимического процесса при ФДТ с Фотодитазином на клеточном и тканевом уровнях исследованы на большом экспериментальном материале. Так, механизмы ФДТ с использованием Фотодитазина включают: деструкцию микроциркуляторного русла, ингибирование пролиферативной и функциональной активности неопластических клеток, индукцию апоптоза и развитие некроза в короткие сроки после лечения.

Обнаружено, что тканевыми и клеточными мишениями Фотодитазина как фотосенсибилизатора служат стенка сосудов, плазматическая мембрана неопластической ткани и интрацеллюлярные структуры и механизмы, отвечающие за пролиферацию и процессы биосинтеза. При оценке влияния дозы Фотодитазина и дозы энергии света максимальный антитуморозный эффект (торможение роста опухоли к 3-й неделе до 92,5%) получен при дозах препарата 2,5 – 5,0 мг/кг веса и дозе света 300 и 600 Дж/см<sup>2</sup> (Каплан М.А. с соавт., 2014).

### Бактериохлорины

Бактериохлорины – соединения, содержащие клинически важные сенсибилизаторы. К ним относят производное бактериофаерофорбива, именуемое как TOOKAD (Gross S. et al., 2003). Результаты его применения описаны в малых клинических исследованиях (Azzouzi A.R. et al., 2015). Еще одно производное бактериохлорина – LUZ11 (Saavedra R. et al., 2014), недавно прошедшее клиническую апробацию при лечении новообразований головы и шеи в Португалии. Активация бактериохлоринов проводится в ультраинфракрасном диапазоне света от 700 до 800 нм, что значительно эффективнее при пигментированных опухолях (Mroz P. et al., 2010).

Основные препараты для ФДТ представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Основные препараты для ФДТ (Agostinis P. et al., 2011; Josefson L.B., Boyle R.W. 2012; Lucky S.S. et al., 2015)

ФС	Торговое название	Структура	Страна применения	Применение в онкологии
1	2	3	4	5
HpD (porfimer sodium)	фотофрин фотогем	порфирин	весь мир	рак легких, пищевода, желудка, шеи, мочевого пузыря
HpD (porfimer sodium)	фотофрин фотогем	порфирин	весь мир	рак легких, пищевода, желудка, шеи, мочевого пузыря
5-АЛА	Levulan	предшественник порфирина	весь мир	базальноклеточная карцинома, опухоли головы и шеи, головного мозга, опухоли в гинекологии
5-АЛА-гексил	Hexvix, Cysview		США	опухоли мочевого пузыря
5-АЛА-метиловый	Metvix, Metvixia, Visonac		США, Евросоюз Новая Зеландия, Австралия	базальноклеточная карцинома, болезнь Боуэна
производные бензопорфирина/ ветрепорфин	Visudyne	хлорины	США, Евросоюз, Канада	гистоплазмоз, заболевания глаза
мета-тетра-(гидроксифенил) хлорин/темопорфин	Foscan		Евросоюз	опухоли головы и шеи, простаты, поджелудочной железы
моно-L-аспартил хлорин Е6 (таларапорфин, NPe6, LS11 или MACE)	Aptocine  Lasephyrin		Япония	солидные опухоли различного происхождения, опухоли легких
сульфонад алюминия фталоцианины (AlPcS4)	Фотосенс	фталоцианины	Россия	различные опухоли, заболевания глаза
фталоцианин кремния	Pc4		США	Т-кл. не ходжкинская лимфома, рак кожи

## Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5
фталоцианин цинка (ZnPc)	CGP55847		США	опухоли кожи, дыхательных путей, болезнь Боуэна
Лютеций тексафицин	Lutex	текса-фирины	США	злокачественная меланома, рак молочной железы
мотексафин лютеция гидрат	Antrin		США	рак простаты
пирофеофорбид А	Photochlor	фео-форбиды	США	рак пищевода, не мелкоклеточный рак легких
бактериофеофорбид палладия	Tookad (WST09)		Евросоюз	рецидив рака простаты
этиопурпурин олова(SnET2), ростапорфин, пурлитин	Photrex	пурпурин	США	метастазы рака молочной железы, базально-клеточная карцинома, саркома Капоши, рак простаты
9-ацетокси-2,7,12, 17-тетракис-(β-метокси-этил)-порфицен	ATMPn	порфицен	Германия	не меланомный рак кожи

## 1.5.4 Патогенетические аспекты фотодинамической терапии

Механизм фотодинамической терапии нацелен на деструкцию клеток опухоли (накопивших введенный фотосенсибилизатор и находящихся в ложе резецированной опухоли на глубине от 10 до 20 мм) с помощью лазерного излучения определенной длины волны. Фотосенсибилизатор, поступая в кровь, аккумулируется в патологической, метаболически активной опухолевой ткани и фиксируется на её поверхности, а также проникает внутриклеточно при помощи рецепторов и лигандов.

Оказанное воздействие на опухолевую ткань индуцирует ряд внутриклеточных и тканевых механизмов, в результате чего происходят опосредованный апоптоз и гибель опухолевых клеток.

Изначальными точками воздействия ФДТ в клетке являются митохондрии, лизосомы и эндоплазматический ретикулум, в органеллах которых имеются специфические фотосенситивные субстанции. Воздействие определенной длины волны приводит к активации данных субстанций и запускает сложный внутриклеточный каскад биохимических реакций.

Механизмы, индуцированные ФДТ, разделяются на I и II типы. Они являются совместным результатом физических явлений (взаимодействие молекул со светом), химического синтеза (производство реактивных форм кислорода) и биологических событий (деструкция опухоли). Механизм I типа заключается в абсорбции атома водорода или реакции переноса электронов между возбужденными состояниями светочувствительного лекарственного агента и биологического вещества. Как следствие, образуются свободные радикалы и ионы радикалов. Данные формы радикалов вызывают необратимую деструкцию ткани опухоли (Castano A.P. et al., 2004). II тип механизма – это передача энергии между возбужденным триплетным состоянием светочувствительного лекарственного агента и молекулярным кислородом, образующим возбужденное состояние кислорода, синглетный кислород. Данная реактивная форма молекулы вызывает повреждение различных клеточных субстанций, таких как деструкция геномной ДНК и распад плазматической мембранны, лизосом и митохондрий (Kübler A. et al., 2005; Wong K.K. et al., 2007; Ficheux H. 2009).

Деструкция митохондрий изменяет клеточное дыхание. Перестройка ДНК приводит к апоптозу, а распад мембранны приводит к лизированию клетки (Henderson B.W., 1992, Kostom H., 1996). Более оправдано использование ФДТ в устраниении опухолевых клеток в нервной системе. Наиболее активные метаболические клетки – опухолевые клетки, более сенситивны к ДНК-повреждающим воздействиям.

Также одним из механизмов фотолиза неопластических клеток при ФДТ является фотохимически индуцируемая деполимеризация микротрубочек (Berg K., Moan J., 1997), повреждение собственно сосудистой системы опухоли (Chi-

Wei L., 1991; Korbelik M., 1991; Nelson J.S., Liaw L.H., 1996). Кроме этого, ФДТ может индуцировать основное окисление поперечных соединений нитей ДНК или сестринской хроматиды (Hayle A.K. et al., 2003).

Через дополнительные механизмы врожденной иммунной системы запускается антиblastомный иммунитет в областях вне зоны проводимой ФДТ (Gollnick S.O. et al., 2003; Castano A.P. et al., 2006). Действие ФДТ в некоторых случаях стимулирует иммунную систему через несколько механизмов, когда ФДТ повреждает клетки через комбинацию цитостатических механизмов (Mroz P. et al., 2011)(табл. 2) и эндогенных внутриклеточных молекул, известных как Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) (повреждение, связанное с молекулярным паттерном) (Tesniere A. et al., 2008).

DAMPs, приводящие к повышению чувствительности иммунной системы к опухолевым клеткам, включают в себя калретикулин, фосфатидилсерин, аденоzinовый трифосфат, пероксиредоксин 1, HMGB1, BCL-2 и аннексин A1 (Hsieh Y.J. et al., 2003; Korbelik M. et al., 2005; Riddell J.R. et al., 2010; Garg A.D. et al., 2014).

Среди многих цитокинов, которые могут быть активированы ФДТ, интерлейкин-1 (IL-1) и IL-6, которые служат хемоаттрактантами для различных форм иммуноцитов, включая нейтрофилы, фагоциты и лимфоциты (Kaplanski G. et al., 2003). Проникновение нейтрофила происходит в течение 5 минут после ФДТ и увеличивает уровень IL-1 и IL-6 в дополнение к появлению Е-селектина в клетках зоны перифокального туморозного воспаления (Fingar V.H. et al., 1992). Некоторые авторы описывают важность нейтрофилов в посредничестве индуцированной ФДТ цитотоксичности (Cecic I. et al., 2006). Кроме того, активация колониестимулирующего фактора макрофага гранулоцита (GM-CSF) приводит к увеличению количества нейтрофилов в тканях, потенцирует эффективность ФДТ (de Vree W.J. et al., 1996). Cecic I. с соавт. также показали важность анафилатоксина С3а совместно с вызванным ФДТ нейтрофильным лейкоцитозом (Cecic I. et al., 2006). Происходит ингибирование веществ клеточного микроокружения: вазоэндотелиального ростового фактора,

циклооксигеназы 2-го типа, металлопротеиназ 2-го и 9-го типов, ингибитора апоптоза survivin, белка теплового шока HSP-90 и др. Кроме того, вызванный ФДТ выпуск других семейных белков теплового шока, таких как HSP-47, 60, и 90, приводит к повышению чувствительности антиген презентирующего комплекса к опухолевым клеткам (Verrico A.K. et al., 1997; Hanlon J.G. et al., 2001; Korbelik M. et al., 2005). В ходе такого ингибирования останавливаются патологический ангиогенез и опухолевая клеточная пролиферация. HSP70 связывается с антиген презентирующими клетками (APCs) и облегчает представление антигена, приводя к созреванию дендритных клеток и активации CD8 + цитостатических Т-лимфоцитов (Todryk S. et al., 1999).

Фиксированный на клетке фотосенсибилизатор при воздействии лазерного излучения активирует также неиммунные механизмы антибластомной резистентности, такие как:

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

Исходом данных реакций являются гипоксия, воспаление, оксидативный стресс, приводящий к апоптотическому, асептическому некрозу туморозной клетки. Вторичное снижение синтеза макроэргических соединений при вторичной опухолевой тканевой гипоксии вызвано редукцией цитохрома С3, снижением фосфатного потенциала АТФ/АДФ, уменьшением НАДН и НАД, что вызывает резкое снижение дыхательной способности митохондрий (Korbelik M. et al., 2000; Schmidt-Erfurth U. et al., 2000; Huang H.C. et al., 2016).

Активация лизосомальных ферментов опухолевой клетки вызывает внутриклеточный катаболизм белков и липидов, в результате чего образуется накопление недоокисленных продуктов обмена, таких как бета-оксимасляная

кислота, ацетоуксусная кислота. Происходит уменьшение антиоксидантных систем глиальной опухолевой клетки в основном за счет уровня активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Это приводит к активированию свободно-радикального окисления и деструкции цитоплазматических мембран опухолевой клетки, митохондрий, других лизосом, мембран цитоплазматического ретикулума, а также функционированию транспортных систем клетки.

Активирование внутриклеточных процессов запускает каспазный каскад активации комплемента с формированием апоптосомных внутриклеточных телец. Запущенный каскад приводит к растормаживанию внутриядерных эндонуклеаз, рестриктирующих ДНК опухолевой глиальной клетки, что является одним из последних этапов процесса апоптоза. Каспазы также через ряд биохимических реакций активируют белок p53, подавляющий рост опухолевых клеток в фазе G1. Точкой приложения ФДТ служат также эндотелий кровеносных сосудов и система макрофагальных клеток, после облучения которых происходит выработка медиаторов воспаления и цитокинов (лимфокины, тромбоксаны, простогландины и др.), обеспечивающих сосудистый компонент деструкции стромы опухоли (Kessel D., 1998; Chen B., 2006; Zhang X. et al., 2009) (таблица 2).

Таблица 2. – Механизмы некроза опухолевых клеток активируемые ФДТ (Mroz P. et al., 2011)

Противоопухолевые механизмы ФДТ		Процесс
1	2	3
Прямое повреждение клетки	митохондрия: -цитохром С -Bcl-2	апоптоз
	цитоплазма: NF <sub>κ</sub> B повреждение	

## Продолжение таблицы 2.

1	2	3
	эндоплазматический ретикулум: - Beclin 1 - mTOR активация	автофагия
	распад клеточной мембраны	некроз
Закрытие сосудов	местное истощение кислорода и питательных веществ	апоптоз некроз автофагия
Активация иммунной реакции	Т-хелперы, Т-киллеры	гранзимы вызывающие апоптоз

Эффекты, вызываемые ФДТ во врожденной иммунной системе, могут привести к свободному повышению чувствительности антиопухолевого иммунитета, даже после прекращения терапии. Также происходит активация механизмов специфического и неспецифического противоопухолевого иммунитета и путей активации комплемента (Gollnick S.O. et al., 2012).

Патогистохимические изменения, индуцируемые фотодинамической терапией

Внутриклеточное расположение фотосенсибилизатора в различных органоидах (митохондрии, лизосомы, эндоплазматический ретикулум, цитоплазматическая мембрана и т.д.) – играет важную роль в механизме некроза клеток. Другие факторы, такие как полная доза ФДТ (концентрация ФС × плотность потока света) и доза светового излучения, также имеют большую роль (Inoue H. et al., 2007; Abrahamse H. et al., 2017).

Так, спустя 24–72 часа после ФДТ в тканях происходят гомогенизация, утрата границ клеток, формирование клеток-призраков с пикнотическими ядрами, перинуклеарная вакуолизация и усыхание цитоплазмы, выраженная вакуолярная дегенерация. Отдельные клетки в опухолевых конкрециях, преимущественно расположенных на границах, демонстрируют морфологические изменения, характерные для апоптоза (т.е. конденсация

хроматина, пикнотические ядра, эозинофильная цитоплазма и увеличенное отношение ядер к цитоплазме). Образцы тканей, осмотренные с помощью электронной микроскопии, полученные через один день после ФДТ, демонстрируют ультраструктурные изменения в клетках. Эти изменения включают широкий диапазон дегенеративных изменений: ядерных и цитоплазматических признаков, указывающих на апоптоз. Например, маргинальность хроматина вдоль интактной ядерной мембраны, конденсация хроматина, набухшие митохондрии с фрагментацией митохондриальных гребней, увеличение числа цитоплазматических вакуолей и сохранение дегенерации (выделившиеся разрушенные остатки клеток) (Nie G. et al., 2012; Abrahamse H. et al., 2017).

### 1.5.5 Глубина воздействия фотодинамической терапии, доза-эффект

Фотодинамический эффект носит пороговый характер и зависит от концентрации ФС внутри опухолевой клетки. ФС в своем спектре действия имеют несколько пиков поглощения световой энергии. Чем больше длина волны, тем выше степень проникновения в ткань, последний пик поглощения является длиной волны, используемой для клинической ФДТ с данным ФС.

Так, синий свет (400–450 нм) проникает в ткань на 1 мм, оранжевый свет (590–620 нм) – на глубину около 1,5 мм, а красный свет (620–750 нм) проникает глубже всего – на расстояние около 3 мм (Jacquesson T. et al., 2013; Mallidi S. et al., 2016).

Суммарная плотность потока энергии света в ткани уменьшается экспоненциально по сопоставлению с расстоянием от источника света. Глубина проникновения обратно пропорциональна коэффициенту затухания. На данный коэффициент оказывает воздействие рассеивание света в ткани и поглощение его хромофорами ткани, например гемоглобином (Henderson B.W., 1992; Kostron H. 1996). Поглощение света ФС, необходимый этап при проведении ФДТ, также ограничивает проникновение света, что служит самоэкранированием. Многие

ФС распадаются, когда происходит адсорбция света и, как следствие, снижение концентрации препарата в ткани и уменьшение самоэкранирования. В большинстве тканей коэффициент затухания составляет от 1 до 4 мм (на 630 нм света), поэтому интегральная плотность потока световой энергии для источника составляет 37% его интенсивности на поверхности источника света (Dougherty T.J. 1985). L. Svaasand и N. Ellingsen в 1983 году зафиксировали глубину проникновения для света 630 нм, измеренную *in vitro* в ткани мозга от 1,2 до 1,6 мм; *in vitro* в ткани опухоли от 1,2 до 2,6 мм. (Svaasand L. et al., 1983). P. Muller и B. Wilson провели серию измерений глубины интраоперационного проникновения излучения у больных с мультиформной глиобластомой во время проведения сеанса ФДТ. Так, диапазон глубины проникновения в опухоль, в мозговую ткань, инфильтрированную опухолью, и в нормальный мозг *in vivo* составил 1,5–4,5 мм; 0,8–4,9 мм и 1,0–2,1 мм, соответственно. Средние значения были  $2,9 \pm 1,5$ ;  $2,4 \pm 1,2$ ;  $1,5 \pm 0,4$  мм (Muller P., Wilson B. 1986, 1987) (таблица 3).

Таблица 3. – Глубина некроза в зависимости от дозы и ФС, у различных авторов

Автор	Год	ФС	Доза (мг\кг)	Длина волны, мм	Доза облучения Дж\см <sup>2</sup>	Геометрия облучения	Модель	Глубина некроза, мм
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Perria C. et al.	1980	HpD	5	633	9	Плоская	опухоль мозга человека	15
Kaye A.H. et al.	1987	HpD	20-40	630	200-400	Плоская	C6 глиома крысы	от 4 до 7
Dereski M.O. et al.	1991	прото-фрин II	12,5	632	140	Плоская	мозг крысы <i>in vivo</i>	3,5
Tudge S.H. et al.	1999	HpD	1	630	800	Плоская	C6 глиома крысы	2,2

## Продолжение таблицы 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Madsen S.J. et al.	2001	5 АЛА	-	630	50	Сферическая	глиома <i>in vitro</i>	0,9-1,2
Olzowy B. et al.	2002	5 АЛА	100	635	200	Плоская	С6 глиома крысы	2,7

Проникновение света через ткань мозга ограничено, но достаточно, чтобы привести к значительному объемному воздействию на ткань при использовании различных диффузоров или посредством использования рассеивателя для облучения всей полости облучения. Эффективная глубина некроза опухоли в тканях при концентрации ФС выше порогового (необходимого для разрушения клетки) может в три раза превышать глубину проникновения света и составлять от 6 до 12 мм (Dougherty T.J. 1985).

Так, если глубина некроза составит 10 мм, то точечный источник света 630 нм приведет к разрушению примерно 3–4 г ткани, 2 см диффузный источник света разрушит 9–12 грамм, а облучение радиусом 3 см приведет к разрушению 80–90 г окружающей опухолевой ткани.

Одна из стратегий для обеспечения глубокой фототоксичности ткани состоит в том, чтобы проводить повторную ФДТ или равномерно распределенную ФДТ (медленное введение ФС и излучение низкой дозы) (Bisland S.K. et al., 2004). Повторная ФДТ (т.е. повторная ФДТ с предварительно фиксированным временным интервалом в течение одной сессии терапии) вызывала некроз на глубину в 3 раза больше, чем один сеанс ФДТ (Vijlder M. et al., 2012). F. Jiang с соавт. показали, что субцитотоксическая ФДТ (препарат Photofrin) препятствует инвазии клетки опухоли *in vitro* (Jiang F. et al., 2002).

Некоторые исследования указывают, что учет стратегии доставки ФС на место с соответствующими небольшими дозами облучения обеспечивает более эффективное проникновение излучения в глубину ткани (de Brujin H.S. et al., 2007; Mallidi S. et al., 2014).

Фотовыцветание или разрушение ФС (при проведении нескольких сеансов ФДТ) в поверхностном слое позволяет последующему свету не быть уменьшенным и достигнуть более глубоких тканей, создавая послойный эффект ФДТ (Pogue B.W. et al., 1999). Исследование I. Rizvi с соавт. показало, что высокие концентрации ФС не всегда приводят к желаемым эффектам ФДТ (Rizvi I. et al., 2013).

Другая стратегия, используемая для увеличения эффективности ФДТ, состоит в том, чтобы объединить два или больше ФС (Kessel D. et al., 2014). Например, Cincotta L. с соавт. продемонстрировали эффективное лечение путем комбинации бензопорфирина (BPD) и EtNBs-PDT в сравнении с ФДТ с одним только отдельным ФС. Эта комбинация ФС была выбрана потому, что каждый ФС предназначается для различных эффектов антитуморозного механизма (окисление против гипоксического, сосудистый против клеточного) (Cincotta L. et al., 1996).

Тип используемого источника света, концентрация ФС на месте лечения также играют важную роль в определении глубины некроза, вызванного ФДТ (Wilson B. et al., 1996). Исследование C.V. Grecco с соавт. показало, что использование разных источников лазерного излучения при одном и том же ФС, приводило к двойной разнице в глубине некротической зоны (Grecco C.V. et al., 2013).

Другим важным фактором, определяющим эффективность ФДТ, является время и интервал свечения ФС, из-за чего дозиметрия и план лечения могут стать сложными, так как повреждается сосудистая сеть, а не окружающие опухолевые ткани (Chen W. et al., 2006).

Выявление флуоресценции традиционно играло главную роль в дозиметрии ФДТ, оценивая флуоресценцию ФС и эффект фотовыцветания (Wilson B. et al., 1997; Celli J.P. et al., 2010). Однако глубина проникновения остается ограниченной, что мешает оценивать глубоко расположенные необлученные регионы.

В настоящее время в нескольких исследованиях изучается возможность применения оптических методов отображения для более глубокого воздействия на опухолевые ткани, такие как фотоакустическое отражение (Woodhams J.H. et al., 2007) или разбросанные оптические методы отражения (Sunar U. et al., 2010).

Различные дозиметрические методы (например, измерение синглетной кислородной люминесценции с изображением, измерение флуоресцентного фотовыцветания и полной энергии света, поглощенной лекарственным веществом на объем ткани в единицах) исследуются для оценки, вызванной ФДТ биологического эффекта и установления точной корреляции между параметрами ФДТ и эффектами лечения (Molckovsky A. et al., 2001; Niedre M.J. et al., 2003; Davis S.J. et al., 2003; Dysart M. et al., 2005; Berard V. et al., 2006; Bai L. et al., 2009).

B. Fei и коллеги использовали холиновую ПЭТ, чтобы контролировать ранний канцерогенный эффект от ФДТ. При применении ФДТ холиновое внедрение уменьшилось значительно в первые 24 и 48 ч после ФДТ, что доказывало безусловный положительный эффект ФДТ (Fei B. et al., 2010).

X. Tong с коллегами на динамической ПЭТ оценили степень гипоксии в опухолевой ткани до и после проведения ФДТ. Их выводы показали, что степень гипоксии определяется типом опухоли и развитостью сосудистой сети в ней (Tong X. et al., 2016). Чем выше фотодинамическая активность сенсибилизатора, тем выше степень цитотоксического эффекта (Manyak M.J., Russo A. 1988; Hisazumi H., Hirata A. 1990). Также исследования G. Nie и его коллег показали прямую зависимость фототоксического эффекта ФДТ от дозы фотосенсибилизатора в клетках глиомы (Nie G. et al., 2012).

### 1.5.6 Результаты мирового опыта применения фотодинамической терапии в лечении глиальных опухолей

Первые результаты использования ФДТ в хирургии злокачественных опухолей головного мозга впервые продемонстрировал С. Perria в 1981 году. По

его данным, выживаемость больных после операции с интраоперационной ФДТ без ХТ и ЛТ составила от 6 до 44 недель (медиана 6,8 месяцев) (Perria C. et al., 1981).

S.S. Stylli с соавт. получили среднюю выживаемость при использовании ФДТ с ФС HpD у больных с первичными анапластическими астроцитомами в 76,5 мес., а у больных с первичными глиобластомами – 14,3 месяцев ( $p=0,001$ ). Пятилетняя выживаемость составила 63% и 22% соответственно. При рецидиве медиана выживаемости от повторной операции составила 66,6 месяцев у больных с анапластическими астроцитомами и 14,9 месяцев – у больных глиобластомами, пятилетняя выживаемость – 50% и 34% соответственно. Всего в исследовании принимало участие 136 пациентов, из них 78 – с глиобластомами и 58 – с анапластическими астроцитомами (Stylli S.S. et al., 2006).

H. Kostron с соавт. в Инсбруке провели ФДТ, используя Фоскан (длина волны 652 нм) у 26 пациентов с рецидивами глиобластомы и сообщили, что медиана выживаемости составила 9 месяцев в группе с ФДТ и 3,5 месяца – в контрольной группе (Kostron H. et al., 2006).

T.J. Beck с соавт. (2007) провели ограниченное исследование применения ФДТ, используя 5-АЛК у 10 больных с рецидивом злокачественных глиом. Максимальный диаметр опухолей был 3 см. Пациенты получили 5-АЛК перорально в дозе 20 мг/кг за один час до светолечения. Свет проходил на диодный лазер на 4 Вт, 633 нм, который был разделен максимум на шесть лучей. Каждый луч был передан оптоволокном к цилиндрическому рассеивателю с внешним диаметром 1,6 мм и длиной 20 или 30 мм. План лечения определяли по данным изображений компьютерной томографии, МРТ и ПЭТ, чтобы визуализировать опухоль и направлять ход распространения источника излучения. Время облучения составляло 1 час дозой 720 Дж/см<sup>2</sup> и общая доза в опухоли колебалась от 4320 до 11520 Дж. Однолетняя выживаемость составила 60%, медиана – 15 месяцев. Четыре пациента прожили более чем 24 месяца (Beck T.J. et al., 2007).

В одноцентровом рандомизированном исследовании, проведенном M.S. Eljamel (2008) с применением ФДТ препаратом Photofrin у больных с первичными глиобластомами, показано, что средняя выживаемость в группе ФДТ (13 больных) была значительно выше, чем в группе хирургической резекции без ФДТ (14 больных) ( $52,8 \pm 26$  недель, против  $24,1 \pm 11,5$  недель) ( $p=0,001$ ), а средняя безрецидивная выживаемость составила соответственно  $8,6 \pm 4,5$  и  $4,8 \pm 1,43$  месяцев ( $p<0,01$ ) (Eljamel M.S. et al., 2008).

Уже в 2010 г. M.S. Eljamel опубликовал данные о проведении ФДТ с Photofrin 27 пациентам с глиобластомой лазером с длиной волны 630 нм и дозой излучения  $500 \text{ Дж}/\text{см}^2$ . Все пациенты получили в послеоперационном периоде лучевую и химиотерапию. Медиана выживаемости составила 52,8 недели в группе с ФДТ и 24,2 недели в контрольной группе, показывая статистически значимые различия (Eljamel M.S. et al., 2010).

A. Johansson с соавт. (2013) выполнили ФДТ с препаратом 5-АЛК пяти пациентам с неоперабельным рецидивировавшими глиобластомами. Пациенты получали 5-АЛК перорально по 20–30 мг/кг за 5–8 ч до ФДТ. Свет был доставлен с помощью 4–6 цилиндрических осветителей диаметром 0,6 мм, 20 или 30 мм длиной. Длина волны была 635 нм, мощность излучения – 150 или 200 мВт/см<sup>2</sup>, доза 720 Дж/см<sup>2</sup>. Максимальная доза для пациента колебалась от 5700 до 12960 Дж. У 3 пациентов, в ткани опухоли которых, по данным биопсии, ФС накопился в больших концентрациях, медиана составила 29 месяцев. У двух других пациентов с низким накоплением в ткани опухоли ФС медиана выживаемости не превысила 9 месяцев. Таким образом, автор пришел к выводу, что эффект от ФДТ четко коррелирует с концентрацией ФС в ткани опухоли (Johansson A. et al., 2013).

C. Schwartz с соавт. (2015) сообщают о проведении стереотаксической внутритканевой ФДТ 15 пациентам с неоперабельными глиобластомами супратенториальной локализации с 5-АЛК в дозе 20–30 мг/кг. Облучение было выполнено с длиной волны 633 нм (средняя доза – 12960 Дж). Пациенты проходили стандартное лечение после ФДТ (лучевая терапия и темозоломид).

Результат после ФДТ сравнили с результатами лечения 112 пациентов, которым выполнена полная резекция опухоли и полный курс адьювантного лечения согласно протоколу EORTC/NCIC. Медиана выживаемости в группе с ФДТ составила 34 месяца, в контрольной группе – 37 месяцев. Контрольная группа не отличалась по возрасту и MGMT. Результат был значительно лучше после ФДТ (16 против 10,2 месяцев) ( $p<0,001$ ); трехлетнее выживание – 56% против 21% ( $p<0,01$ ). Шесть из 15 пациентов группы ФДТ продемонстрировали длительный безрецидивный период и выживаемость около 30 месяцев (диапазон 32–68 месяцев). Уровень MGMT был самым сильным прогнозирующим фактором в обеих группах (Schwartz C. et al., 2015).

Результаты применения ФДТ разными авторами приведены в таблице 4.

Таблица 4. – Результаты применения фотодинамической терапии

Автор	Год	Число пациентов	Гистология (количество больных)	Результат
1	2	3	4	5
Perria C. et al.	1980	7	рецидив ГБ	6,8 месяца, выживаемость 6–44 недели
Laws E.R. et al.	1981	31	HGG	ранний рецидив
McCulloch G.A. et al.	1984	16	–	>24 месяцев
Muller P., Wilson B.	1987		ГБ (16) А (13)	у 36% пациентов более чем 26 месяцев
Kaye A.H. et al.	1987	116	АА\ГБ, вторичная ГБ ГС (19), А (3)	АА – 27 месяцев, ГБ – 19 месяцев, глиосаркома – 6 месяцев
Kostron H. et al.	1988	20	многократный рецидив (5), однократный рецидив ГБ(1), первичная ГБ(2)	нет результатов
Perria C. et al.	1988	8	HGG	1–13 месяцев (медиана 6 месяцев)
Muller P. and Wilson B.	1990	50	–	ГБ – 6,5 месяцев СТ Complete 17,1 месяцев

## Продолжение таблицы 4.

1	2	3	4	5
Powers S.K. et al.	1991	7	АА (4), глиосаркома (1), ГБ (1)	4 пациента с АА – 45; 35; 8 и 6 недели. ГБ – 27 недель, глиосаркома – 2 недели
Origatano T. et al.	1993	21	ГБ рецидив (15), АА рецидив (6)	7 месяцев – ГБ, АА – 7 месяцев
Origitano T. et al.	1994	15	рецидив ГБ (11)	8 месяцев
Kostron H. et al.	1995	58	первичная ГБ (12), рецидив ГБ (39)	первичная ГБ – 19 месяцев, рецидив ГБ – 7 месяцев
Popovic E.A. et al.	1995	109	ГБ (78), АА (24), А (7)	ГБ 38 чел. – 24 месяца; у 40 пациентов с рецидивом ГБ – 9 месяцев; у 24 пациентов с АА – 20 месяцев; 7 пациентов с А продолжено наблюдение
Muller P. and Wilson B.	1996	56	первичная ГБ (45), рецидив ГБ (64)	рецидив ГБ – 9 месяцев, первичная ГБ – 17 месяцев
Muller P., Wilson B.	2000	52	ГБ (32), АА (14), MMG (6)	ГБ – 31 неделя, с АА – 50 недель, с MMG – 64 недели
Rosenthal M.A. et al.	2003	29	рецидив ГБ (16) и АА (12)	ГБ – 2–38 месяцев, с АА – 5–48 месяцев
Stylli S.S. et al.	2004	358	–	АА – 60 месяцев, ГБ – 12 месяцев
Schmidt M.H. et al.	2004	20	глиобластома	выживаемость 67 недель
Stylli S.S. et al.	2005	136	ГБ (78), АА (58)	первичная ГБ – 14,3 месяца рецидив ГБ – 13,5 месяца. АА – 76,5 месяцев, ГБ – 14,3 месяца (5-летняя выживаемость 63 и 22%, соответственно)
Eljamel M.S. et al.	2006	103	первичная ГБ (13)	12,6 месяца
Stylli S.S. et al.	2006	350	первичная ГБ (31) вторичная ГБ (55)	ГБ – 14,3 месяца, рецидив ГБ – 13,5 месяца
Kostron H. et al.	2006	112	первичная ГБ (12) вторичная ГБ (39)	первичная – 19 месяцев, рецидив – 9 месяцев

## Продолжение таблицы 4.

1	2	3	4	5
Muller P. et al.	2006	50	первичная ГБ (12) вторичная ГБ (37)	8,2 мес. первичная ГБ, вторичная ГБ 7,2 месяца (однолетняя – у 22% пациентов, двухлетняя – у 2%)
Beck T.J. et al.	2007	10	рецедив ГБ (10)	15 месяцев
Eljamal M.S. et al.	2008	27	ГБ (13)	13,2 месяца (средняя выживаемость 52,8 недели)
Kaneko S. et al.	2008	90	–	нет результатов
Muragaki Y. et al.	2013	27	–	26 месяцев
Johannson A. et al.	2013	5	–	>29 месяцев – responders, <9 месяцев – in nonresponders

Примечание: ГБ – глиобластома, АА – анапластическая астроцитома, А – астроцитома, HGG – высокозлокачественная глиома, MMG – мультиформная глиобластома.

Данные повсеместно проводимых исследований в последние годы говорят о росте числа заболеваний первичными опухолями головного мозга, в подавляющем большинстве – это глиальные опухоли (Ries L. et al., 2006; Ostrom Q.T. et al., 2014; Lu D. et al., 2018). Кроме того, наиболее часто среди них встречаются злокачественные формы. Также отмечается тенденция к омоложению пациентов с данной нозологией (Улитин А.Ю., 1997; Зозуля Ю.А., 2007; Олюшин В.Е., 2002, 2004, 2014; Davis M.E., 2016; Di Carlo D.T. et al., 2017; Diwanji T.P. et al., 2017; Rasmussen B.K. et al., 2017; Philips A. et al., 2018; Lu D. et al., 2018).

Хотя в последние годы предлагается все большее количество методик в составе комплексного лечения злокачественных форм глиом, уровень выживаемости и величина безрецидивного периода на протяжении последних десятилетий остаются на довольно низких уровнях (Коновалов А.Н., 2012; Smolla R. et al., 2013; Ростовцев Д.М. 2016; Patel V.N. et al., 2013; Wang X. et al., 2013; Ostrom Q.T. et al., 2015; Sawaya R. et al., 2016; Davis M.E. 2016; Di Carlo

D.T. et al., 2017). Все это заставляет ученых искать новые, более эффективные методы лечения данной патологии.

Так, частота использования флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в составе комплексного лечения злокачественных форм глиальных опухолей в последнее время демонстрирует положительный тренд. Все большее количество авторов склонны считать, что эти методики необходимо применять в хирургии злокачественных глиом с целью повышения уровня радикальности проводимого оперативного вмешательства и возможного улучшения качества и продолжительности жизни пациентов (Akimoto J. et al., 2016; Leroy H.A. et al., 2016; Mallidi S. et al., 2016; Tong X. et al., 2016; Chitgupi U. et al., 2017; Dupont C., 2017; Fisher C.J. et al., 2017; Hamblin M.R. et al., 2017; Nitta M. et al., 2017; Toussaint M. et al., 2017; Tzerkovsky D.A. et al., 2017; Van Straten D. et al., 2017; Chernov M.F. et al., 2018; Shimizu K. et al., 2018; Osman H. et al., 2018; Singh K. et al., 2018; Tsai Y.C. et al., 2018).

Несмотря на это, в литературе недостаточно полно освещены результаты применения флуоресцентной диагностики, сопоставления данных с другими нейронавигационными методиками, данные анализа чувствительности и специфичности метода, особенности это касается использования препаратов группы хлоринов Е6. Скудно представлены результаты сравнительного анализа морфологических данных с данными флуоресцентной диагностики. Крайне мало освещены отдаленные результаты применения ФДТ у больных с глиальными опухолями разной степени злокачественности, в частности при использовании препаратов группы хлоринов. Нет понимания четкой зависимости выживаемости и величины безрецидивного периода от дозы проводимого излучения, глубины возможного воздействия ФДТ.

Поэтому необходимо проведение дальнейшего исследования для оценки безопасности и эффективности применения данных методик при лечении глиальных опухолей головного мозга разной степени злокачественности.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проведен анализ результатов лечения 195 пациентов с глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации (97 исследуемая группа и 98 контрольная группа) разной степени злокачественности, проходивших обследование и лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2002 по 2014 г. (приложение 2). В группе исследования применяли комплексный метод лечения, включающий хирургическое удаление опухоли, интраоперационную флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию с препаратом группы хлоринов Е6 2 поколения Фотодитазин. В контрольной группе проводилось хирургическое удаление опухоли, без ФД и ФДТ. В дальнейшем, в зависимости от гистологической структуры опухоли, больные обеих групп получали адьювантное лечение (лучевая терапия, химиотерапия).

### 2.1 Принципы отбора больных

В исследование были включены пациенты старше 18 лет, проходившие лечение в отделении нейроонкологии РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2004 по 2014 год. В исследование включались только пациенты с глиальными опухолями полушарий большого мозга с объективно измеряемыми опухолевыми очагами супратенториальной локализации. Ограничений по размеру опухоли не было. Хирургическому лечению были подвержены все пациенты, и морфологический диагноз был верифицирован у всех пациентов. В зависимости от морфологической структуры опухоли больные в дальнейшем получали лучевую и химиотерапию. Ожидаемая продолжительность жизни составляла не менее 3 месяцев.

Критерии для включения в испытания больных:

1. Наличие выявленной глиальной опухоли больших полушарий головного мозга супратенториальной локализации или продолженного роста злокачественной глиальной опухоли той же локализации.
2. Подтверждение диагноза данными морфологического исследования.
3. Отсутствие проводимой химиотерапии, лучевой терапии или иммунотерапии на протяжении 4 недель.
4. Отсутствие значительной патологии внутренних органов, не корrigируемой медикаментозно.
5. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании в соответствии с Good Clinical Practice (GCP) и местным законодательством.
6. Возраст больных старше 18 лет.
7. Функциональный статус по Карновскому от 60 баллов и более.
8. Отсутствие у больных выраженной соматической патологии.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Наличие ВИЧ, гепатита В или гепатита С.
2. Химиотерапия, лучевая терапия или иммунотерапия на протяжении 4 недель до включения пациента в исследование.
3. Проведение УФО, ПУВА терапии в течение 6 месяцев до включения пациента в настоящее исследование.
4. Наличие значительной патологии внутренних органов.
5. Заболевания, связанные с нарушением обмена порфиринов.
6. Указание в анамнезе пациента на наличие аллергии.
7. Указание в анамнезе пациента на наличие фототоксических реакций.
8. Беременность или кормление грудью.

Критерии прекращения участия в исследовании:

Пациенты имели право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в исследовании без ущерба для дальнейшего лечения. Участие пациента в исследовании прекращалось в любой момент по решению исследователя, если это было в интересах пациента.

Возможные причины для исключения пациента из исследования:

- ошибочное включение в исследование;
- несоблюдение пациентом процедур исследования.

## 2.2 Общий анализ клинической группы пациентов

Исследование включало 195 больных с глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации, которым было проведено 195 оперативных вмешательств на глиальной опухоли разной степени злокачественности. У 97 (49,75%) больных группы исследования выполнено хирургическое удаление с интраоперационной фотодинамической терапией. Из них у 28 пациентов (28,9%) проведена флуоресцентная диагностика с отечественным препаратом группы хлоринов Е6 2 поколения Фотодитазин. В контрольной группе 98 (50,25%) пациентам с глиальной опухолью головного мозга было проведено 98 оперативных вмешательств без интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Мужчин было 111 (57%), женщин – 84 (43%). Возраст больных варьировал в диапазоне от 21 до 80 лет, средний возраст составил 54,6 года. В группе исследования было 56 мужчин (58%) и 41 женщина (42%), возраст больных варьировал от 23 до 72 лет, средний возраст составил 54 года. В контрольной группе было 55 мужчин (56%) и 43 женщин (44%), возраст больных находился в диапазоне от 30 до 78 лет. Средний возраст составил 56,7 лет.

Статистический анализ сопоставимости контрольной и исследуемой групп с использованием U-критерия Манна – Уитни показал, что группы сопоставимы по полу, возрасту, гистологическому диагнозу по Grade ( $p>0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5. – Анализ сопоставимости группы исследования и контрольной группы с использованием U-критерия Манна – Уитни

Mann-Whitney U Test (Spreadsheet1) U-критерий Манна – Уитни									
Сравнение исследуемой и контрольной групп									
Признак	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N
Пол	9582,5	9527,5	4676,5	0,193	0,847	0,224	0,822	97	98
Возраст	9321,5	9788,5	4568,5	-0,467	0,641	-0,467	0,640	97	98
Гистология опухоли по Grade	9480,5	9629,5	4727,5	-0,063	0,949	-0,069	0,944	97	98

При статистическом анализе репрезентантивности группы исследования и контрольной группы по полу с помощью точного критерия Фишера выявлено, что  $p=0,85$  ( $p>0,05$ , различия недостоверны), это подтверждает репрезентантивность групп по полу (рисунок 3).

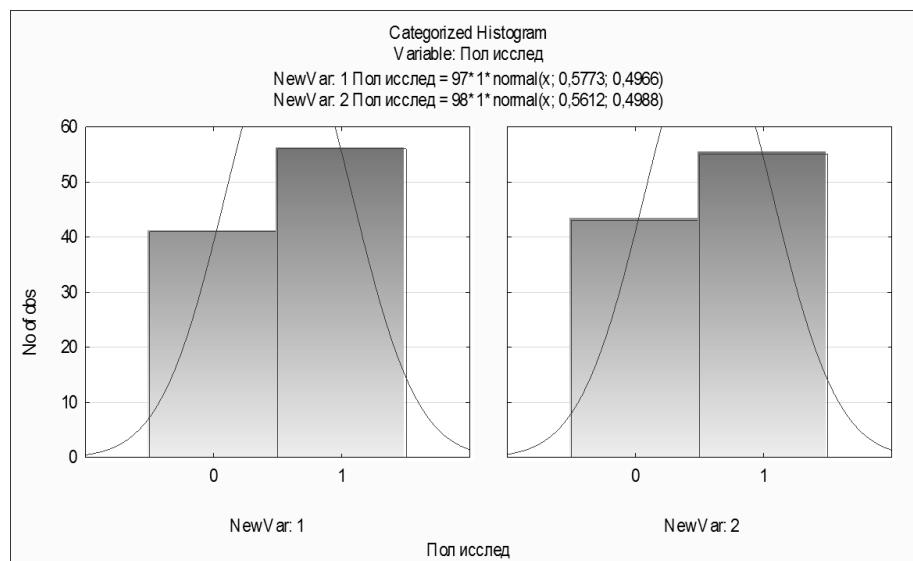


Рисунок 3. – Распределение пациентов по полу в группе исследования и контрольной группе

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по возрасту в группах показано на рисунке 4.



Рисунок 4. – Распределение пациентов по возрасту в группе исследования и контрольной группе

Полученный статистический анализ репрезентантивности группы исследования и контрольной группы по возрасту тестом Манн-Уитни демонстрирует, что группы репрезентативны ( $p=0,64$ ) (рисунок 5).

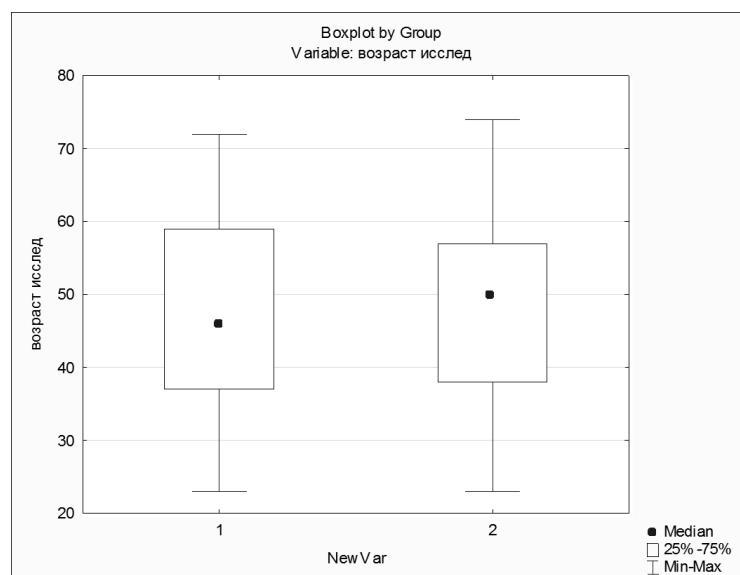


Рисунок 5. – Репрезентантивность групп по возрасту

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

В обеих группах больше всего было больных с IV степенью злокачественности опухоли по Grade: по 49 пациентов в каждой группе (50,5% в исследуемой группе и 50% в контрольной группе). Больных с опухолью Grade III было в исследуемой группе 30 (31%) пациентов и 32 (32,7%) – в контрольной группе. Больных с опухолями Grade II в исследуемой группе было 18 (18,5%), в контрольной группе – 17 (17,3%) (рисунок 6).

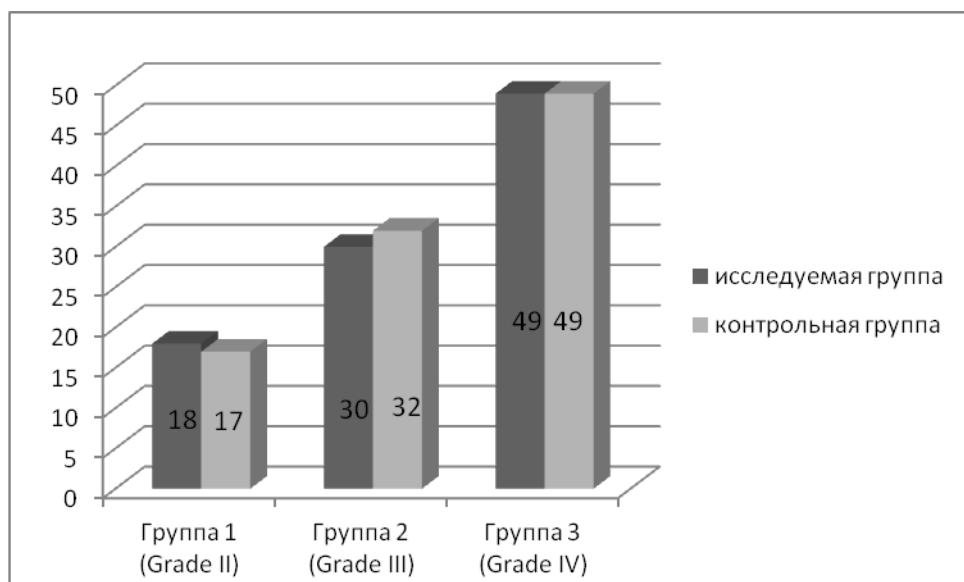


Рисунок 6. – Распределение больных по Grade в группе исследования и контрольной группе

Статистический анализ репрезентативности группы исследования и контрольной группы по степени злокачественности опухоли по Grade U-тестом Манна-Уитни ( $p=0,95$ ) показывает, что группы репрезентативны (рисунок 7).

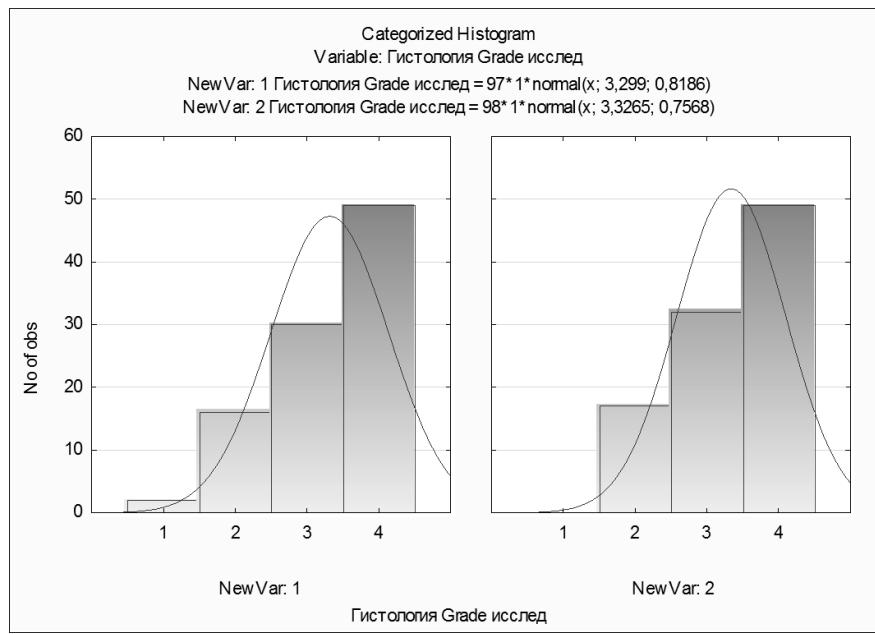


Рисунок 7. – Сопоставимость групп по Grade

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Среди злокачественных глиом (Grade IV) преобладали глиобластомы (у 97 больных из 98), только у одного пациента в исследуемой группе была морфологически диагностирована глиосаркома. У пациентов с Grade III степенью злокачественностью опухоли в обеих группах преобладали анатомические астроцитомы, реже встречались олигоастроцитомы, олигодендроглиомы. Среди астроцитарных опухолей Grade II степени анатомии в обеих группах преобладали фибриллярно-протоплазматические астроцитомы (таблица 6).

Таблица 6. – Распределение больных в исследуемой и контрольной группах по гистологической классификации ВОЗ (2007г.)

Grade	Гистология опухоли по классификации ВОЗ	Исследуемая группа	Контрольная группа
Grade IV	Глиобластома	48 (48,5%)	49 (50%)
	Глиосаркома	1 (1,03%)	0 (0%)
Grade III	Анапластическая астроцитома	23 (23,7%)	27 (27,6%)
	Анапластическая олигоастроцитома	4 (4,12%)	2 (2,04%)
	Анапластическая олигодендроглиома	3 (3,1%)	3 (3,06%)
Grade II	Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома	10 (10,31%)	12 (12,25%)
	Олигоастроцитома	5 (5,16%)	4 (4,08%)
	Олигодендроглиома	3 (3,09%)	1 (1,02%)
Итого	-	97 (100%)	98 (100%)

### 2.3 Методы исследования пациентов

Все больные обеих групп были обследованы в рамках нейрохирургического диагностического комплекса, который включал: сбор анамнеза, оценку объективного статуса больного, оценка функционального состояния по шкале Карновского, до- и послеоперационный осмотр смежными специалистами: нейроофтальмологом, оториноларингологом, неврологом, терапевтом, анестезиологом.

У 42 (43,3%) больных в группе исследования была выявлена соматическая патология. До начала лечения у 13 (13,4%) больных выявлены от 1 до 3 сопутствующих заболеваний различной степени тяжести.

Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения II–III ФК) имелась у 8 (8,2%) пациентов, гипертоническая болезнь II и III стадии – у 11 (11,3%) больных. У 6 (6,2%) пациентов диагностировали сахарный диабет, у 3 (3,1%) – хронический гастрит, у 3 (3,1%) – хронический бронхит, у 2 (2,1%) –

хронический холецистит. Этим больным проводили предоперационную терапевтическую подготовку.

Всем пациентам проведена лабораторно-инструментальная диагностика в объёме: электроэнцефалограммы (оценка эпилептиформной активности), электрокардиограммы (оценка нарушений проводимости и ритма сердца), клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови. Перед операцией всем больным выполнена МРТ или КТ (при объективной невозможности выполнения МРТ) головного мозга. Некоторым пациентам проведена ПЭТ+КТ с метионином, МРТ трактография и спектроскопия. По данным нейровизуализационных методик проводилась оценка размера и объема опухоли, количества опухолевых очагов, их распространение относительно функциональных зон, крупных кровеносных сосудов и долей мозга, распространение на противоположное полушарие, выраженность перифокального отека, смещение срединных структур. Все эти характеристики определяли объем планируемой операции.

Для определения объема внутримозгового образования выполняли томографию (КТ или МРТ) головного мозга. Измеряли расположенные под прямым углом диаметры образования в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Далее вычисляли объем образования на основании модифицированного эллипсоидного объема (МЭО) по формуле  $МЭО = A + B + C/2$ , где А, В и С – ортогональные (расположенные под прямым углом) величины образования.

Вычисленный средний объем опухоли в группе исследования был  $62,3\text{мм}^3$ , в контрольной группе  $68,1\text{мм}^3$ .

Преобладали больные с одиночными опухолями. В случаях, когда новообразования были множественными, они располагались в пределах одной гемисфера (рисунок 8).



Рисунок 8. – Распределение в группах по количеству опухолевых очагов

Для оценки размера опухоли использовали следующую шкалу. Маленькой считали опухоль, если её линейные размеры (каждая в отдельности) по данным КТ\МРТ не превышали 20мм. Средними считали размер от 20 до 40мм, большими 40–60 мм, и гигантскими свыше 60мм. Чаще преобладали опухоли больших и гигантских размеров (рисунок 9).

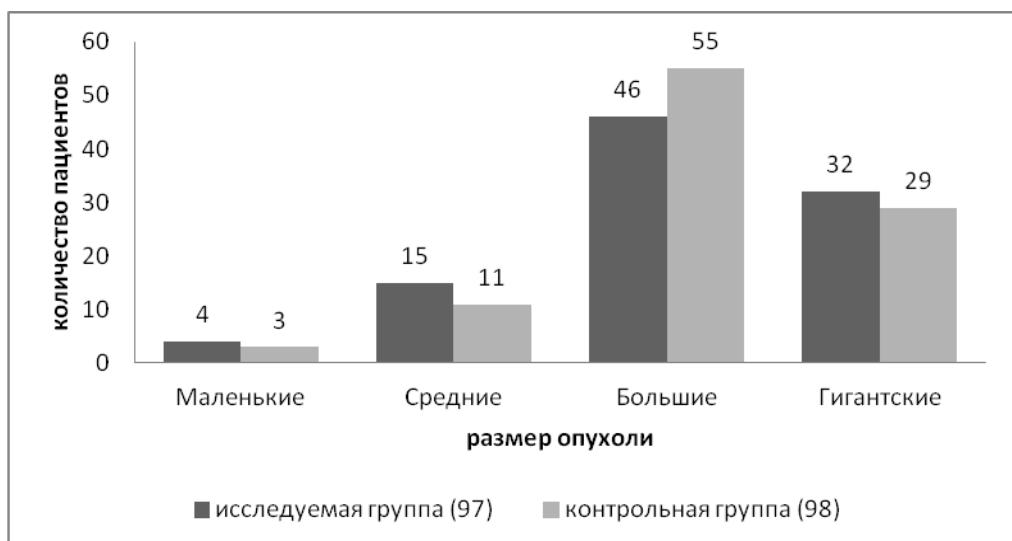


Рисунок 9. – Распределение в группах по размеру опухоли

При оценке данных нейровизуализационных методик (МРТ/КТ головного мозга) латеральная дислокация была диагностирована у 47,5% пациентов в исследуемой группе и 51,3% в контрольной группе. Величина смещения срединных структур находилась в интервале от 1 до 20мм в исследуемой группе и от 1 до 23мм в контрольной группе. Медиана смещения срединных структур для исследуемой группы составила 5мм, в контрольной группе 6мм. Чаще всего латеральная дислокация в обеих группах отмечалась у больных с глиомами степени злокачественности по Grade – IV.

У большинства пациентов обеих групп преобладал кистозно-солидный характер роста опухоли – 167 больных (85,6%), реже кистозный – 15 больных (7,7%), в 11(5,6%) случаев отмечался солидный характер роста.

Исходный индекс Карновского был репрезентативен у больных в обеих группах и у большинства пациентов находился в интервале от 70 до 90 баллов (73% пациентов). Анализ групп по индексу Карновского U-тестом Манн-Уитни свидетельствует о сопоставимости обеих групп по этому критерию ( $p>0,05$ ) (таблица 7).

Таблица 7. – Распределение больных в исследуемой и контрольной группах по индексу Карновского до операции

Индекс Карновского	Исследуемая группа (n=97)	Контрольная группа (98)
40-49	1(1,03%)	2 (2,04%)
50-59	1(1,03%)	2(2,04%)
60-69	15(15,46%)	13(13,27%)
70-79	39(40,2%)	42(42,86%)
80-89	34(35,05%)	31(31,63%)
90 и выше	7(7,21%)	8(8,16%)

У всех больных в контрольной и исследуемой группах опухоль была локализована супратенториально. Встречаемость локализации опухоли в группах представлена в таблице 8. Чаще всего в исследуемой группе опухоль

была расположена в лобных (у 34 больных) и височных долях (у 25 пациентов), в контрольной группе она чаще имела теменную (27 наблюдений) или височную локализации (24 наблюдения). В обеих группах опухолях реже располагалась в затылочных долях. У 29 (29,9%) пациентов исследуемой группы и 16 (16,3%) пациентов контрольной группы опухоль распространялась более чем на одну долю.

Таблица 8. – Встречаемость локализации опухоли в исследуемой и контрольной группах в абсолютном соотношении

Доля	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие
Лобная	14	20	7	14
Височная	17	8	11	13
Теменная	7	1	22	5
Затылочная	1	0	4	6
Лобно-височная	5	3	3	1
Лобно-теменная	1	4	2	0
Височно-теменная	4	3	2	5
Височно-затылочная	1	0	0	0
Теменно-затылочная	1	4	2	1
Лобно-височно-теменная	1	0	0	0
Теменно-височно-затылочная	0	2	0	0

Клинические проявления заболевания в 83% начинались с общемозговой симптоматики, в 11% отмечено инсульто-подобное начало с генерализованными или фокальными судорогами. Глубокие гемипарезы до операции отмечались в 11 наблюдениях, в 15 случаях двигательные нарушения проявлялись в виде легкого гемипареза с постепенным его углублением. Пять больных (3 – в исследуемой и 2 – в контрольной группах) прооперированы в экстренном порядке, менее чем через сутки после начала заболевания. Срок от появления начальных симптомов до проведения хирургического вмешательства в обеих группах находился в

интервале от 2 суток до 134 недель. Встречаемость клинических синдромов в исследуемой и контрольной группах представлена в таблице 9.

Таблица 9. – Встречаемость клинических синдромов в исследуемой и контрольной группах в абсолютном и процентном соотношении

Клиническая картина	Встречаемость	
	исследуемая группа (n=97)	контрольная группа (n=98)
Двигательные нарушения	11 (11,3%)	15 (15,3%)
Застой диска зрительного нерва	9 (9,3%)	11 (11,2%)
Координаторные нарушения	7 (7,2%)	9 (9,2%)
Нарушение зрения	8 (8,2%)	13 (13,3%)
Нарушение памяти	15 (15,4%)	9 (9,2%)
Нарушение речи	17 (17,5%)	13 (13,3%)
Нарушение слуха	5 (5,2%)	7 (7,1%)
Нарушение чувствительности	14 (14,4%)	8 (8,2%)
Общемозговая симптоматика	51 (52,6%)	58 (59,2%)
Эписиндром	13 (13,4%)	9 (9,2%)

Все пациенты, входящие в данное исследование, были оперированы и не имели абсолютных противопоказаний к проводимому оперативному вмешательству, а также дали добровольное информированное согласие в соответствии с Good Clinical Practice (GCP) и местным законодательством.

Производилась костно-пластика трепанация черепа и максимальное возможное удаление опухолевой ткани в пределах физиологической и функциональной дозволенности, а также с учетом возраста, состояния больного, топографо-анатомической локализации опухоли, характера роста, исходных размеров, выраженности перитуморозного отека, дислокации срединных структур.

Степень тотальности удаления опухоли в обеих группах оценивалась по данным МРТ (КТ) головного мозга в первые 72 часа после оперативного вмешательства. Оценку радикальности удаления опухоли проводили по условным критериям, в соответствии с которыми тотальным считали удаление более 95% опухоли, субтотальным – удаление от 80 до 94% опухоли, частичным – от 50 до 80%, а удаление менее 50% опухоли рассматривали как биопсию. Распределение больных по степени радикальности оперативного вмешательства представлено ниже. У подавляющего большинства пациентов в обеих группах удалось достичь тотального или субтотального удаления опухоли (таблица 10). Если вследствие инфильтративного роста опухоли, клинически значимая порция опухоли не подлежала резекции, она составила основу для дальнейшего прогрессирования заболевания в катамнезе.

Таблица 10. – Распределение больных в исследуемой и контрольной группах по радикальности оперативного вмешательства

Радикальность операции	Исследуемая группа (97 пациентов)	Контрольная группа (98 пациентов)
Тотальное	52 (53,63%)	47(47,96%)
Субтотальное	33(34,0%)	34(34,69%)
Частичное	12(12,37%)	17(17,35%)

При выполнении оперативных вмешательств использовали высокоЭнергетические хирургические дрели (Aesculap, Medtronic), операционные микроскопы (Leica, Pentero), лупы нейрохирургические бинокулярные (ЛБВО, Heine), ультразвуковые дезинтеграторы (CUSA, Soring), микрохирургический инструментарий. При проведении интраоперационного ультразвукового и электрофизиологического контроля применяли ультразвуковые сканеры (Sonoline, Siemens), электроэнцефалографы (Биофизприбор, Nicolet), электромиограф (Nicolet).

У всех пациентов диагноз глиальной опухоли подтвержден гистологическим исследованием интраоперационного материала в соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2007).

Для верификации гистологического диагноза операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине, обезвоживали стандартным способом и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм (микротом LeicaSM 2000R), окрашивали гематоксилином и эозином, при необходимости производили другие окраски: пикрофуксином по методу Ван Гизона, импрегнацию серебром. Для визуализации и выполнения микрофотографий использовали лабораторный микроскоп Leica 4000B и лабораторный микроскоп Leica DM 2500, оснащенный цифровой камерой и адаптированной программой Adobe Photoshop CS 3.

Также определялись иммуногистохимические маркеры: VEGF, p53, Ki-67 (MIB-1). В первые 72 часа послеоперационного периода 100% больных выполнена нейровизуализация в форме МРТ/КТ с контрастом или без него с целью оценки радикальности проведенного оперативного вмешательства, оценки ложа удаленной опухоли, отека головного мозга, смещения срединных структур, а также оценки геморрагических и ишемических изменений в оболочках и тканях головного мозга. Проводилась оценка соматического, неврологического и функционального статуса больного по шкале Карновского.

**2.4 Сравнительный статистический анализ репрезентативности данных пациентов (контрольной и исследуемой групп) выделенных в подгруппы в зависимости от степени злокачественности опухоли по Grade**

Для объективной оценки отдаленных результатов лечения глиом полушарий большого мозга, которые определяет степень злокачественности опухоли больные исследуемой и контрольной групп были разделены на 3

подгруппы в зависимости от гистологического диагноза по Grade (Grade шкала ВОЗ от 2007 г).

1 подгруппа – больные со степенью злокачественности опухоли Grade - II.

2 подгруппа – больные со степенью злокачественности опухоли Grade - III.

3 подгруппа – больные со степенью злокачественности опухоли Grade - IV.

Больные в выделенных подгруппах исследуемой и контрольной групп были репрезентативны по полу, возрасту, индексу Карновского до операции, размеру опухоли и радикальности резекции.

#### 2.4.1 Статистический анализ данных 1 подгруппы исследуемой и контрольной групп (опухоли Grade II)

Статистический анализ 1-й подгруппы (исследуемой и контрольной групп) по полу, возрасту, гистологии (таблица 11), индексу Карновского, размеру опухоли, радикальности оперативного вмешательства показал, что контрольная и исследуемая группы репрезентативны ( $p>0,05$ ).

Таблица 11. – Сравнительный статистический анализ 1 подгруппы (исследуемой и контрольной групп)

Подгруппа 1 (контрольной и исследуемой групп)									
Признак	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	Valid N	Valid N	2* 1sided
Пол	276,0	285,0	132,0	0,126	0,899	0,145	16	17	0,901
Возраст	272,0	289,0	136,0	- 0,018	0,986	-0,018	16	17	1,000
Гистология опухоли по Grade	272,0	289,0	136,0	- 0,018	0,986	-	16	17	-
Индекс Карновского до операции	536,0	130,0	75,0	1,924	0,054	2,145	16	17	0,053
Размер опухоли	475,0	191,0	124,0	- 0,194	0,845	-0,194	16	17	0,848
Радикальность операции	485,5	180,5	125,5	0,141	0,888	0,153	16	17	0,875

Распределение больных по полу в контрольной и исследуемой группах с использованием U-теста Манна-Уитни ( $p=0,95$ ) ( $p>0,05$ ) показало, что группы сопоставимы

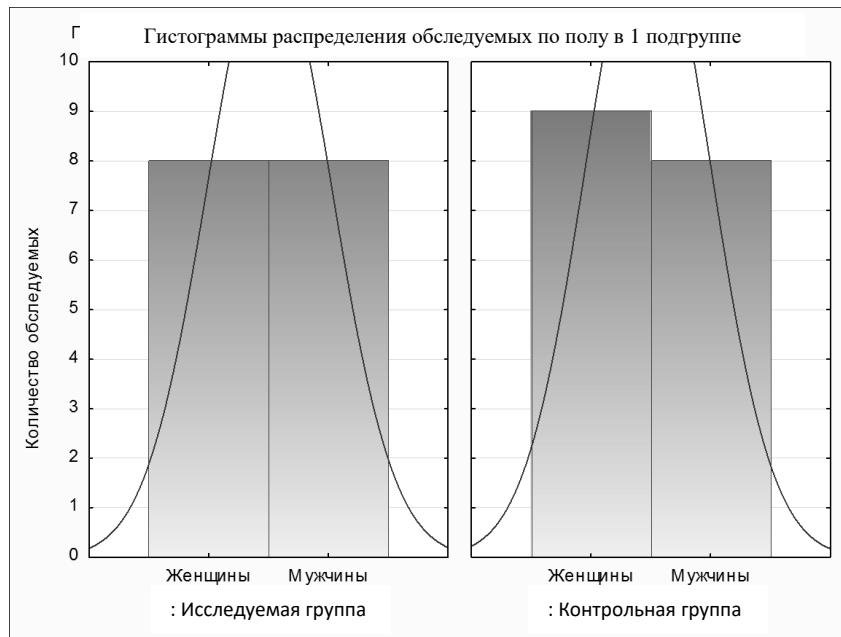


Рисунок 10. – Сопоставимость 1-й подгруппы по полу

Распределение больных по возрасту в контрольной и исследуемой группах с использованием U-теста Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,98$ ) (рисунок 11).



Рисунок 11. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по возрасту в подгруппе 1

Распределение больных по индексу Карновского в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни ( $p>0,05$ ) показал, что группы сопоставимы (рисунок 12).

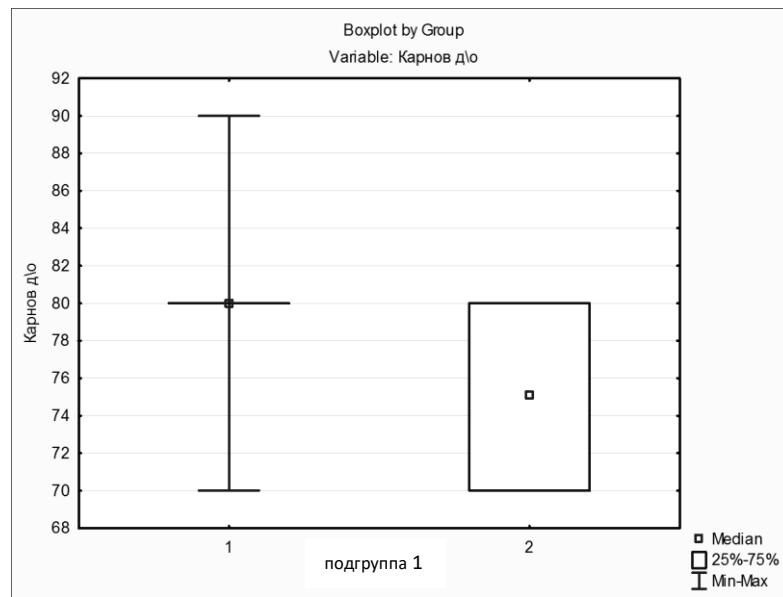


Рисунок 12. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по индексу Карновского до операции в подгруппе 1

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по размеру опухоли в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни ( $p>0,05$ ) показало, что группы сопоставимы (рисунок 13).

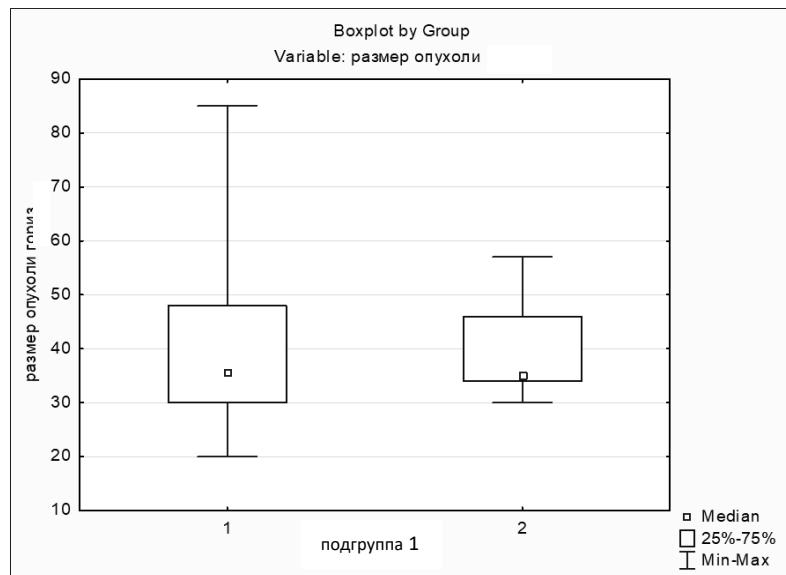


Рисунок 13. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по размеру опухоли в подгруппе 1

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по степени радикальности операции в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни ( $p=0,89$ ) ( $p>0,05$ ) также показало, что группы сопоставимы (рисунок 14).

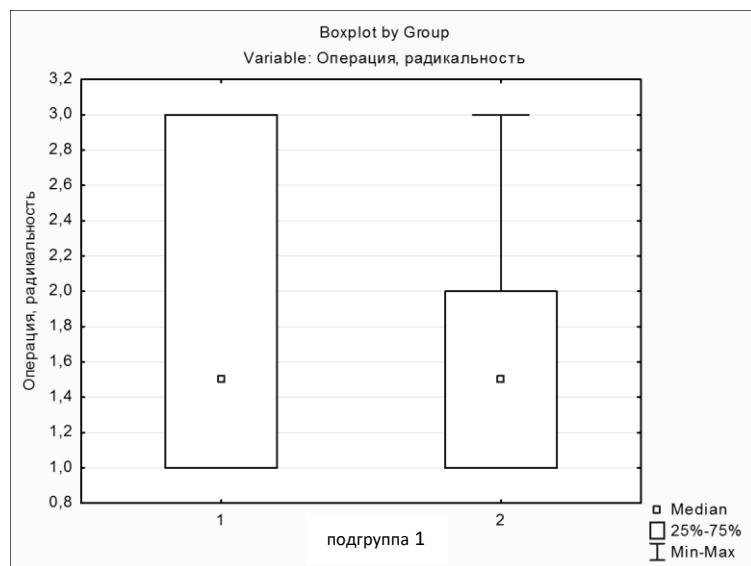


Рисунок 14. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по радикальности операции в подгруппе 1

#### 2.4.2 Статистический анализ данных 2-й подгруппы исследуемой и контрольной групп (опухоли Grade III)

Статистическом анализ 2 подгруппы (исследуемой и контрольной групп) по полу, возрасту, гистологии (таблица 12), индексу Карновского, размеру опухоли, радикальности оперативного вмешательства показал, что контрольная и исследуемая группа репрезентативны ( $p>0,05$ ).

Таблица 12. – Сравнительный статистический анализ 2-й подгруппы (исследуемой и контрольной групп)

Признак	Подгруппа 2 (контрольной и исследуемой групп)								
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	Valid N	Valid N	2*1sided
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пол	964,0	989,0	461,0	0,260	0,794	0,308	30	32	0,795
Возраст	895,5	1057,5	430,5	-0,690	0,490	-0,690	30	32	0,488

Продолжение таблицы 12.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гистология опухоли по Grade	945,0	1008,0	480,0	0,007	0,994	-	30	32	-
Индекс Карновского до операции	1371,5	1329,5	468,5	2,078	0,038	2,258	30	32	0,036
Размер опухоли	1148,0	1553,0	620,0	-0,394	0,693	-0,395	30	32	0,695
Радикальность операции	1118,5	1582,5	590,5	-0,722	0,469	-0,79	30	32	0,469

Распределение больных по полу 2-й подгруппы в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,95$ ) (рисунок 15).

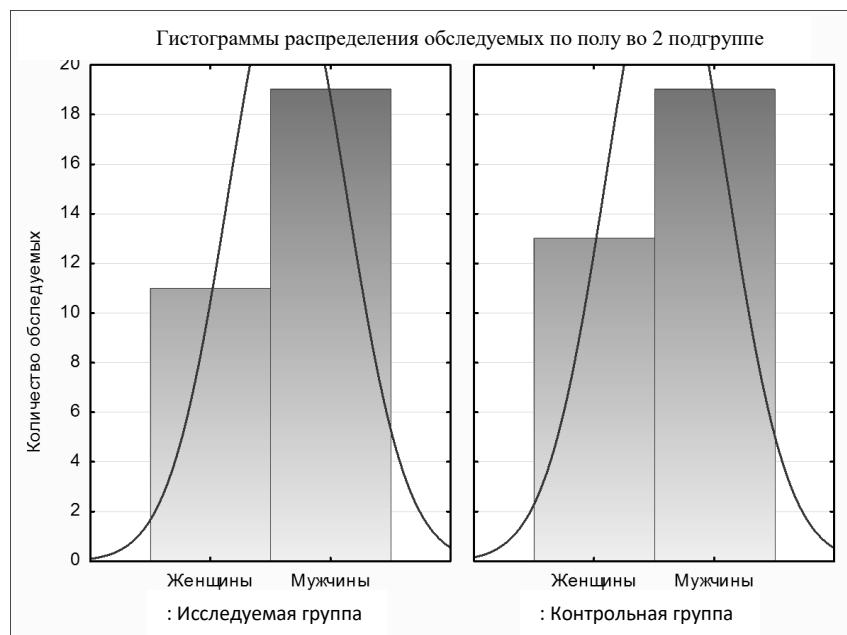


Рисунок 15. – Сопоставимость 2-й подгруппы по полу

Распределение больных по возрасту в контрольной и исследуемой группах 2-й подгруппы U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,49$ ,  $p>0,05$ ) (рисунок 16).

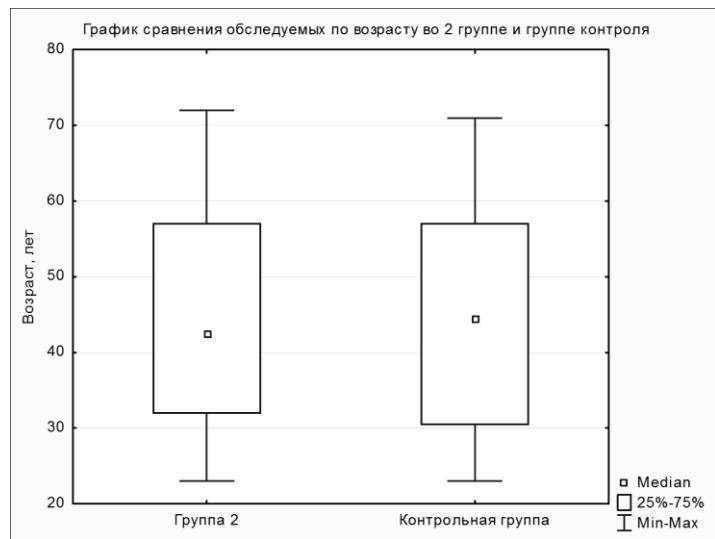


Рисунок 16. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по возрасту в подгруппе 2

Распределение больных по индексу Карновского до операции в контрольной и исследуемой группах 2-й подгруппы U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,05$ ) (рисунок 17).

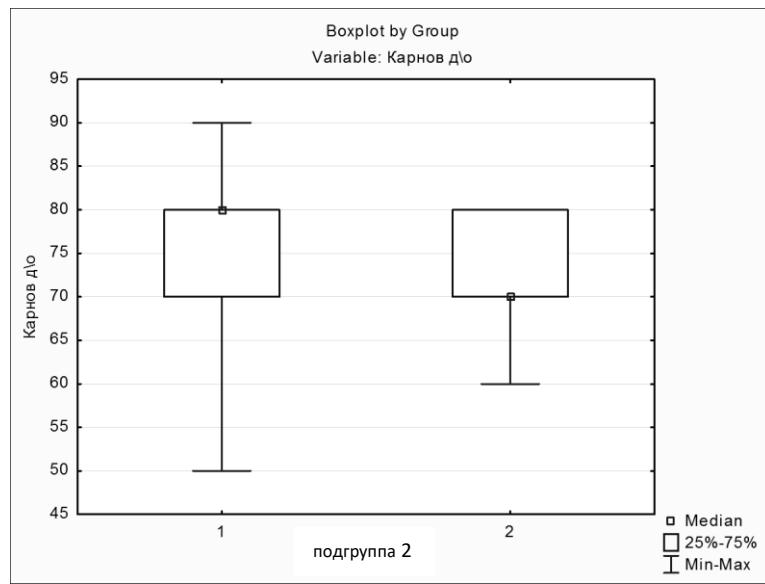


Рисунок 17. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по индексу Карновского до операции в подгруппе 2

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по размеру опухоли в контрольной и исследуемой группах 2-й подгруппы U-тестом Манна-Уитни ( $p>0,05$ ) показал, что группы сопоставимы (рисунок 18).

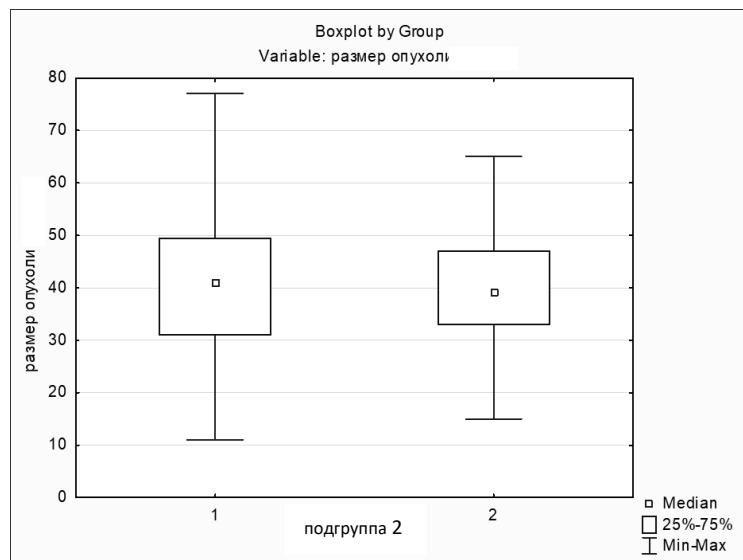


Рисунок 18. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по размеру опухоли во 2-й подгруппе

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по степени радикальности резекции опухоли в контрольной и исследуемой группах 2-й подгруппы U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,47$ ) ( $p>0,05$ ) (рисунок 19).

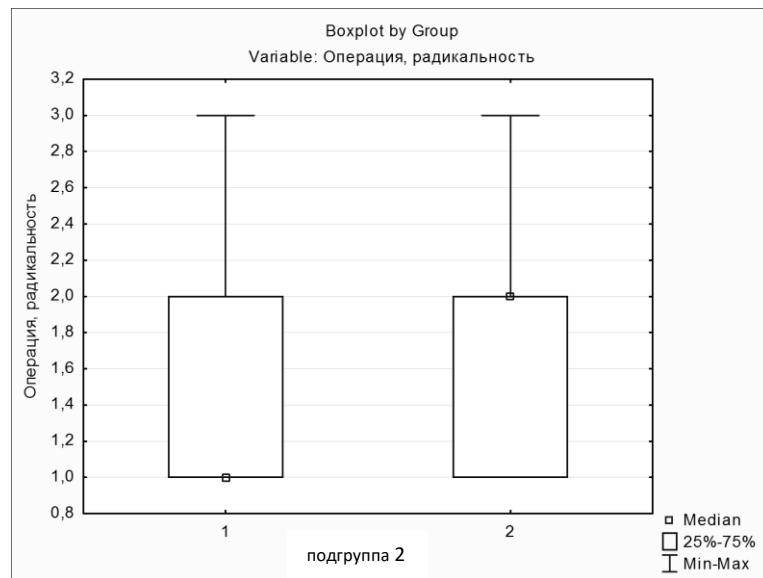


Рисунок 19. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по радикальности операции во 2-й подгруппе

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

#### 2.4.3 Статистический анализ данных 3-й подгруппы исследуемой и контрольной групп (опухоли Grade IV)

Статистический анализ сопоставимости 3-й подгруппы (исследуемой и контрольной групп) по полу, возрасту, гистологии (таблица 13), индексу Карновского, размеру опухоли, радикальности оперативного вмешательства показал, что контрольная и исследуемая группа также репрезентативны ( $p>0,05$ ).

Таблица 13. – Сравнительный статистический анализ 3-й подгруппы (исследуемой и контрольной групп)

Подгруппа 3 (контрольной и исследуемой групп)									
Признак	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	Valid N	Valid N	2*1sided
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пол	2450,0	2401,0	1176,0	0,170	0,864	0,199	49	49	0,865
Возраст	2433,0	2418,0	1193,0	0,049	0,960	0,05	49	49	0,961

## Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гистология опухоли по Grade	2425,5	2425,5	1200,5	-0,004	0,997	-	49	49	-
Индекс Карновского до операции	3478,0	2408,0	1133,0	1,95	0,051	2,089	49	49	0,051
Размер опухоли	2970,0	2916,0	1259,0	-1,174	0,24	-1,17	49	49	0,241
Радикальность операции	3219,5	2667,1	1391,5	0,357	0,720	0,395	49	49	0,719

Распределение больных по полу 3-й подгруппы в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,86$ ) ( $p>0,05$ ) (рисунок 20).

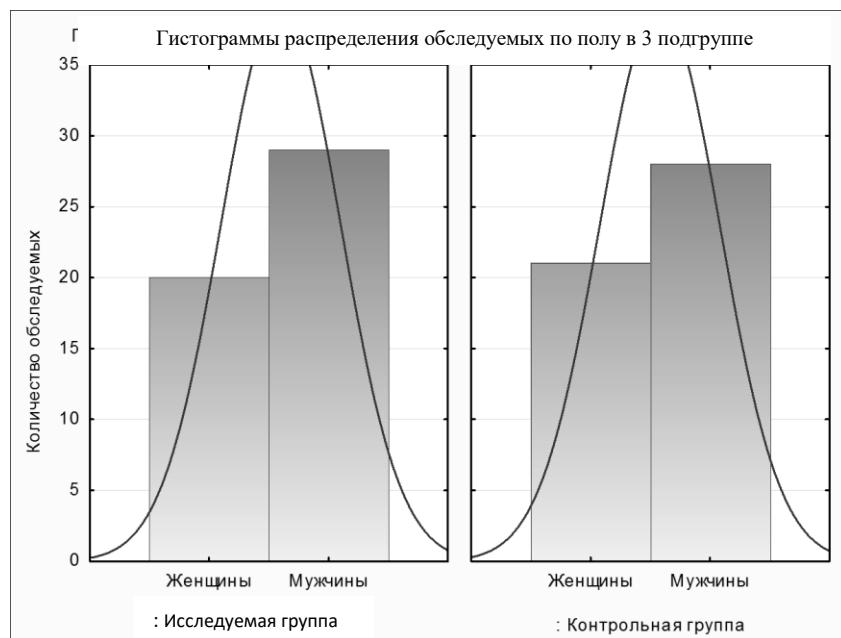


Рисунок 20. – Сопоставимость 3-й подгруппы по полу

Распределение больных 3-й подгруппы по возрасту в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни показал, что группы сопоставимы ( $p=0,96$ ) (рисунок 21).

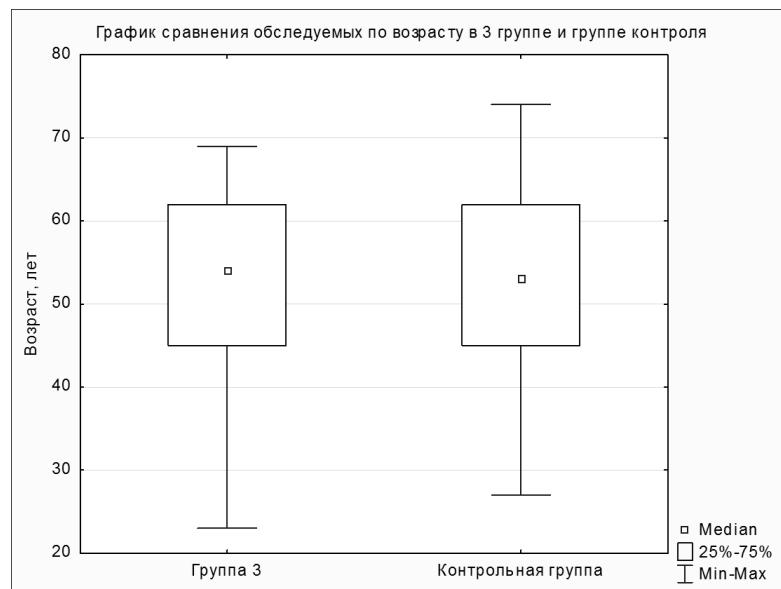


Рисунок 21. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по возрасту в 3-й подгруппе

Распределение больных по индексу Карновского до операции в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни ( $p=0,051$ ) показал, что группы сопоставимы (рисунок 22).

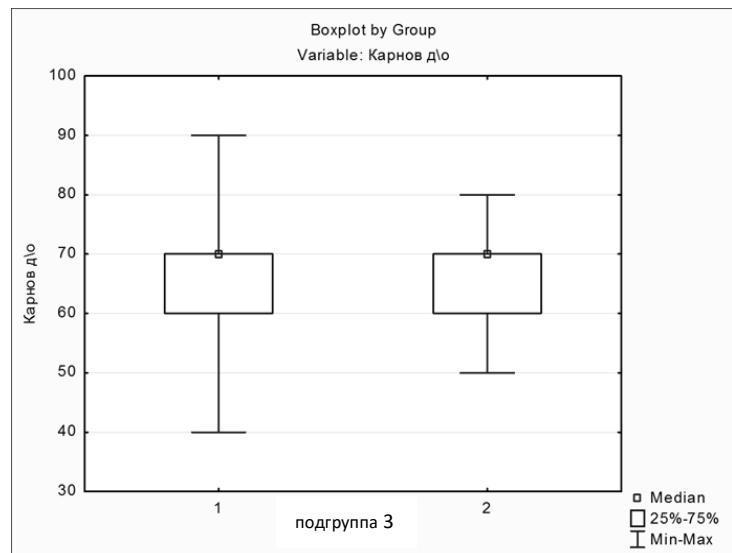


Рисунок 22. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по индексу Карновского в подгруппе 3

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по размеру опухоли в контрольной и исследуемой группах U-тестом Манна-Уитни ( $p>0,05$ ) показал, что группы сопоставимы (рисунок 23).

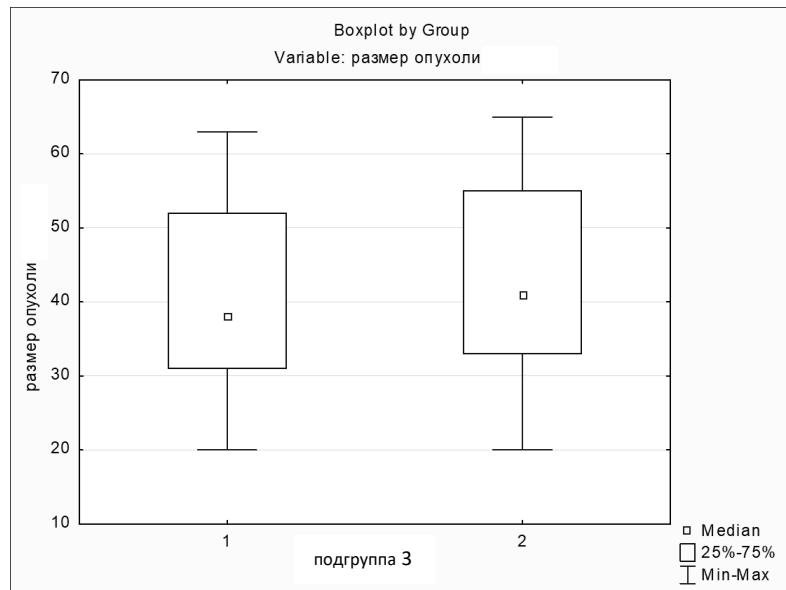


Рисунок 23. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по размеру опухоли в подгруппе 3

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по степени радикальности резекции опухоли в контрольной и исследуемой группах с использованием U-теста Манна-Уитни ( $p=0,72$ ) ( $p>0,05$ ) показало, что группы сопоставимы (рисунок 24).

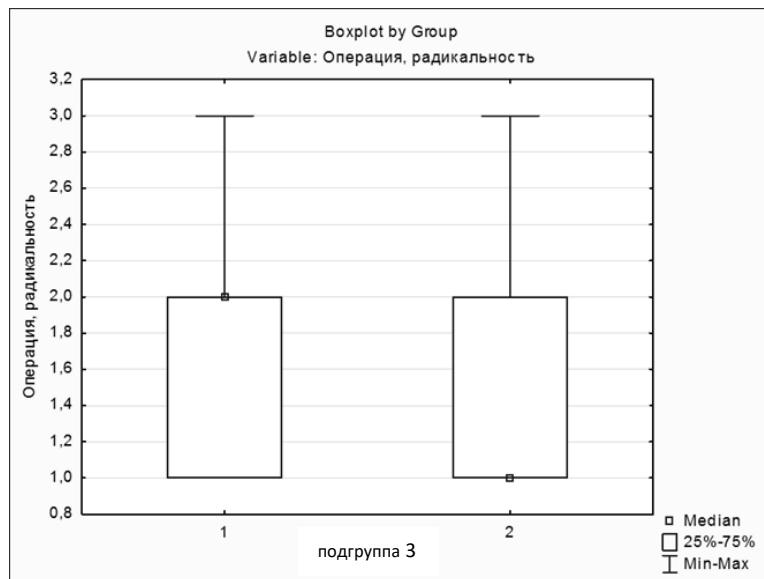


Рисунок 24. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по радикальности операции в подгруппе 3

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Большинство больных после выписки из стационара получали адьювантную терапию (лучевая и химиотерапия) в зависимости от степени анаплазии опухоли и её гистологической принадлежности по классификации ВОЗ (2007).

На основании полученных данных выполнялся анализ ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения на основе функционального статуса больного по шкале Карновского, величины межрецидивного интервала и катамнеза.

2.5 Методика лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга с применением интраоперационной флуоресцентной диагностики, фотодинамической терапии с препаратом Фотодитазин

### 2.5.1 Характеристика препарата Фотодитазин

Фотодитазин – препарат для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей производства ООО «Вета-Гранд» Россия (пат. РФ 2144538 от 20.01.1998, номер регистрационного удостоверения ЛС – 001246 от 10.02.2006 и ЛС-001246 от 18.05.12).

Сырьем для производства Фотодитазина является зеленая микроводоросль *Spirulina Platensis*, культивируемая в асептическом биофотореакторе. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий по 50мг/10мл (5мг/мл) во флаконах темно-коричневого стекла. Активное вещество: Фотодитазин (димеглюмин хлорин Е6) (рисунок 25).

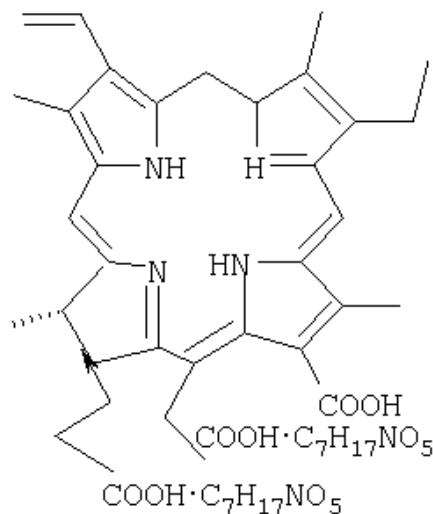


Рисунок 25. – Химическая формула препарата Фотодитазин

Физические свойства: раствор темно-зеленого цвета с желтоватым оттенком.

### Фармакодинамика

Фотодитазин избирательно аккумулируется в злокачественных опухолях. Облучением монохроматическим светом с длиной волны 661–662 нм ложа опухоли достигается фотосенсибилизирующий эффект, включающий генерацию в опухолевой ткани активных форм кислорода (синглетного кислорода) и свободных радикальных частиц и, как следствие, формирование биохимических и структурно-функциональных изменений в клетках опухоли и их гибель. Высокая фотоцитотоксичность Фотодитазина характерна для различных видов опухолей. Нет темновой цитотоксичности, быстрая (в течение 24–48 часов) элиминация из организма, прежде всего из эпителиальных тканей, высокая тропность (т.е. отношение концентрации препарата в опухоли и нормальной ткани), достигнутая в зависимости от типа опухоли. Указанные особенности препарата практически не вызывают повреждений при проведении ФДТ здоровых органов и тканей, а также не приводят к повреждению светом кожных покровов.

### Фармакокинетика

После внутривенного введения Фотодитазина максимальная концентрация в опухоли достигается через 1,5–2 часа (в зависимости от нозологического типа опухоли). Через 4–5 часов концентрация препарата Фотодитазин в опухоли постепенно снижается. Период полуэлиминации препарата – 12 часов. Через 28 часов после внутривенного введения в крови выявляются следовые количества препарата. Максимальный коэффициент контрастности накопления препарата (опухоль/нормальная ткань) зависит от нозологического типа новообразования и может колебаться от 3 до 24. Препарат активно метаболизируется в печени (более 95%). Связь с белками плазмы составляет 92–96%.

### Особенности препарата:

- высокий градиент «опухоль – нормальная ткань» – 10:1 (до 15:1 в некоторых тканях);

- быстрое формирование оптимальных концентраций (через 2–2,5 часа);
- стремительная элиминация из организма: 96% фотосенсибилизатора выводится через 24 часа (98% – через 48 часов); это способствует минимальным рискам побочных фототоксических реакций (кожных и др.);
- практически полное отсутствие специфических и неспецифических побочных действий.

Для Фотодитазина характерен широкий терапевтический интервал (различие между терапевтической и минимальной токсической дозами). Таким образом, исчезает риск нежелательных эффектов вследствие случайной передозировки препарата.

#### 2.5.2 Оборудование для проведения флуоресцентной диагностики

Исследование ФД в работе проводилось с применением методик визуального определения флуоресцентного изображения и локального флуоресцентного анализа с использованием специального программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313 (рисунок 27). Для визуального изучения флуоресценции использовали установку «D-Light AF System» Karl Storz (Германия) и флуоресцентный модуль собственного производства (СПб ЛОМО, разработка Г. В. Папаяна) (рисунок 26).



Рисунок 26. – Флуоресцентный модуль

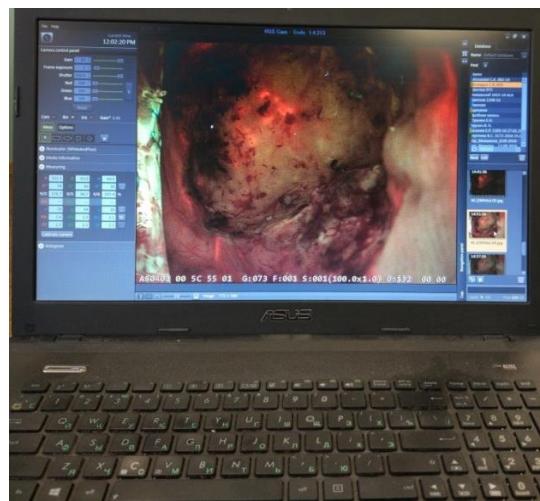


Рисунок 27. – Программное обеспечение RSS Cam – Endo 1.4.313

### 2.5.3 Оборудование для проведения фотодинамической терапии

Для проведения интраоперационной фотодинамической терапии использован полупроводниковый лазер «Латус 2,5» (ООО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург) с длиной волны 665 нм, соответствующей пику поглощения Фотодитазина, стерильные оптоволоконные световоды с различной формой диффузоров (рисунки 28–30).



Рисунок 28. – Полупроводниковый лазер «Латус 2,5»

Технические параметры прибора отражены в таблице 14.

Таблица 14. – Технические параметры лазера «Латус 2,5»

Выходная оптическая мощность, Вт	Диаметр оптического волокна, мкм	Длина волны излучения, нм
0,1	200	665
0,4	200\400	665
1	400	665
2	400\600	665
3	400\600	665
5	600	665

Технические характеристики:

- диапазон выходной мощности в непрерывном режиме от 0,1 до 5 Вт;
- длина волны – 665нм;
- мощность, потребляемая от сети, – не более 350 ВА при мощности до 10 Вт; не более 500 ВА при мощности 15 Вт и более;
- режим работы: импульсный и непрерывный;
- диаметр световода (кварцевое моноволокно) 200, 400, 600 мкм;
- таймер экспозиции от 1 секунды до 30 минут;
- габариты аппарата – 255 × 270 × 110 мм;
- масса аппарата – не более 5 кг.



Рисунок 29. – Формы диффузоров



Рисунок 30. – Световод с насадками для фотодинамической терапии

#### 2.5.4 Методика хирургического лечения с интраоперационной флуоресцентной диагностикой и фотодинамической терапией препаратом Фотодитазин

Во время нахождения пациента на операционном столе, после вводного наркоза и за 1,5–2 часа до предполагаемого удаления новообразования, больному внутривенно вводят Фотодитазин с действующим веществом хлорин Е6, разведенный на 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента. При этом флакон физиологического раствора с разведенным в нем препаратом заключают в светонепроницаемый материал. Фотодитазин селективно аккумулируется в ткани глиомы, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной, что позволяет по характерной для хлоринов красной флуоресценции определить опухолевые очаги.

С целью проведения исследования в свете флуоресценции к операционному микроскопу (LEICA OHS-1) подключали флуоресцентную приставку отечественного производства (разработка Г.В. Папаяна). Она включает специализированный осветитель синего света (387 – 447 нм), который

на время такого исследования выполняет роль стандартного осветителя, обеспечивая высокую плотность и мощность возбуждающего излучения (около 50 мВт/см<sup>2</sup>) необходимого для наблюдения слабой флуоресцентной картины. Также подключалась телевизионно-компьютерная система, включающая высокочувствительную цифровую ТВ камеру (разрешение 752×582, максимальная частота кадров 25 Гц) и специальное программное обеспечение, при помощи которого производилось управление камерой, оценивалась интенсивность флуоресценции в выбранном месте объекта и высококачественная фото- и видеофиксация. Изображения в свете флуоресценции можно было видеть в режиме реального времени на экране компьютерного монитора, и через окуляры микроскопа с встроенными в него желтыми светофильтрами. Флуоресцентная картина позволяет с высоким цветовым контрастом определить ткань новообразования, накопившую Фотодитазин, относительно ткани, в которую препарат не проник. При этом неизмененное мозговое вещество также видно. Происходит это за счет автофлуоресценции в сине-зеленой области спектра, которая характерна любой биологической ткани. Светящуюся красным цветом ткань поэтапно удаляют с учетом физиологической дозволенности.

С помощью компьютера оценивали интенсивность флуоресценции в выбранном месте объекта, а также осуществляли фото- и видеорегистрацию изображения в свете флуоресценции. Это позволяло с высоким цветовым контрастом определить ткань новообразования, накопившую Фотодитазин, относительно ткани, в которую препарат не проник (рисунок 31).

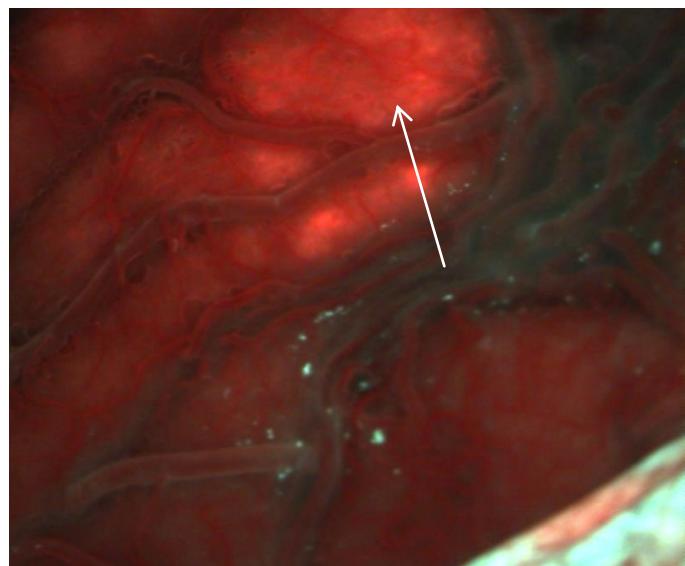


Рисунок 31. – Флуоресценция Фотодитазина в астроцитоме через неизмененную кору височной доли

Для визуальной оценки интенсивности флуоресцентного эффекта использовали четырехбалльную шкалу: 0 – отсутствие видимой флуоресценции, 1 – слабое розовое свечение, 2 – красное свечение, 4 – ярко-красное свечение.

Ткань, накопившую фотосенсибилизатор, поэтапно удаляли под флуоресцентным контролем с учетом физиологической дозволенности (рисунок 32).

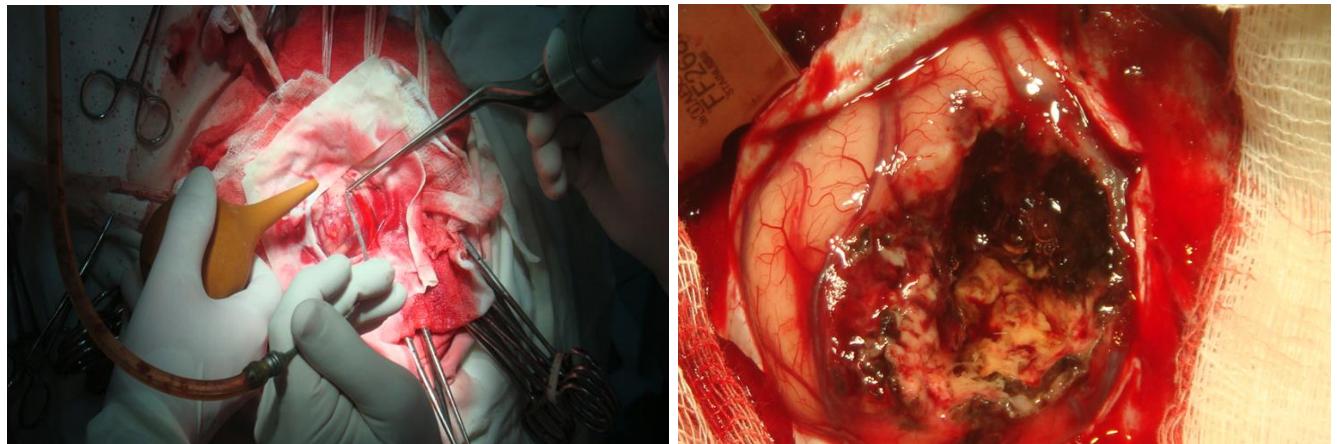
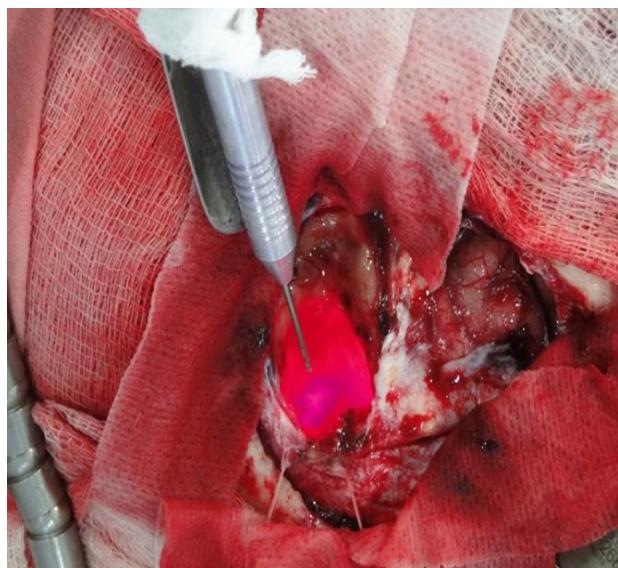


Рисунок 32. – Хирургический этап удаления опухоли

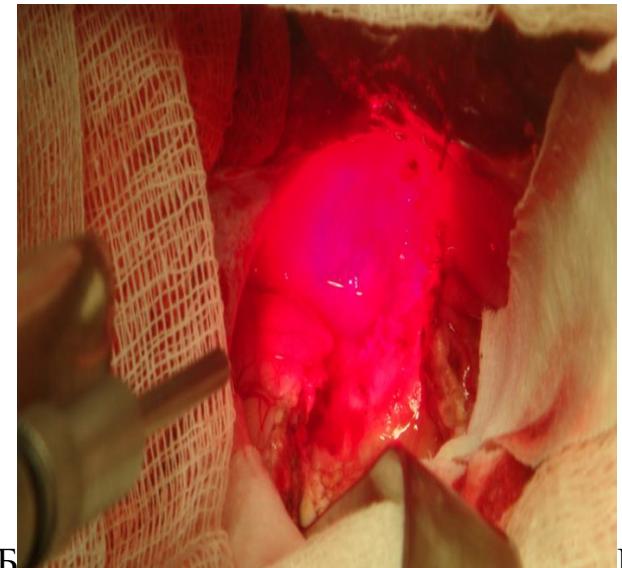
После удаления новообразования по перифокальной зоне достигали тщательного гемостаза. Далее в ложа удаленной опухоли погружали дистальный конец волоконного инструмента, подключенного к лазерному источнику излучения с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт, и проводили фотодинамическое облучение (рисунок 33).



A



Б



В

Рисунок 33. – Проведение фотодинамической терапии ложа удаленной опухоли

При этом образовывается синглетный кислород, который, являясь сильным окислителем, оказывает разрушительное действие на ткань опухоли, накопившую ФС. Длительность облучения на начальном этапе работы определяли расчетным методом, исходя из мощности лазера на выходе волоконного инструмента и с учетом потерь света в нем, а также площади образовавшегося после удаления опухоли ложа. На современном этапе работы, благодаря наличию флуоресцентной приставки к микроскопу, время облучения определяли по эффекту фотовыцветания – облучение заканчивали после исчезновения красного свечения в перифокальной зоне (рисунок 34).

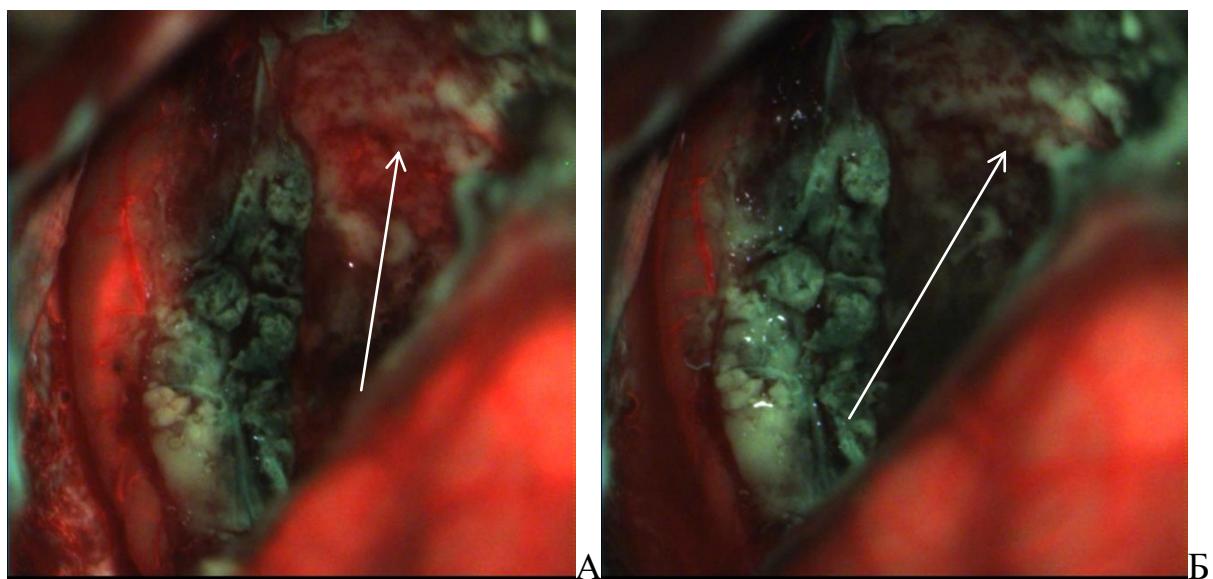


Рисунок 34. – Фотовыцветание ткани ложа удаленной опухоли после сеанса фотодинамической терапии: А – до облучения, Б – после облучения

Длительность облучения обычно не превышала 15–20 мин. Для предотвращения возможности температурного повреждения во время облучения производилось непрерывное орошение ложа физиологическим раствором. Доза света составляла от 65 до 416 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 180 Дж/см<sup>2</sup>) (рисунок 35). В последующие 24 часа пациент носил темные очки во избежание попадания прямого солнечного света на сетчатку глаза с целью предотвращения ухудшения зрения из-за присутствия остатков Фотодитазина на сетчатке.

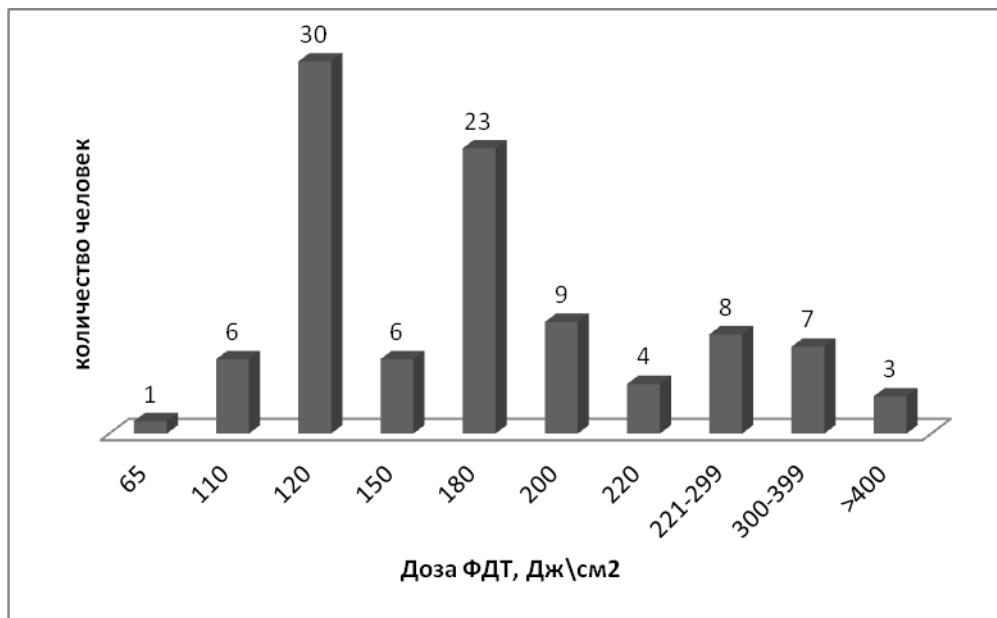


Рисунок 35. – Распределения дозы излучения

Методики фотодиагностики и ФДТ с Фотодитазином в комплексном лечении глиальных опухолей разной степени злокачественности просты, безопасны и не требуют значительного оснащения, специальной подготовки и больших финансовых затрат.

## 2.6. Методы статистической обработки полученных данных

Ретроспективно проведена оценка влияния интраоперационной фотодиагностики и фотодинамической терапии на величину безрецидивного периода и общую продолжительность жизни. Анализ проведен на основании морфологически подтвержденной степени аналазии глиомы. Использован комплекс методов описательной и структурной статистики. Статистические исследования проводили по общепринятым математическим алгоритмам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «STATISTICA 13.0» (StatSoft, США). В качестве критического уровня достоверной дивергенции частот событий в исследуемой и контрольной группах принимали величину  $p < 0,05$ . Для построения диаграмм использовали программу

MS Excel. Раздел структурного анализа включал квантильно-ранговую классификацию непрерывно распределенных количественных показателей с использованием теста Манна-Уитни. В процессе проведения анализа для каждого исследованного количественного показателя вычислялись вероятностные границы квантилей эмпирических распределений. С использованием последней выборки больные делились на группы, упорядоченные по возрастанию признака.

Оценка интенсивности флуоресценции Фотодитазина в ткани глиальных опухолей разной степени злокачественности и в мозговой ткани производилась с использованием теста Манна-Уитни.

## ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДАННЫХ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

### 3.1 Оценка ближайших результатов послеоперационного периода

Осложнений, связанных с применением Фотодитазина, в ближайшем послеоперационном периоде не выявлено.

Всем пациентам в первые 24 часа после операции проведено МРТ (КТ) головного мозга с целью выявления ранних послеоперационных осложнений и оценки степени радикальности оперативного вмешательства. Оценка ближайших послеоперационных результатов также проводилась по функциональному состоянию по шкале Карновского. У пациентов медиана индекса Карновского в раннем послеоперационном периоде в обеих группах (исследования и контрольной) в зависимости от степени злокачественности опухоли составила в группе Grade II – 90 баллов, группе Grade III – 80 баллов, в группе Grade IV – 75 баллов.

В послеоперационном периоде обострений сопутствующих заболеваний не отмечено. Осложнений местного и системного характера, связанных с введением Фотодитазина, не отмечено.

В ходе клинической стабилизации показателей внутричерепного давления и регресса перитуморозного пострезекционного отека глии состояние пациентов обеих групп по функциональному статусу не отличалось.

Распределение больных по индексу Карновского после операции в контрольной и исследуемой группах первой подгруппы U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,26$ ) (рисунок 36).

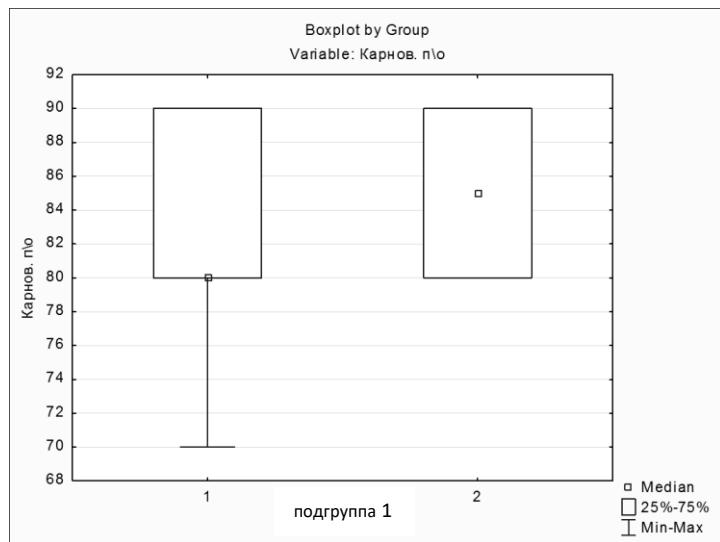


Рисунок 36. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по индексу Карновского после операции в подгруппе 1

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по индексу Карновского после операции в контрольной и исследуемой группах второй подгруппы U-тестом Манна-Уитни показал, что группы сопоставимы ( $p=0,72$ ) (рисунок 37).

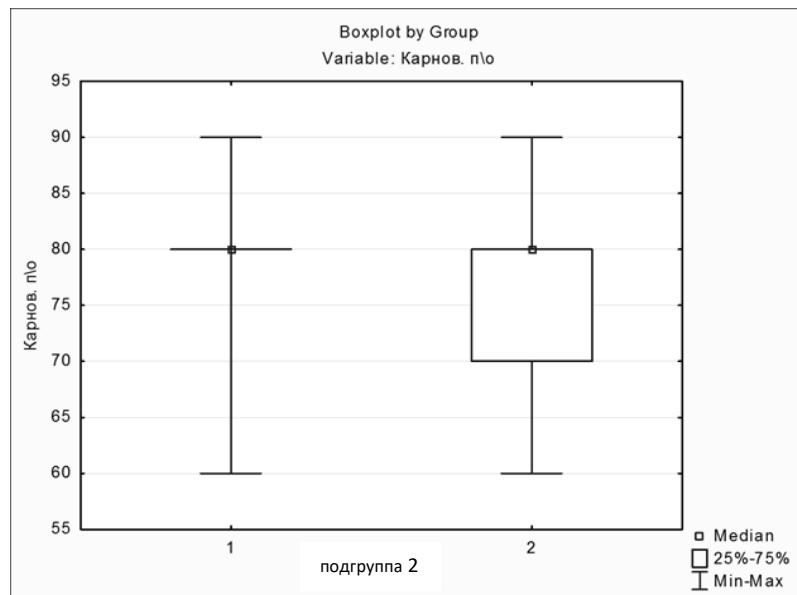


Рисунок 37. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по индексу Карновского после операции в подгруппе 2

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Распределение больных по индексу Карновского после операции в контрольной и исследуемой группах 3-й подгруппы U-тестом Манна-Уитни показало, что группы сопоставимы ( $p=0,46$ ) (рисунок 38).

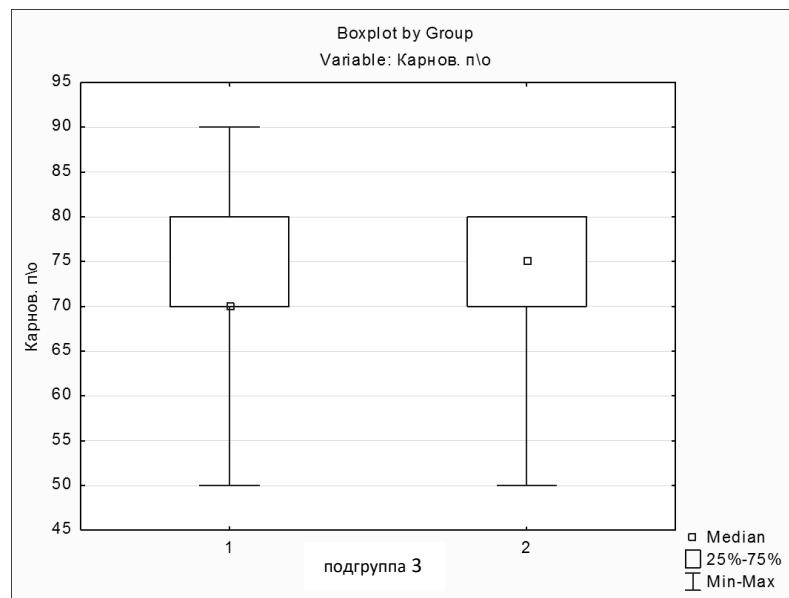


Рисунок 38. – Сопоставимость исследуемой и контрольной групп по индексу Карновского после операции в подгруппе 3

Примечание: 1 – группа исследования, 2 – контрольная группа

Также производилась оценка нарастания неврологической симптоматики в послеоперационном периоде. Нарастание неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде в группе исследования наблюдалось у 22 (22,7%) пациентов, в контрольной группе – у 19 (19,4%) пациентов. В послеоперационном и катамнестическом периодах между группами не было выявлено различий в степени проявления неврологического дефицита (нарастание парезов конечностей, нейропатий черепных нервов ( $p>0,05$ )). Улучшение объективного состояния и регресс неврологического дефицита в разной степени отмечены в исследуемой группе у 15 (15,5%) пациентов, в контрольной группе – у 14 (14,3%). У остальных пациентов неврологический статус был на дооперационном уровне.

До выписки из стационара (как правило, до снятия швов) частичный регресс неврологического дефицита произошел еще у 5 пациентов в исследуемой группе и у 4 пациентов в контрольной группе (таблица 15).

Таблица 15. – Оценка клинической картины в раннем послеоперационном периоде у пациентов исследуемой и контрольной групп

Клиническая картина	Нарастание неврологического дефицита		Регресс неврологического дефицита	
	исследуемая группа n=97	контрольная группа n=98	исследуемая группа n=97	контрольная группа n=98
Двигательные нарушения	5 (5,15%)	6 (6,1%)	4 (4,1%)	11 (11,2%)
Координаторные нарушения	7 (7,2%)	4 (4,1%)	2 (2,1%)	2 (2%)
Нарушение зрения	2 (2,1%)	7 (7,1%)	1 (1%)	3 (3,1%)
Нарушение памяти	6 (6,2%)	8 (8,2%)	2 (2,1%)	1 (1%)
Нарушение речи	7 (7,2%)	3 (3,1%)	3 (3,1%)	5 (5,1%)
Нарушение слуха	3 (3,1%)	5 (5,1%)	2 (2,1%)	2 (2%)
Нарушение чувствительности	8 (8,2%)	7 (7,1%)	7 (7,2%)	2 (2%)
Эпизиндром	3 (3,1%)	5 (5,1%)	4 (4,1%)	3 (3,1%)

В двух (2,1%) наблюдениях в группе исследования больные были реоперированы.

В первом наблюдении – через 10 дней в связи с формированием острой эпидуральной гематомы в зоне оперативного вмешательства вследствие травмы (из-за выраженного головокружения пациент упал и ударился головой); в послеоперационном периоде неврологический статус больного не изменился.

В другом наблюдении через 2 недели после оперативного лечения у пациента возник остеомиелит костного лоскута; выполнено удаление костного лоскута. В послеоперационном периоде также неврологический статус больного не ухудшился.

В обоих случаях у больных были взяты биоптаты из ложа удаленной опухоли, произведена патоморфологическая и иммуногистологическая оценка лечебного патоморфоза вызванного ФДТ. В образцах тканей, полученных после ФДТ, выявлены характерные структурные изменения, которые включают дегенеративные изменения: от ядерных и цитоплазматических признаков, указывающих на апоптоз. Например, маргинальность хроматина вдоль интактной ядерной мембраны, конденсация хроматина, набухшие митохондрии с фрагментацией митохондриальных гребней, увеличение числа цитоплазматических вакуолей, узурации мембран (рисунки 39, 40).

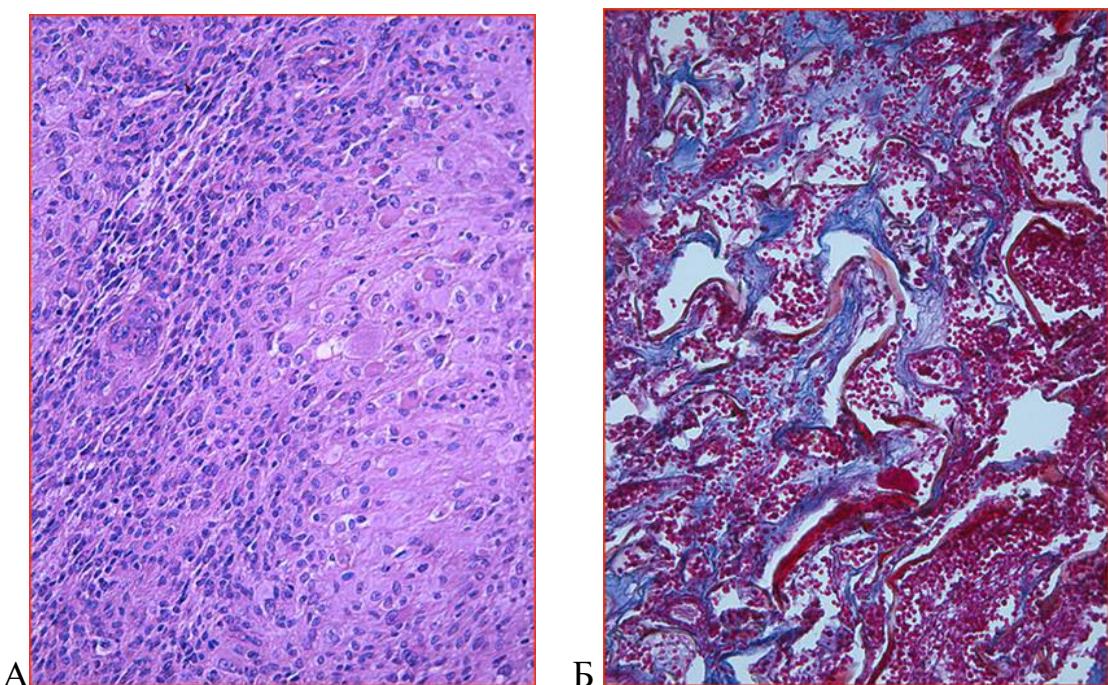


Рисунок 39. – Лечебный патоморфоз глиобластомы до (А) и после (Б) проведения фотодинамической терапии (окраска гематоксилином-эозином)  
Увеличение 200

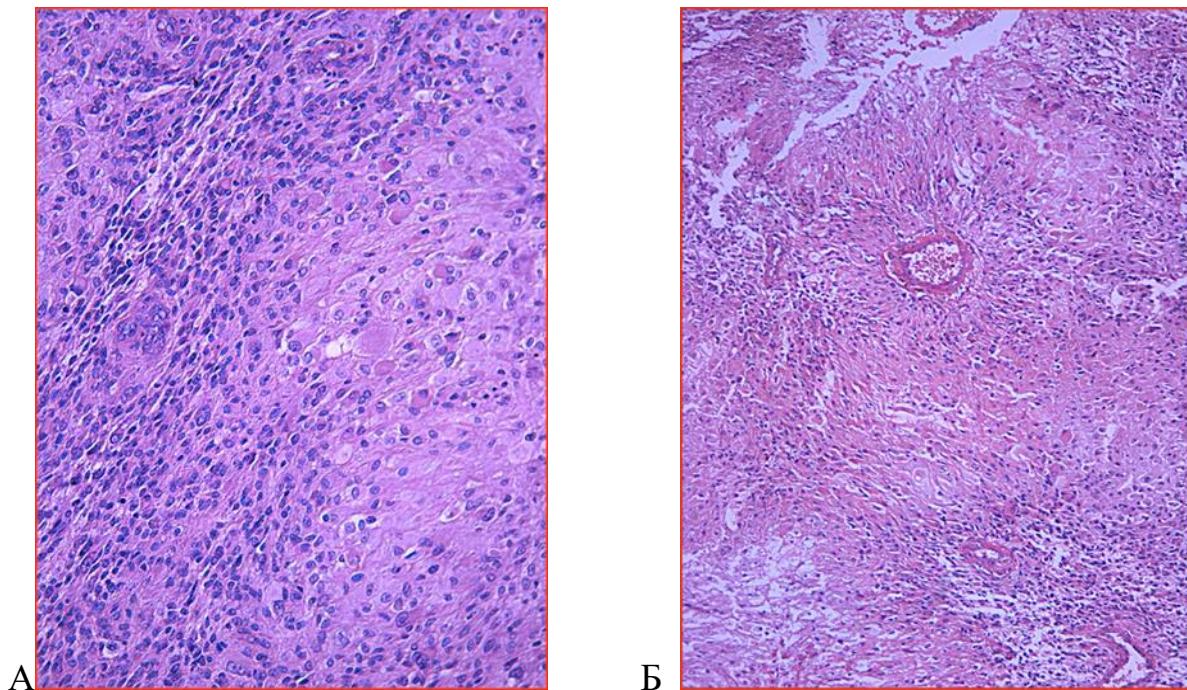


Рисунок 40. – Лечебный патоморфоз глиобластомы до (А) и после (Б) проведения фотодинамической терапии (окраска гематоксилином-эозином)  
Увеличение 200

Также наличие лечебного патоморфоза после ФДТ прослеживается и по данным иммуногистохимии с маркером клеточной пролиферации Ki-67 (в виде уменьшения экспрессии маркера) и белка транскрипционного фактора p53 (уровень также снижается после ФДТ) (рисунки 41, 42).

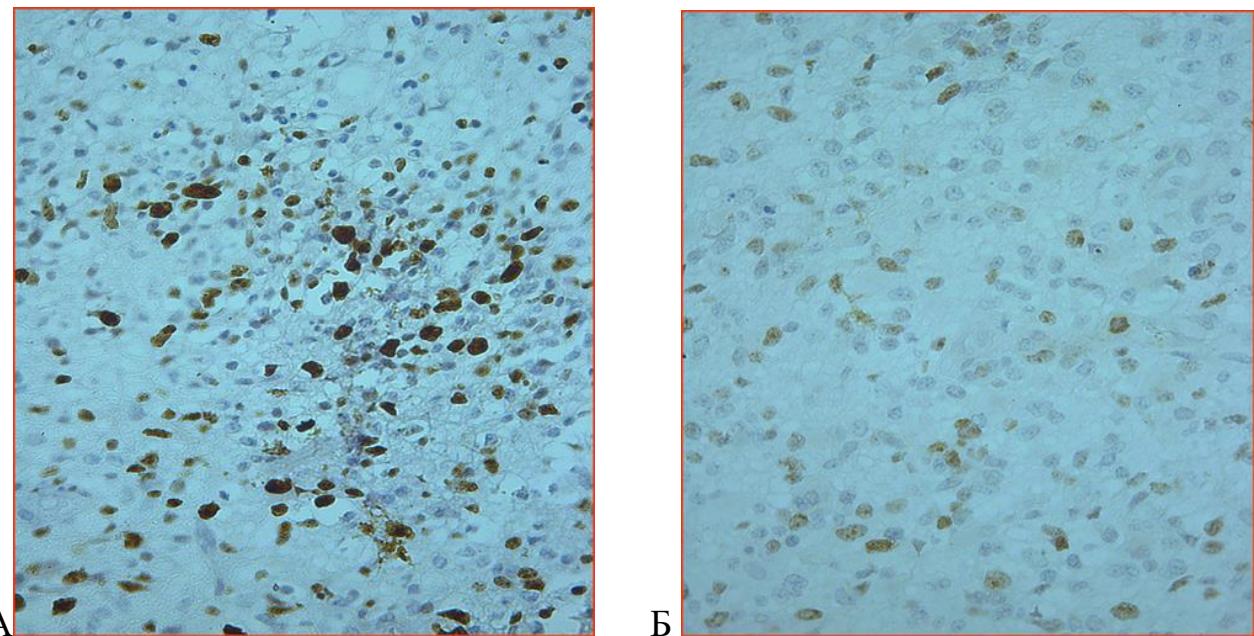


Рисунок 41. – Лечебный патоморфоз глиобластомы до (А) и после (Б) проведения фотодинамической терапии: иммуногистохимическое исследование с маркером Ki 67. Увеличение 400

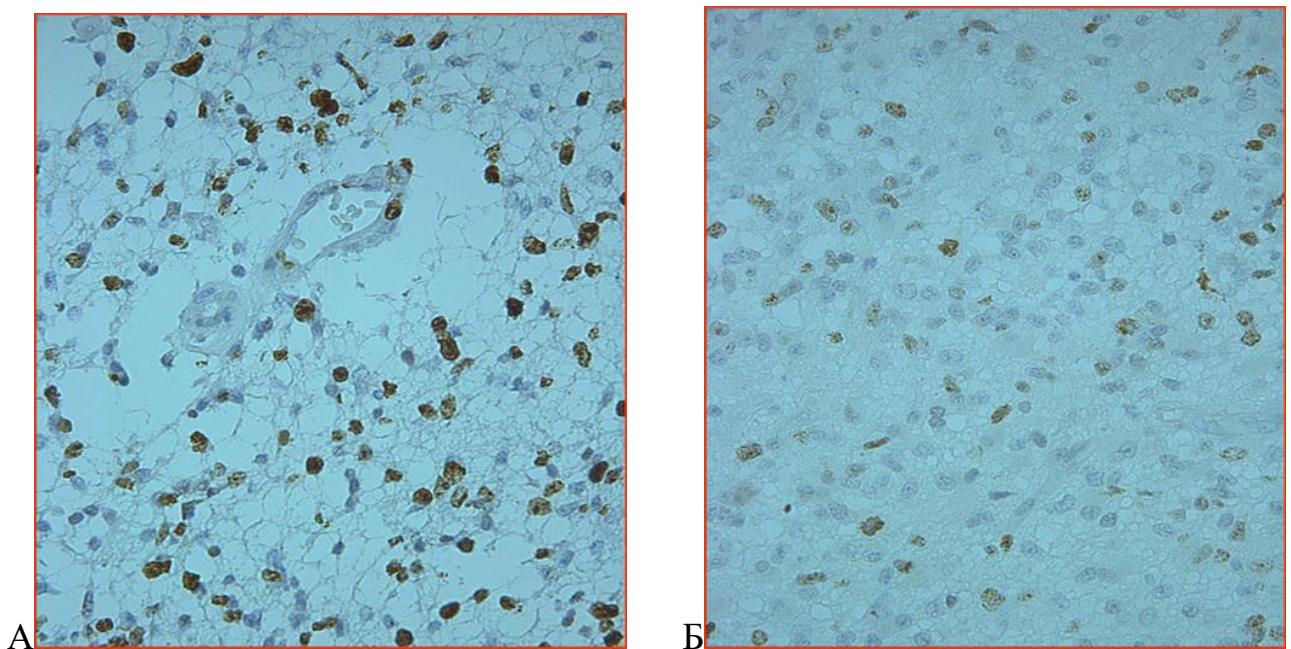


Рисунок 42. – Лечебный патоморфоз глиобластомы до (А) и после (Б) проведения фотодинамической терапии: иммуногистохимическое исследование с маркером p53. Увеличение 400

Динамические исследования лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде не выявили различий между группами. Было выявлено по одному случаю периоперационной смертности (определенной как летальный исход в четырехнедельный период после операции) в каждой группе.

### 3.2 Химиотерапия (ХТ) в послеоперационном периоде

Химиотерапевтическое лечение после выписки больных из стационара было проведено 126 пациентам: в исследуемой группе 61 (62,9%) пациенту, в контрольной группе – 65 (66,3%) (таблица 16).

Объем и вид химиотерапевтического лечения определялись в зависимости от степени злокачественности опухоли, тяжести состояния пациента по шкале Карновского, наличия соматической патологии.

Таблица 16. – Проведение химиотерапии в исследуемой и контрольной группах в зависимости от гистологии по Grade

ХТ	Grade II		Grade III		Grade IV	
	да	нет	да	нет	да	нет
Исследуемая группа	5(27,8%)	13(72,3%)	20(66,7%)	10(33,3%)	36(73,5%)	13(26,5%)
Контрольная группа	7(41,9%)	10(58,8%)	25(78,1%)	7(21,9%)	33(67,3%)	16(32,7%)

При проведении химиотерапии в зависимости от гистологического диагноза применялись различные препараты и схемы: темозоломид, ломустин + винкристин, авастин, мюстофоран, PCV (прокарбазин, цисплатин и винкристин) (рисунок 43).

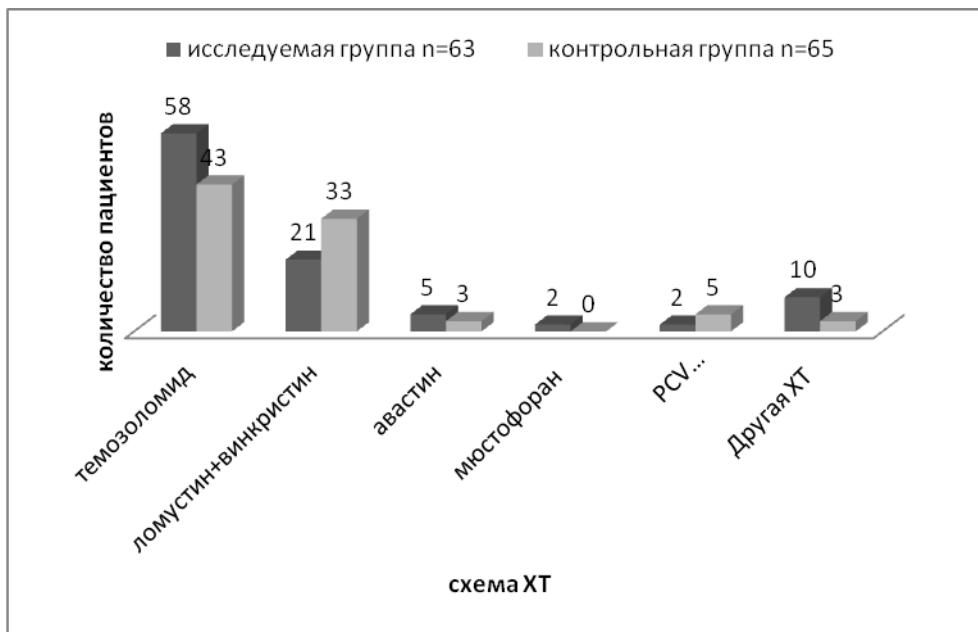


Рисунок 43. – Схемы применяемой химиотерапии в группах в послеоперационном периоде

Примечание: PCV-(прокарбазин+цисплатин+винкристин)

Некоторые пациенты в обеих группах получали несколько схем ХТ (рисунок 44).

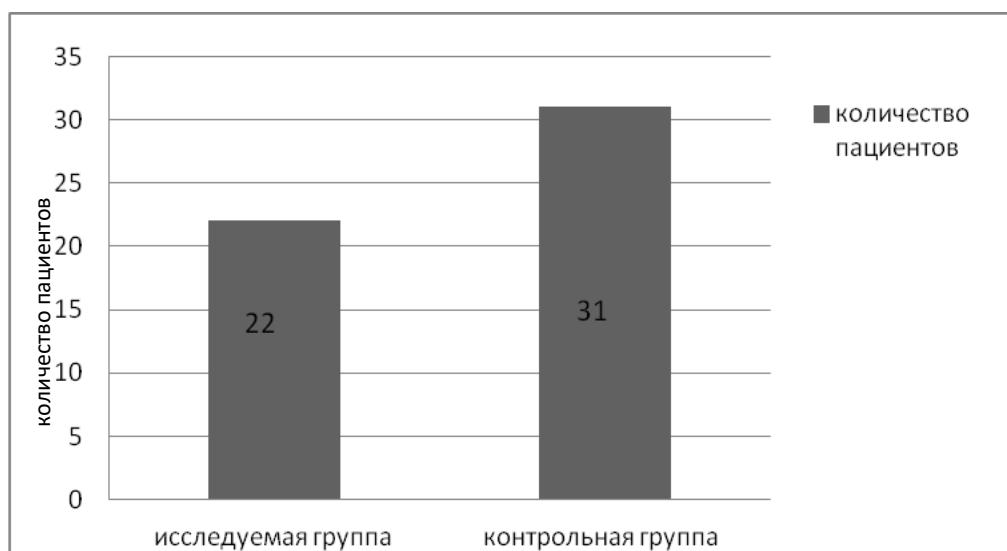


Рисунок 44. – Количество пациентов получавших несколько схем химиотерапевтических препаратов

Наиболее часто применялся темозоломид. Так, курсы темозоломида были проведены 101 (51,8%) пациенту: 58 (59,8%) в исследуемой и 43 (43,9%) в контрольной группах, соответственно. Количество курсов варьировало от 1 до 15 (рисунок 45).

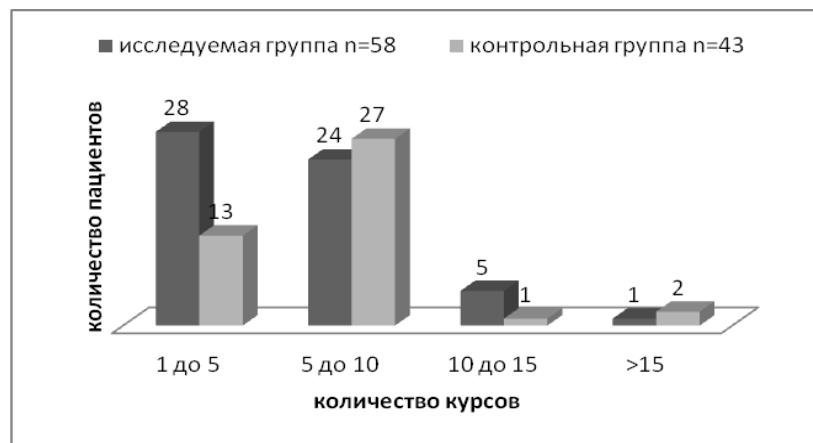


Рисунок 45. – Количество курсов ХТ темозоломидом в контрольной и исследуемой группах

При астроцитомах и олигодендроглиомах II и III степени злокачественности использовалось также сочетание химиопрепарата винкристина и ломустина у 21 (21,6%) больного в исследуемой группе и у 22 (22,4%) больных в контрольной группе (рисунок 46).

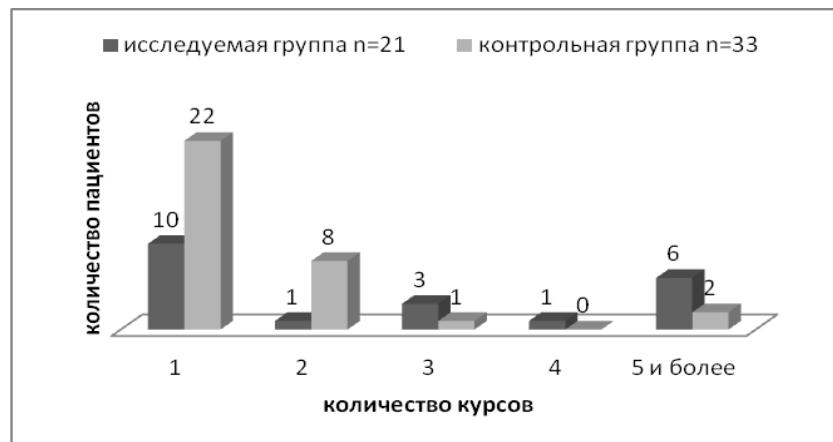


Рисунок 46. – Количество курсов ХТ (ломустин+винкристин) в контрольной и исследуемой группах

У 8 (4,1 %) пациентов с целью химиотерапии применялся авастин: у 5 (5,1%) больных в исследуемой группе и у 3 (3,1%) – в контрольной группе (рисунок 47).

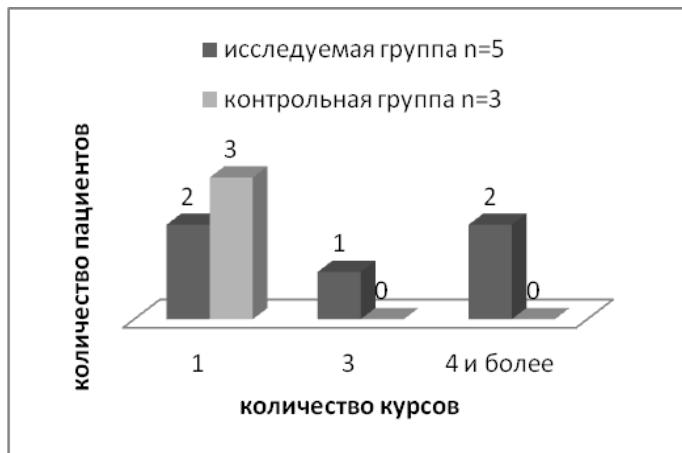


Рисунок 47. – Количество курсов ХТ авастином в контрольной и исследуемой группах

### 3.3 Лучевая терапия в послеоперационном периоде

Лучевая терапия (ЛТ) использовалась у больных в зависимости от гистологической структуры опухоли. Всего лучевую терапию получили 137 (70,2%) пациентов: 73 (75,3%) – в группе исследования и 64 (65,3%) – в контрольной группе. Соотношение больных, получивших лучевую терапию в зависимости от степени злокачественности опухоли, приведено в таблице 17.

Таблица 17. – Проведение лучевой терапии в исследуемой и контрольной группах в зависимости от гистологии по Grade

ЛТ	Grade II		Grade III		Grade IV	
	да	нет	да	нет	да	нет
Исследуемая группа	11(61,1%)	7(38,9%)	25(83,3%)	5(16,7%)	37(75,5%)	12(24,5%)
Контрольная группа	8(47,0%)	9(53,0%)	23(71,9%)	9(28,12%)	33(67,3%)	16(32,7%)

Распределение больных в зависимости от дозы облучения представлено в таблице 18.

Таблица 18. – Общая доза ЛТ в исследуемой и контрольной группах

ЛТ, Грэй	<60	60	61–119	120	>120
Исследуемая группа n=73	6(8,2%)	36(49,3%)	8(11%)	18(24,7%)	5(6,8%)
Контрольная группа n=64	1(1,6%)	49(76,5%)	1(1,6%)	13(20,3%)	0(0%)

Только лучевую терапию (без ХТ) получили 25 (12,8%) пациентов: 15 (15,5%) – в исследуемой группе и 10 (10,2%) – в контрольной группе; 14 (7,2%) пациентов получили только химиотерапию (без ЛТ): 3 (3,1%) пациента в исследуемой группе и 11 (11,2%) – в контрольной группе. Сочетание ЛТ и ХТ применялось у 112 (57,4%) пациентов с различной степенью злокачественности опухоли: 58 (59,8%) пациентам в исследуемой группе и 54 (55,1%) – в контрольной группе. При этом, чем выше степень злокачественности опухоли, тем большее количество пациентов получили ХТ и ЛТ (как в контрольной, так и в исследуемой группах) (таблица 19).

Таблица 19. – Химиотерапия и лучевая терапия в группах

Вид терапии	Grade II (18/17)		Grade III (30/32)		Grade IV (49/49)	
	Иссл. группа	Контр. группа	Иссл. группа	Контр. группа	Иссл. группа	Контр. группа
ЛТ	6 (33,3%)	2 (11,8%)	7 (23,3%)	3 (9,4%)	2 (4,1%)	5 (10,2%)
ХТ	-	1 (5,9%)	2 (6,7%)	5 (15,6%)	1 (2,0%)	5 (10,2%)
ЛТ+ХТ	5 (27.8%)	6 (35,3%)	18 (60,0%)	20 (62,5%)	35 (71,4%)	28 (57,1%)

Проведенное исследование показало, что интраоперационная ФДТ в хирургии глиом не вызывает развития осложнений, обусловленных её использованием, и не ухудшает соматическое и функциональное состояние пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

Применение фотодинамической терапии дает возможность интраоперационно воздействовать на диссеминированные опухолевые клетки, залегающие в перифокальной зоне, вызывая в них структурные изменения (лечебный патоморфоз), что улучшает отдаленные результаты лечения больных злокачественными глиомами.

В целом анализ ближайшего послеоперационного периода и объем проводимой адьювантной терапии в группе исследования и группе контроля, не выявил значительных различий.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

28 пациентам проведена флуоресцентная диагностика с отечественным препаратом группы хлоринов Е6 2 поколения Фотодитазином в процессе оперативного вмешательства.

Распределение пациентов, которым проводилась ФД, в зависимости от степени злокачественности опухоли по классификации Grade (ВОЗ 2007г):

Grade II (5 пациентов): 2 – фибриллярно-протоплазматические астроцитомы, 2 – олигоастроцитомы, 1 – олигодендроглиома.

Grade III (9 пациентов): 6 – анатомических астроцитом, 1 – анатомическая олигодендроглиома, 2 – анатомические олигоастроцитомы.

Grade IV (14 пациентов): 13 – глиобластом, 1 – глиосаркома.

Эффективность ФД оценивалась по результатам сопоставления данных визуальной оценки флуоресценции и морфологического исследования флуоресцирующей и не флуоресцирующей тканей;

### 4.1 Оценка видимой флуоресценции

После хирургического доступа к опухоли осуществлялся осмотр опухоли и окружающих тканей головного мозга во флуоресцентном режиме. У 25 из 28 больных отмечена флуоресценция опухоли, и у всех 28 больных – отсутствие флуоресценции визуально неизмененных тканей головного мозга. Всем больным опухоль была удалена до видимого неизмененного вещества головного мозга. Далее у всех пациентов был проведен осмотр стенок полости резецированной опухоли во флуоресцентном режиме. У всех 25 больных, у которых определялась флуоресценция, зарегистрированы очаги флуоресценции на стенках полости резецированной опухоли (таблицы 20, 21). Участки флуоресцирующей ткани со стенок полости резецированной опухоли удалены и направлены на морфологический анализ. Кроме этого были взяты биоптаты не флуоресцирующих участков со стенок полости удаленной опухоли.

Таблица 20. – Сравнительный анализ наличия видимой флуоресценции при различных глиомах головного мозга

Grade	Флуоресценция	
	положительная	отрицательная
II (n=5)	4 (80%)	1 (20%)
III (n=9)	8 (88,9%)	1 (11,1%)
IV (n=14)	13 (92,9%)	1 (7,1%)

Для визуальной оценки интенсивности флуоресценции использована четырехбалльная шкала: 0 (–) – отсутствие видимой флуоресценции, 1(+) – слабо-красное свечение, 2(++) – красное свечение, 3(+++) – ярко-красное свечение.

Таблица 21. – Распределение интенсивности видимой флуоресценции в хирургии глиом разной степени злокачественности

Grade опухоли (количество пациентов)	Интенсивность флуоресценции			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Grade II (5)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)
Grade III (9)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	6 (66,7%)
Grade IV (14)	1 (7,15%)	-	1 (7,15%)	12 (85,7%)
Всего (28)	3 (10,7%)	2 (7,1%)	4 (14,3%)	19 (67,9%)

При исследовании связи между степенью злокачественности новообразования по Grade и интенсивностью видимой флуоресценции выявлена достоверная корреляция между данными параметрами ( $p<0,05$ ). Видимая

флуоресценция чаще выявлялась в группе опухолей Grade III – IV по сравнению с астроцитомами Grade II (рисунки 48–51).

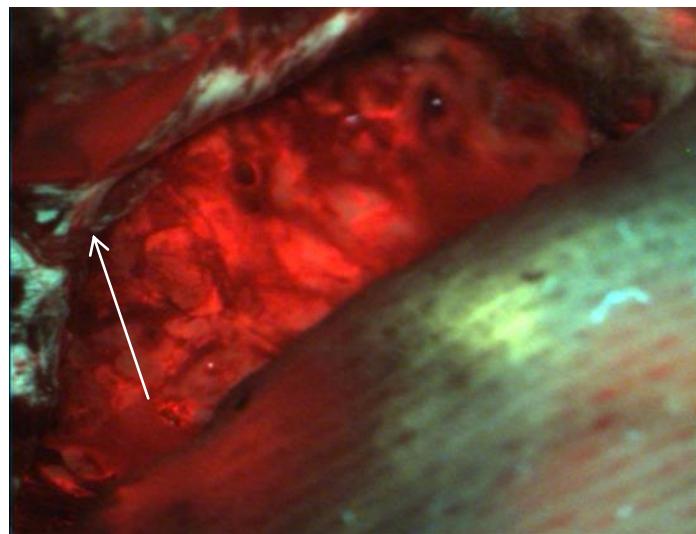


Рисунок 48. – Флуоресценция Фотодитазина в анатомической олигоастроцитоме



Рисунок 49. – Флуоресценция Фотодитазина в анатомической астроцитоме

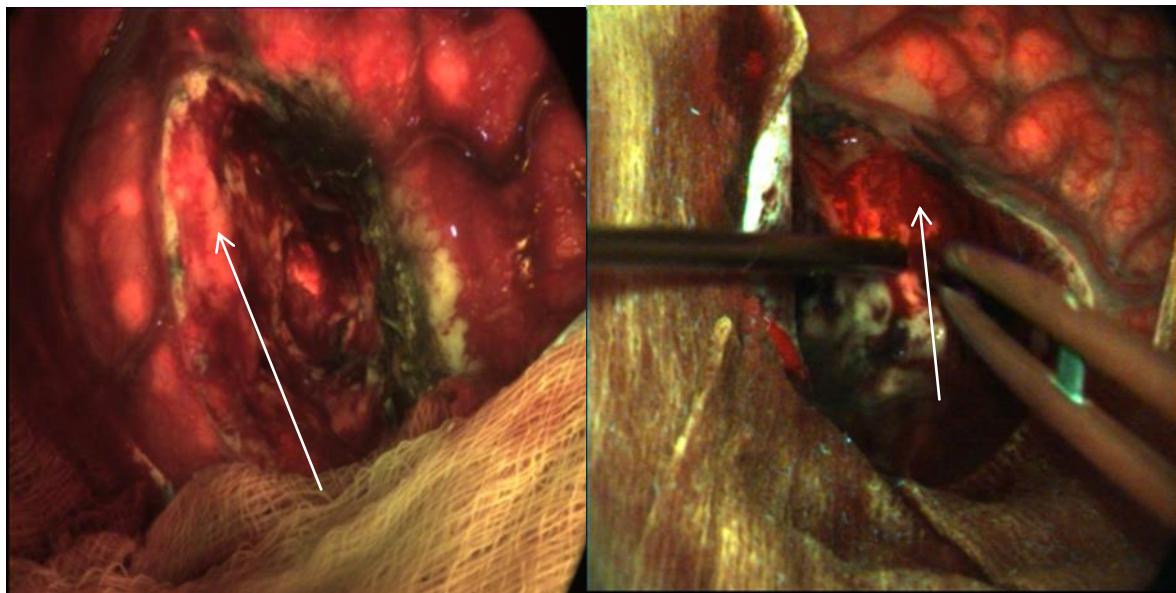


Рисунок 50. – Флуоресценция Фотодитазина в глиобластоме

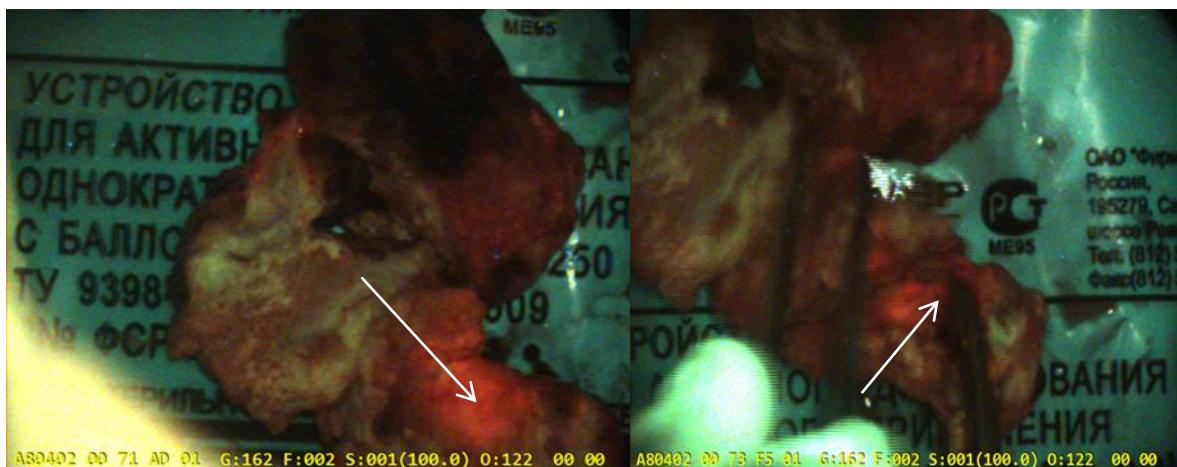


Рисунок 51. – Флуоресценция Фотодитазина в узле глиосаркомы после удаления

Среди Grade II астроцитом видимая флуоресценция (2 и более баллов) наблюдалась у 3 из 5 пациентов (60%). Среди Grade III глиом видимая флуоресценция (2 и более баллов) достигнута у 7 из 9 пациентов (77,8%). Среди Grade IV глиом видимая флуоресценция (2 и более баллов) достигнута у 13 из 14 пациентов (92,9%).

Оценку остаточной флуоресценции проводили на всем этапе удаления глиальной опухоли. Данные анализировались по интраоперационной

видеозаписи оперативного вмешательства. У 47% отмечена остаточная флуоресценция. Операция была продолжена до исчезновения визуализируемой флуоресценции у 85% пациентов. Расширение зоны резекции у остальных пациентов признано нецелесообразно в связи с близко расположенными функционально значимыми зонами. При увеличении объема резекции по данным остаточной флуоресценции неврологического дефицита не отмечено.

Оценка характера структуры свечения проведена у 20 пациентов с разной степенью анаплазии глиальной опухоли (таблица 22). Гомогенный характер свечения определялся в большинстве глиом. Корреляционной связи между характером свечения и степенью анаплазии опухоли не получено ( $p<0,05$ ).

Таблица 22. – Структурный анализ характера свечения опухоли

Характер свечения	Число пациентов
Гомогенное (рисунок 52)	15 (75%)
Очаговое (рисунок 53)	3 (15%)
Стенка опухоли (рисунок 54)	2 (10%)

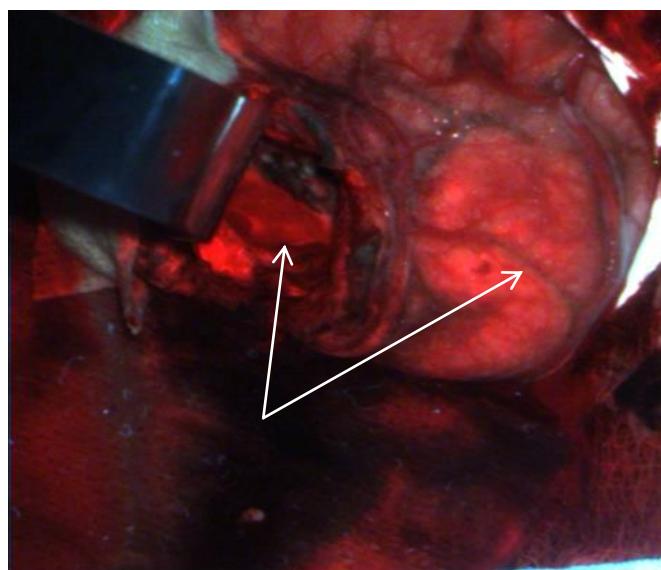


Рисунок 52. – Гомогенное свечение в глиобластоме

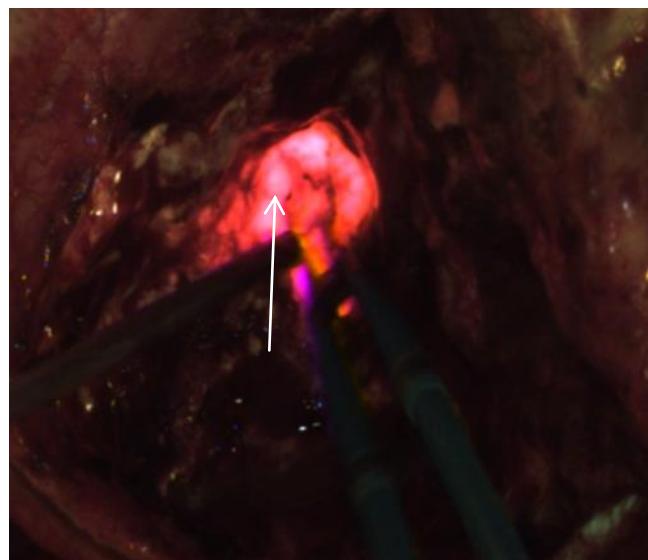


Рисунок 53. – Очаговое свечение в анапластической астроцитоме

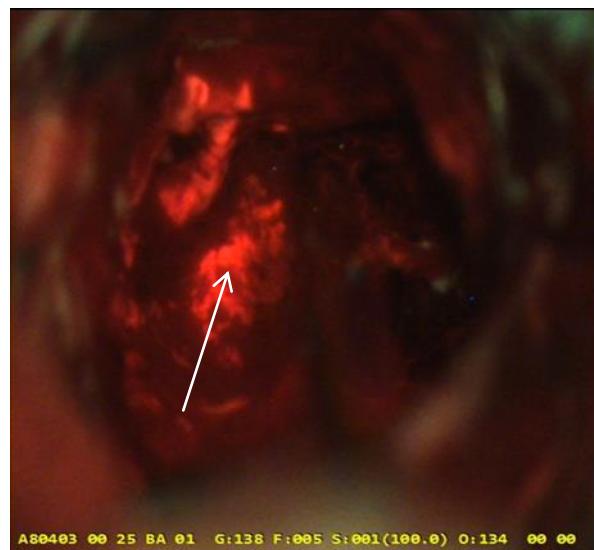


Рисунок 54. – Свечение в стенке глиобластомы

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности метода флуоресцентно-контролируемой резекции глиом с ФС Фотодитазин на основании флуоресцентного эффекта с использованием микроскопа Leica с флуоресцентным модулем показал, что для хирургии глиом Grade II чувствительность составила 68,7%, специфичность – 60,5%; для хирургии глиом Grade III–IV чувствительность – 85,3%, специфичность – 77,1%.

#### 4.2 Сравнительный анализ данных флуоресцентной диагностики и других нейровизуализационных методик

У всех 28 пациентов с ФД проведена оценка контрастирования на предоперационных снимках МРТ в Т1 режиме. Оценка контрастирования проведена по 4 балльной шкале (0 – отсутствие контрастирования (2 (7,2%) пациента), 1 – очаговое контрастирование (9 (32,1%) пациентов), 2 – равномерное контрастирование (6 (21,4%) пациентов), 3 – кольцевидное накопление контраста с гиподенсным содержимым в центре опухоли (11 (39,3%) пациентов)). При сравнительном анализе видимой флуоресценции с данными предоперационной МРТ с контрастом (Т1 режим) получена прямая корреляционная связь ( $p>0,05$ ) от накопления контраста на МРТ и степенью анаплазии глиомы. Чем выше степень анаплазии, тем более выражено контрастирование по данным МРТ и ярче видимая интраоперационная флуоресценция.

Накопительная способность контраста на МРТ при глиомах низкой степени анаплазии была наиболее характерна для олигодендроглиом, глиом с наличием кистозного компонента.

Исследования различных участков глиобластомы в зависимости от степени флуоресценции при сравнительном анализе с гистологическими результатами показало, что зоне некроза опухоли соответствовало отсутствие флуоресценции (97%) либо очень слабая флуоресценция (3%). Очень яркая флуоресценция выявлена в зоне инфильтрации опухоли (94%). В солидной части опухоли видимая флуоресценция определялась у 85%.

У 2 пациентов (Grade III – 1, Grade IV – 1) проведен сравнительный анализ интенсивности флуоресценции Фотодитазина в разных участках глиобластомы в сравнении с МРТ (Т1-режим) с контрастом, ПЭТ+КТ, интраоперационного УЗИ, гистологическими биоптатами (окраска гематоксилином-эозином) (рисунок 55).

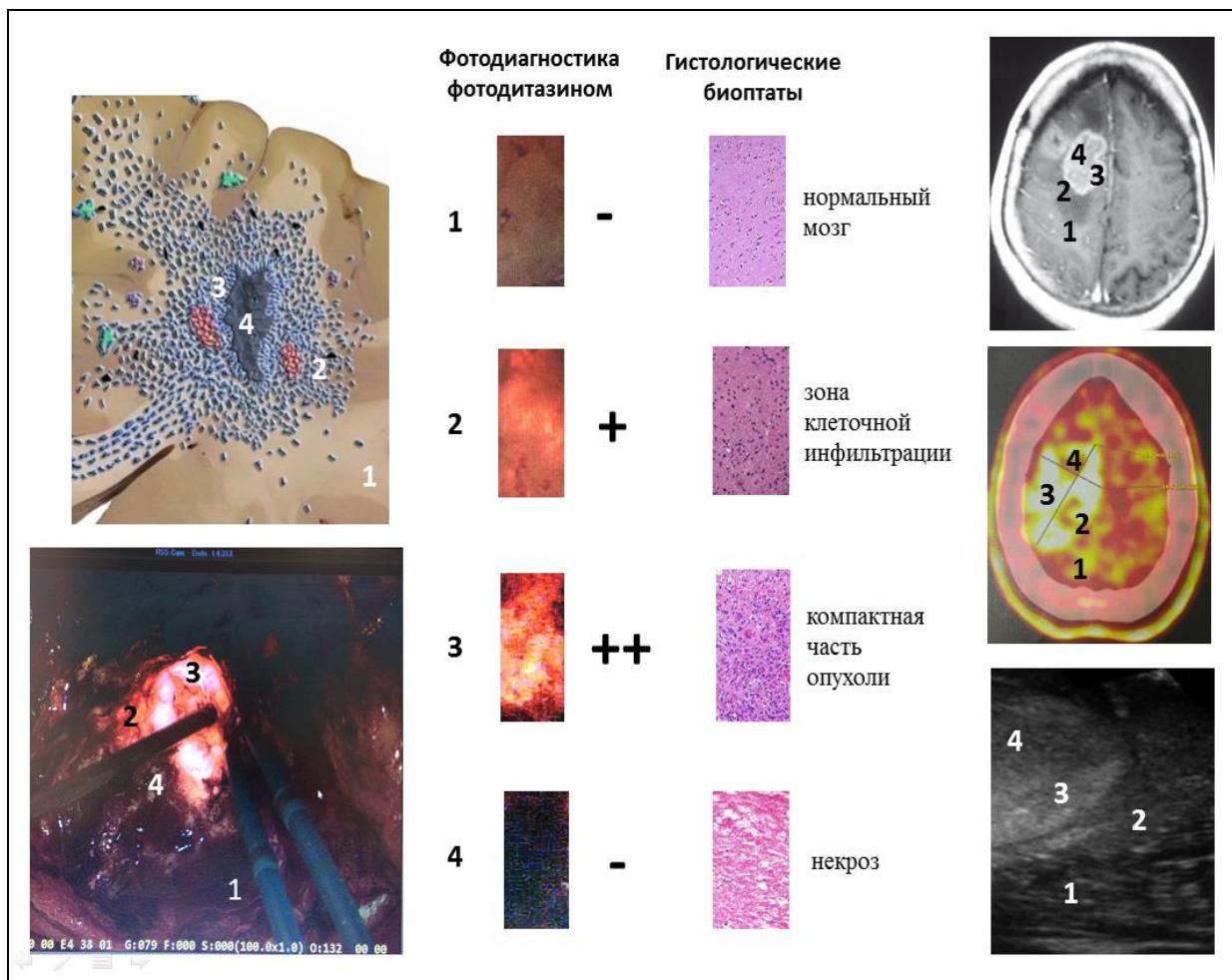


Рисунок 55. – Интенсивность флуоресценции Фотодитазина в разных участках глиобластомы при сравнении с МРТ (Т1-режим) с контрастом, ПЭТ+КТ, интраоперационным УЗИ, гистологическими биоптатами (окраска гематоксилином-эозином)

Сравнительный анализ различных методик у этих двух пациентов показал прямую корреляционную зависимость от степени злокачественности опухоли и интенсивности флуоресценции, индекса накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ+КТ и накопления контраста на МРТ. Чем выше злокачественность участка опухолевой ткани, тем больше интенсивность свечения Фотодитазина и больше индекс накопления радиофармпрепарата на ПЭТ+КТ и контраста на МРТ. При этом границы опухоли при использовании различных методик колебались до 7 мм. Фотодитазин и контраст на МРТ практически не визуализирован в зоне некроза опухоли, как и снижение активности накопления

радиофармпрепарата по данным ПЭТ+КТ. При сравнительном анализе с интраоперационным УЗ-исследованием граница опухоли была более размыта из-за наслоения зоны перифокального отека (при этом УЗ перфузионный метаболизм в тканях не оценивался).

При сравнительном анализе ПЭТ с метионином и Фотодитазин обусловленной флуоресценции у трех пациентов с глиобластомой, двух пациентов с анатомической астроцитомой и одного пациента с фибриллярно-протоплазматической астроцитомой была получена прямая корреляционная связь между индексом накопления, интенсивностью флуоресценции и степенью анатомии опухоли ( $p<0,05$ ). Более высокий индекс накопления (1,7–3,9) и более яркая флуоресценция (+++) отмечены при глиобластоме (Grade IV). Низкий индекс накопления (0,9) и очень слабая флуоресценция (+) отмечалась при Grade II опухолях. Таким образом, при низкодифференцированных глиомах чувствительность ПЭТ составила 88%, у Фотодитазин-обусловленной навигации – 79% (таблица 23).

Таблица 23. – Сравнительный анализ данных гистологической классификации Grade и ВОЗ, Ki-67, индексу накопления ПЭТ с метионином и интенсивности видимой флуоресценции

№	Пол	Локализация доля	Grade	ВОЗ	Ki-67%	Индекс накопления ПЭТ	Флуоресценция
1	м	височная	IV	ГБ	35	3,94	3 (+++)
2	м	лобная	IV	ГБ	29	1,77	3 (+++)
3	ж	височная	IV	ГБ	31	2,53	3 (+++)
4	м	теменная	III	АА	15	1,41	2(++)
5	м	лобная	III	АА	14	1,22	2(++)
6	ж	лобная	II	ФПА	4	0,91	1(+)

Флуоресцентная диагностика с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда (например, Фотодитазин, Радахлорин и пр.) проводится в том же оптическом диапазоне, что и с порфириновыми ФС (Kostron H., 2010).

При сравнительном анализе степени злокачественности опухоли по данным МРТ в Т1 режиме и интенсивности видимой интраоперационной флуоресценции с Фотодитазином, выявлена прямая корреляционная зависимость. Интенсивность флуоресценции Фотодитазина в ткани опухоли была выше у пациентов с высокой способностью к накоплению контрастного вещества на МРТ изображениях. Накопительная способность контраста на МРТ при глиомах низкой степени анаплазии была наиболее характерна для олигодендроглиом, глиом с наличием кистозного компонента.

#### 4.3 Морфологический анализ флуоресцентно-негативных и флуоресцентно-позитивных зон опухоли

Для определения степени злокачественности опухоли (grade) в большинстве нейроэпителиальных опухолей незаменимым является количественное иммуногистохимическое (ИГХ) определение ядерной экспрессии Ki67. По данным ВОЗ (2007), эти параметры выглядят следующим образом: G I – 1–3%, G II – 4–5%, G III – 5–10% и G IV – в среднем 15–20% и выше (Мацко Д.Е., 2013; Shiraishi T., Tabuchi K., 2003).

При сравнительном анализе видимой флуоресценции с данными морфологии (Ki-67, p53) получена достоверная корреляция со степенью анаплазии глиомы (коэффициент Спирмена  $p<0,001$ ). Более яркая флуоресценция отмечена при глиомах Grade IV, слабая флуоресценция в большей степени – у низкозлокачественных глиом.

Сравнительный анализ зон флуоресценции опухоли с результатами морфологических исследований показал прямую корреляционную зависимость между интенсивностью флуоресценции Фотодитазина и степенью злокачественности участка опухоли, маркером ядерной экспрессии Ki67, транскрипционного фактора клеточного цикла – белка p53 в тканях ( $p>0,05$ ). Чем выше интенсивность флуоресценции Фотодитазина, тем выше уровень Ki67 и белка p53. При этом зона некроза опухоли характеризуется низким уровнем

интенсивности флуоресценции и низкими значениями Ki67 и белка p53 (рисунок 56).

	Флуоресценция фотодитазина	Интенсивность флуоресценции	Гистология	Ki-67	%	p53	Иммуно-позитивность
Нормальный мозг		-			0		-
Зона клеточной инфильтрации		++			14		++
Компактная часть опухоли		+++			31		+++
Некроз		-			1		+

Рисунок 56. – Сравнение зон флуоресценции с результатами морфологических исследований (флуоресценция и её интенсивность, биоптаты с окраской гематоксилином-эозином, маркер клеточной пролиферации Ki-67 и его значение, транскрипционный фактор p53 и его выраженность)

Позитивная флуоресценция с Фотодитазином имела прямую корреляционную зависимость от степени злокачественности опухоли (количества митозов, степени ядерного полиморфизма, выраженности сосудистой пролиферации и значений уровня Ki67 и белка p53), по данным гистологических исследований (таблица 24).

Таблица 24. – Анализ флуоресцентно негативных и флуоресцентно позитивных зон в биоптатах тканей глиальных опухолей разной степени злокачественности (Grade II–IV)

Показатель	Степень выраженности	Фотодитазин-обусловленная флуоресценция		p
		негативная флуоресценция	позитивная флуоресценция	
Пациенты	количество	3 (100%)	25 (100%)	-
МРТ изображение	Нет	2 (75%)	3 (12%)	<0.0001
	Неоднородное /слабое	0 (0%)	6 (24%)	
	только в центре	1 (25%)	16 (64%)	
Grade	II	1 (33,3%)	4 (16%)	<0.0001
	III	1 (33,3%)	8 (32%)	
	IV	1 (33,3%)	13 (52%)	
Гистология				
Митозы	Нет	2 (66,6%)	2 (8%)	<0.0001
	Мало	1 (33,3%)	11 (44%)	
	Много	0 (0%)	12 (48%)	
Ядерный полиморфизм	Низкий	1 (33,3%)	2 (8%)	<0.0001
	Средний	1 (33,3%)	17 (68%)	
	Высокий	1 (33,3%)	6 (24%)	
Сосудистая пролиферация	Нет	3 (100%)	21 (84%)	-
	Есть	0 (0%)	4 (16%)	
Некрозы	Есть	2 (66,6%)	22 (88%)	-
	Нет	1 (33,3%)	3 (12%)	
Ki-67(MIB-1)	Значение	4,7±3,1	17,1±5,3	<0,0001
p53	Значение	от + до +++		<0,0001

При сравнительном анализе интенсивности видимой флуоресценции глиом Grade II с глиомами Grade III и Grade IV, Grade III и Grade IV с помощью метода дисперсионного анализа и t-критерия Стьюдента выявлена статистически значимое различие между глиомами Grade II – Grade III и Grade II – Grade IV ( $p=0,004$ ).

Анализ результатов ИГХ (имmunогистохимического исследования) срезов флуоресцентно негативных и флуоресцентно позитивных глиальных опухолей разной степени злокачественности (Grade II – Grade IV) показал прямую корреляционную зависимость различия в количественном содержании белковых маркеров Ki-67 (MIB-1) и P53 (TP53).

Для флуоресцентно позитивных глиом характерна более высокая скорость пролиферации и меньшая степень дифференцировки, более высокая злокачественность.

#### 4.4 Исследование перифокальной зоны по интенсивности флуоресценции

У 5 больных (Grade III – 2, Grade IV – 3) исследована перифокальная зона опухоли, взяты участки ткани, соответствующие разным зонам интенсивности флуоресценции (рисунок 57).

Интенсивной флуоресценции перифокальной зоны соответствует более высокая степень анаплазии, более высокий уровень индекса TP53 и Ki-67, а также более высокий уровень вазоэндотелиального ростового фактора.

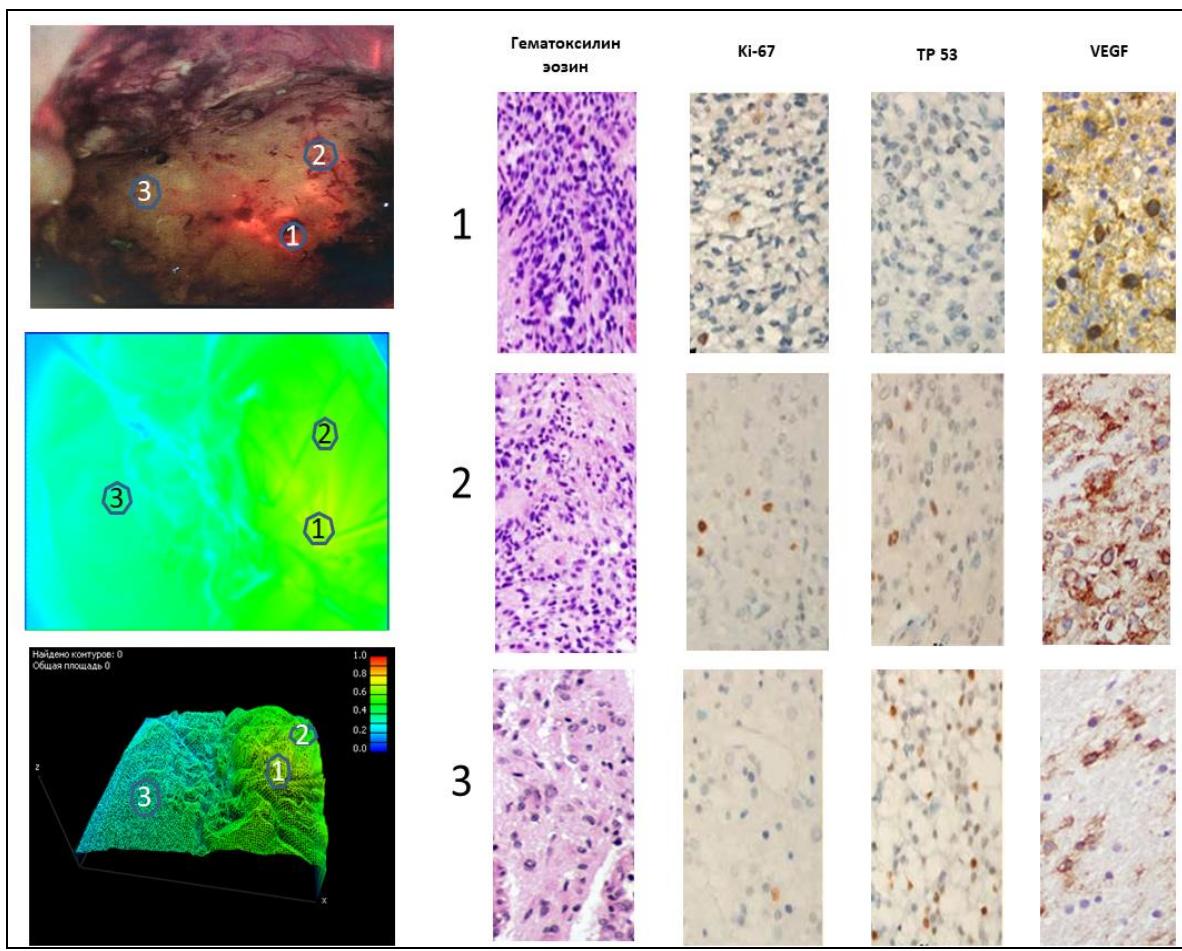


Рисунок 57. – Сравнительный анализ сопоставимости областей флуоресценции перифокальной зоны с морфологическими результатами при глиобластоме: 1 – область интенсивной флуоресценции; 2 – область слабой флуоресценции; 3 – область отсутствия флуоресценции (гематоксилин-эозин, Ki-67, TP53, VEGF – вазоэндотелиальный ростовой фактор)

Таблица 25. – Чувствительность и специфичность метода видимой флуоресценции в сопоставлении с множественными биопсиями глиальных опухолей разной степени злокачественности

Видимая флуоресценция	Чувствительность (биоптат с опухолью)	Специфичность (биоптат с интактной тканью)
Grade II	8/11 (72,7%)	2/5 (60%)
Grade III	15/18 (83,3%)	2/6 (66,7%)
Grade IV	21/24 (87,5%)	1/7(85,7%)

#### 4.5 Оценка радикальности резекции опухоли при использовании флуоресцентной навигации

Оценка степени радикальности резекции (GTR – gross total resection) (удаление не менее 90% контрастирующейся части опухоли по данным МРТ, выполненной в течение первых 24 часов после операции) при использовании интраоперационной флуоресцентной навигации с Фотодитазином проводилась на основании МРТ, выполненной в течение первых 24 часов после удаления опухоли. Так, показатель GTR для глиом Grade II в исследуемой группе составил 81,1%, в контрольной группе – 75,1%, для глиом Grade III – 93,3% и 84,1%, для глиом Grade IV – 98,6% и 87,5% соответственно (таблица 26).

Таблица 26. – Степень достижения GTR при использовании интраоперационной флуоресцентной навигации с Фотодитазином

Grade	GTR, % исследуемая группа	GTR, % контрольная группа
II	81,1 (n=5)	75,1 (n=9)
III	93,8 (n=9)	84,1 (n=15)
IV	98,6 (n=14)	87,5 (n=33)

Анализ результатов применения флуоресцентной навигации в хирургии глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации позволяет не только уточнить размеры и место кортикотомии, но и пути распространения опухоли, определить границы резекции, повысить радикальность резекции опухоли.

Интраоперационная интенсивность флуоресценции Фотодитазина имеет прямую корреляционную связь со степенью анаплазии глиомы, индексом накопления радиофармпрепарата на ПЭТ-КТ и накоплением контраста на МРТ. Так, чувствительность метода для глиом Grade II составила 68,7%,

специфичность – 60,5%, а для глиом Grade III–IV – 85,3% и 77,1% соответственно.

Результаты имmunогистохимического исследования биоптатов флуоресцентно негативных и флуоресцентно позитивных глиальных опухолей разной степени злокачественности (Grade II–Grade IV) напрямую коррелируют с количественным содержанием белковых маркеров Ki-67 (MIB-1) и P53 (TP53).

## ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

## 5.1 Катамнез

Катамнестически завершенный случай – у 157 (80,5%) пациентов, 38 (19,5%) на момент сбора данных продолжают наблюдаться (таблица 27, 28). В исследуемой группе сроки катамнеза варьируют для группы Grade II от 19 до 198 месяцев, Grade III от 12 до 85 месяцев, Grade IV от 3 до 70 месяцев. В контрольной группе катамнез составил для группы Grade II от 20 до 178 месяцев, Grade III от 3 до 60 месяцев, Grade IV от 2 до 58 месяцев.

Таблица 27. – Катамнестические данные пациентов

Катамнез	Живы	Умерли
Исследуемая группа (n=97)	20 (20,6%)	77 (79,4%)
Контрольная группа (n=98)	18 (18,4%)	80 (81,6%)

Таблица 28. – Распределение катамнестических данных в группах Grade

Катамнез	Grade II (18/17)		Grade III (30/32)		Grade IV (49/49)	
	живы	умерли	живы	умерли	живы	умерли
Исследуемая группа (n=97)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	6 (20%)	24 (80%)	1 (2%)	48 (98%)
Контрольная группа (n=98)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	3 (9,4%)	29 (90,6%)	0 (0%)	49 (100%)

Большинство больных умерло от прогрессирования основного заболевания – 137 пациентов (70,25%), меньшую долю составили заболевания сердечно-сосудистые заболевания (ССС) – 13 пациентов (6,67%), патологии дыхательной

системы (ДС) – 2 пациента (1%), другая патология – 4 пациента (2%) (таблица 29).

Таблица 29. – Причины смерти больных в группах Grade

Причина смерти	Grade II (18/17)		Grade III (30/32)		Grade IV (49/49)	
	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа
Основное заболевание	2 (11,1%)	1 (5,9%)	19 (63,3%)	25 (78,1%)	46 (93,9%)	44 (89,8%)
Патология CCC	1 (5,6%)	1 (5,9%)	3 (10%)	2 (6,2%)	2 (4,1%)	4 (8,2%)
Патология ДС	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
Другая	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (3,3%)	2 (6,2%)	0 (0%)	0 (0%)

При анализе ранговым методом Спирмена выявлено:

- прямая слабая отрицательная корреляционная связь катамнеза с возрастом пациентов  $r=-0,43$  ( $p<0,05$ ); чем старше возраст пациента, тем меньше катамнез;
- прямая корреляционная связь катамнеза с гистологией по Grade и ВОЗ  $r = -0,422$  ( $p<0,05$ ); чем злокачественней опухоль, тем короче катамнез;
- прямая слабая положительная корреляционная связь между медианой выживаемости и проводимой химиотерапией  $r=0,24$  ( $p>0,05$ ) и количеством курсов ХТ;
- прямая слабая положительная корреляционная связь между медианой выживаемости и проводимой лучевой терапией  $r=0,14$  ( $p>0,05$ ) и количеством курсов ЛТ;
- прямая слабая положительная связь с дозой светового облучения ( $r=0,20$ ) ( $p>0,05$ ); чем выше доза, тем большее длительность безрецидивного периода.

Проведен статистический анализ достоверности полученных результатов общей выживаемости с использованием теста Краскела-Уолиса (таблица 30).

Таблица 30. – Анализ результатов общей выживаемости методом теста Краскела-Уолиса

Достоверность различия между II и III гистологическим типом опухоли по Grade по катамнезу											
Grade	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sid ed	
II и IV	946,5	764,5	236,5	2,80	p=0,2	2,801	0,005	26	32	0,004	
Достоверность различия между III и IV гистологическим типом опухоли по Grade по катамнезу											
Grade	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sid ed	
III и IV	1756,5	2338,5	627,5	2,53	0,0114	2,53	0,0114	32	58	0,011	
Достоверность различия между II и IV гистологическим типом опухоли по Grade по катамнезу											
Grade	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sid ed	
II и IV	1452,0	2034,0	323,0	3,98	0,0006	3,987	0,0007	25	58	0,0004	

Проанализировав общую выживаемость методом Каплан – Майера в группах в целом и по подгруппам в каждой группе выявлено, что общая выживаемость выше в группе с использованием ФДТ, в каждой подгруппе.

В подгруппе 1 со степенью злокачественности опухоли Grade II, уровень 5-летней выживаемости составил в исследуемой группе 93,5%, в контрольной группе 88,2%. Большинство больных в обоих группах продолжают наблюдаться на момент сбора катамнеза. 7 больных в группе исследования наблюдаются более 10 лет.

Медиана выживаемости для больных Grade III глиомами с использованием ФДТ составила  $40,4 \pm 7,4$  месяца; в группе контроля (без ФДТ) –  $23,4 \pm 3,9$  месяца ( $p=0,0003$ ) (рисунки 58, 59).

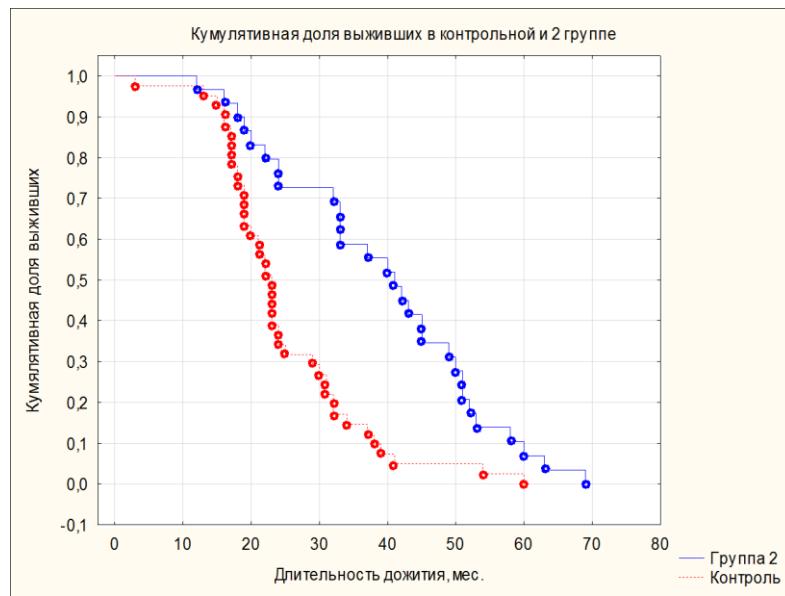


Рисунок 58. – Показатели общей выживаемости больных в подгруппе Grade III исследуемой ( $n=30$ ) и контрольной ( $n=32$ ) групп ( $p=0,0003$ )

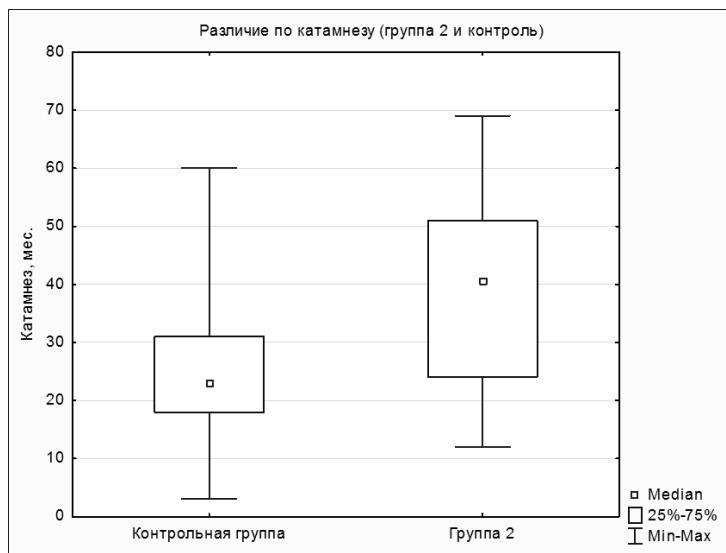


Рисунок 59. – Показатели общей выживаемости больных в подгруппе Grade III исследуемой ( $n=30$ ) и контрольной ( $n=32$ ) групп

Медиана выживаемости для больных глиомами Grade IV с использованием ФДТ составила  $21,3 \pm 5,1$  месяца; в группе контроля (без ФДТ) –  $13,7 \pm 3,7$  месяца ( $p=0,0002$ ) (рисунки 60, 61).

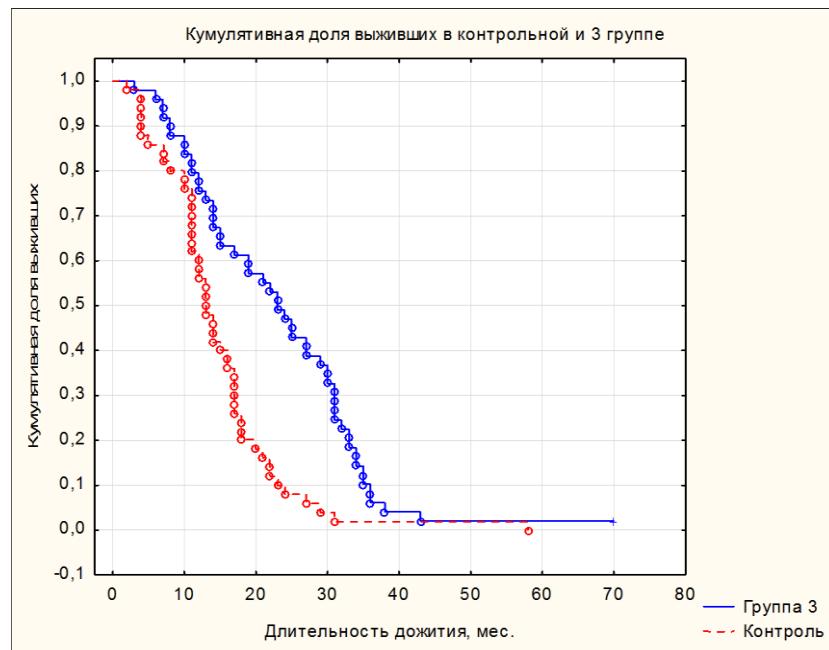


Рисунок 60. – Показатели общей выживаемости больных в подгруппе Grade IV исследуемой (n=49) и контрольной (n=49) групп (p=0,0002)



Рисунок 61. – Показатели общей выживаемости больных в подгруппе Grade IV исследуемой (n=49) и контрольной (n=49) групп

## 5.2 Безрецидивный период

Оценка безрецидивного периода проводилась по анализу интервала времени между двумя проведенными операциями:

- первый безрецидивный период – интервал времени между первой и второй операциями;
- второй безрецидивный интервал – интервал времени между второй и третьей операциями;
- третий безрецидивный интервал – интервал времени между второй и третьей операциями.

У пациентов с одной операцией безрецидивным периодом считался интервал времени между операцией и прогрессированием опухоли по данным контроля МРТ головного мозга с контрастом.

При оценке безрецидивного периода у больных со вторичными злокачественными опухолями, переродившимися из глиом Grade II, первый безрецидивный период рассчитывался как интервал времени между операцией, когда был установлен гистологически подтвержденный диагноз злокачественной глиомы, и последующей операцией.

Продолженный рост за время наблюдения диагностирован у 149 (76,4%) больных (97 – Grade IV, 52 – Grade III): в группе исследования – у 45 (91,8%) пациентов с Grade IV и 22 (73,3%) пациентов с Grade III, в контрольной группе – у 48 (98%) и 29 (90,6%) пациентов соответственно (таблица 31).

Таблица 31. – Количество больных, которым проведено две и более операции

Кол-во операций	Grade II (18\17)		Grade III (30\32)		Grade IV (49\49)	
	Иссл. группа	Контр. группа	Иссл. группа	Контр. группа	Иссл. группа	Контр. группа
2	6 (33,3%)	4 (23,5%)	18 (60,0%)	15 (46,9%)	31 (63,3%)	35 (71,4%)
3	-	-	5 (16,7%)	7 (21,9%)	10 (20,4%)	9 (18,4%)
4	-	-	3 (10,0%)	2 (6,25%)	5 (10,2%)	3 (6,1%)

Анализ распределения медианы безрецидивного интервала в группах после 1, 2, 3 операций показал, прямую корреляционную связь между интервалом времени безрецидивного периода и последующими операциями. С каждой последующей операцией время межрецидивного интервала сокращалось вне зависимости от степени анаплазии глиомы ( $p>0,05$ ) (таблица 32).

Таблица 32. – Распределения медианы безрецидивного интервала в группах после 1, 2, 3 операций

Безрецидивный интервал, мес.	Медиана безрецидивного интервала, мес.					
	Grade II (18/17)		Grade III (30/32)		Grade IV (49/49)	
	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа
после 1 операции	43,8	38,1	22,5	16,1	11,4	8,2
после 2 операций	-	-	11	6,4	9,8	4,2
после 3 операций	-	-	6	4,1	4	2

Проведенный статистический анализ длительности безрецидивного интервала в подгруппах исследуемой и контрольной групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса показал прямую корреляцию между величиной безрецидивного периода и степенью анаплазии глиомы ( $p>0,05$ ) (таблицы 33, 34).

Таблица 33. – Статистический анализ величины безрецидивного интервала в подгруппах исследуемой группы

Безрецидивный интервал в подгруппах исследуемой группы						
Grade	Valid N	Mean	Median	Lower	Upper	Standard
Подгруппа 1 (Grade II)	18	54,18	44,0	22,0	76,5	9,83
Подгруппа 2 (Grade III)	30	28,93	22,5	11,0	47,0	3,79
Подгруппа 3 (Grade IV)	49	16,57	11,4	6,0	21,0	2,49
Стат. данные	Различия в подгруппах $p<0,0001$ , Краскел-Уоллис					

Таблица 34. – Статистический анализ величины безрецидивного интервала в подгруппах контрольной группы

Безрецидивный интервал в подгруппах контрольной группы						
Grade	Valid N	Mean	Median	Lower	Upper	Standard
Подгруппа 1 (Grade II)	17	43,27	38,1	13,0	62,7	7,63
Подгруппа 2 (Grade III)	32	22,13	16,0	9,0	24,0	2,57
Подгруппа 3 (Grade IV)	49	13,11	8,2	4,1	12,3	1,89
Стат. данные	Различия в подгруппах $p<0,0002$ , Краскел-Уоллис					

На основе деления вариационного ряда длительности безрецидивного течения выделены качественно отличающиеся между собой диапазоны, типичные для больных злокачественными глиомами. Установлено, что медиана длительности безрецидивного периода для больных в подгруппе Grade III составила: в исследуемой группе –  $22,5\pm3,79$  месяца, в контрольной группе –  $16,1\pm3,22$  месяца ( $p=0,0002$ ). Медиана длительности безрецидивного периода для больных в подгруппе Grade IV составила в исследуемой группе –  $11,4\pm2,49$  месяца, в контрольной группе –  $8,2\pm2,13$  месяца ( $p=0,0001$ ) (рисунки 62, 63).

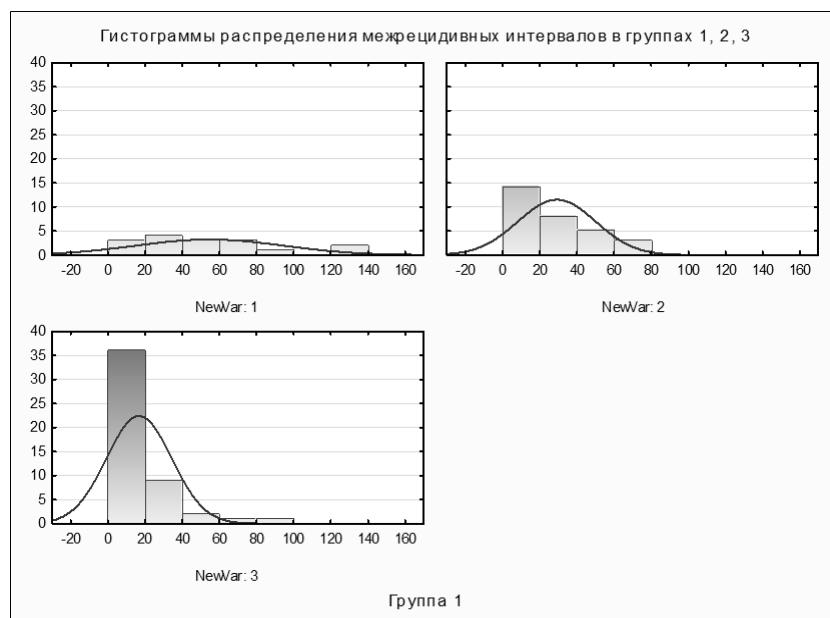


Рисунок 62. – Распределение межрецидивных интервалов в группе Grade I, II, III подгрупп исследования

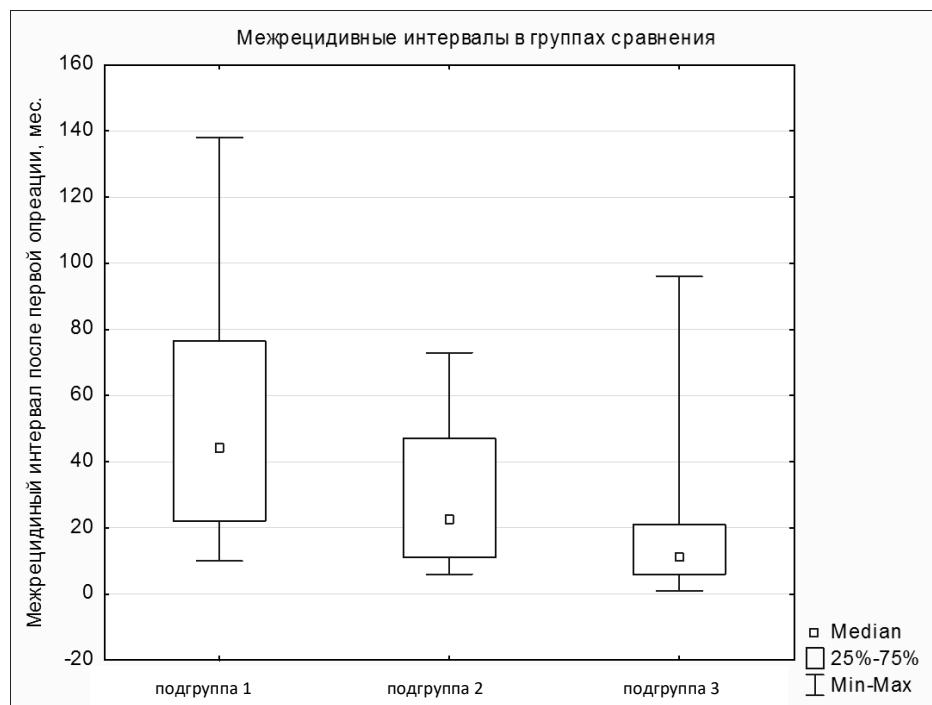


Рисунок 63. – Межрецидивные интервалы в группе исследования

Фотодинамическая терапия в составе комплексной терапии глиальных опухолей головного мозга позволяет увеличить медиану выживаемости и величину безрецидивного периода у больных с разной степенью анаплазии глиомы.

### 5.3. Клинические примеры

#### Клинический пример 1.

Больной К., 26 лет, находился в отделении опухолей головного и спинного мозга с 17.09.2013 г. по 08.10.2013 г.

Диагноз: полиморфноклеточная глиобластома правой лобной доли. Состояние после комбинированного лечения: КПТЧ в правой лобно-теменной области, микрохирургического удаления опухоли от 2009 г., курса лучевой терапии, 8 курсов химиотерапии (темодал). Продолженный рост опухоли. Пароксизмальный синдром. Состояние после повторной КПТЧ,

микрохирургического субтотального удаления опухоли от 26.09.2013, курса ФДТ.

Анамнез заболевания: со слов пациента, в 2009 г. на фоне полного благополучия произошло три судорожных приступа. Больной обследован, выполнена МРТ ГМ: выявлено объемное образование правой лобной доли, вероятно, глиального ряда (рисунок 64). Госпитализирован в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, выполнена КПТЧ в правой лобно-височно-теменной области, микрохирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение: анатомическая астроцитома. В послеоперационном периоде проведен курс лучевой терапии 60 Гр, 8 курсов химиотерапии темодалом. С 2013 г. вновь появились головная боль, слабость в левых конечностях. Выполнена МРТ ГМ, выявлен продолженный рост опухоли. В счет квот региона поступил в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для хирургического лечения.

Соматический статус: состояние компенсированное. По шкале Карновского – 80 баллов. Соматически стабилен. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 140/80 мм. рт. ст. Пульс – 78 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отравления в норме.

#### Неврологический статус.

Сознание ясное. Контактен, адекватен. Зрачки равные, фотопривыкание живая. Глазные щели симметричны. Движение глазных яблок в полном объеме. Мимическая мускулатура симметрична. Слух сохранен. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы D<S. Левосторонний гемипарез до 3,5 баллов. Двухсторонний рефлекс Маринеску-Радовичи. Симптом Бабинского слева положительный. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет уверенно. Менингеальных знаков нет.

Осмотр офтальмолога до операции: острота зрения на оба глаза 1,0. Поле зрения не изменено. Глазное дно без застойных явлений.

ЭЭГ от 24.09.2013 г.: грубые диффузные изменения, отчетливо преобладающие в правой лобно-височной области. Пароксизмальная активность

появляется после гипервентиляции с совпадением очагов пароксизмальной и патологической активности.

МРТ ГМ от 03.09.2013: состояние после КПТЧ в правой лобно-теменно-височной области, удаления опухоли правой лобной доли. Продолженный рост опухоли правой лобной и височной долей, состоящий из кистозного и солидного компонентов. Смещение срединных структур слева направо 4 мм. Образование накапливает контрастное вещество в солидной части и по периферии кистозного компонента.

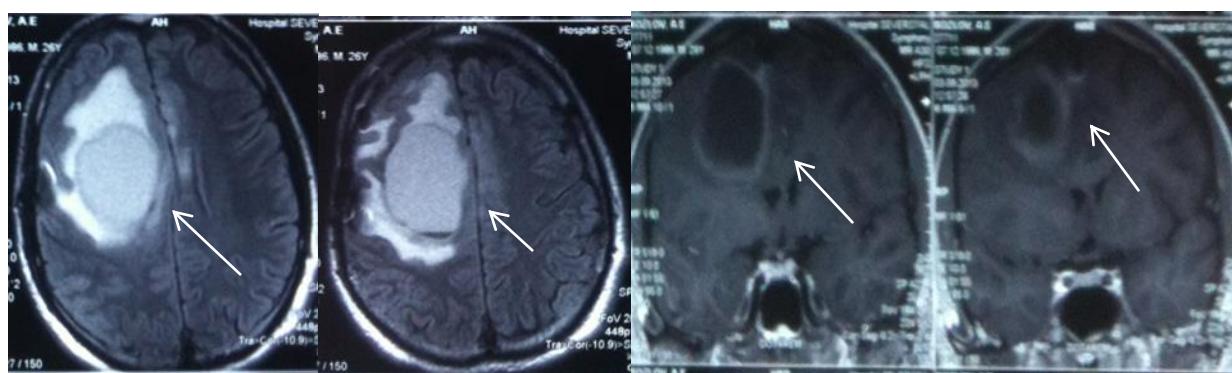


Рисунок 64. – МРТ больного К. до операции

25.09.2013. выполнена операция: повторная КПТЧ в правой лобно-теменно-височной области, микрохирургическое удаление опухоли под контролем УЗ-навигации, фотодиагностики с Фотодитазином, курс ФДТ 120 Дж/см<sup>2</sup> (рисунки 65–67).

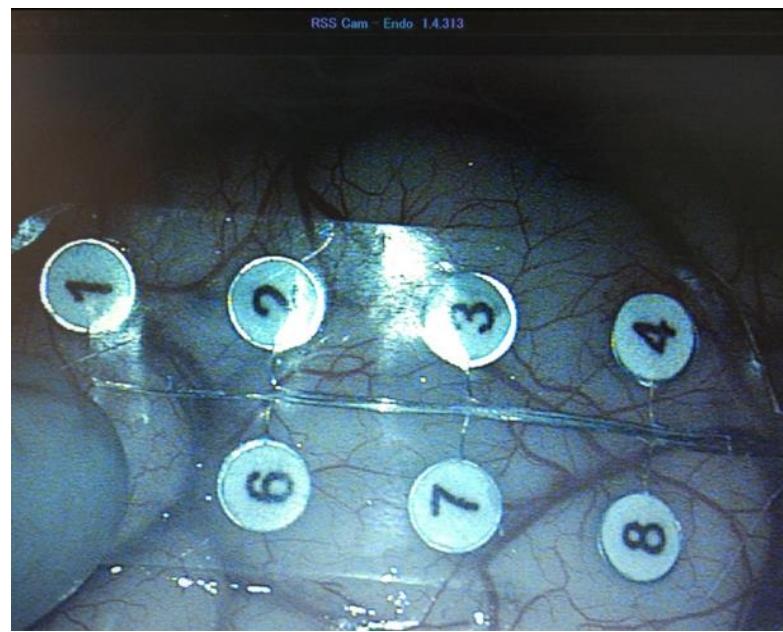


Рисунок 65. – Интраоперационная ЭЭГ больного

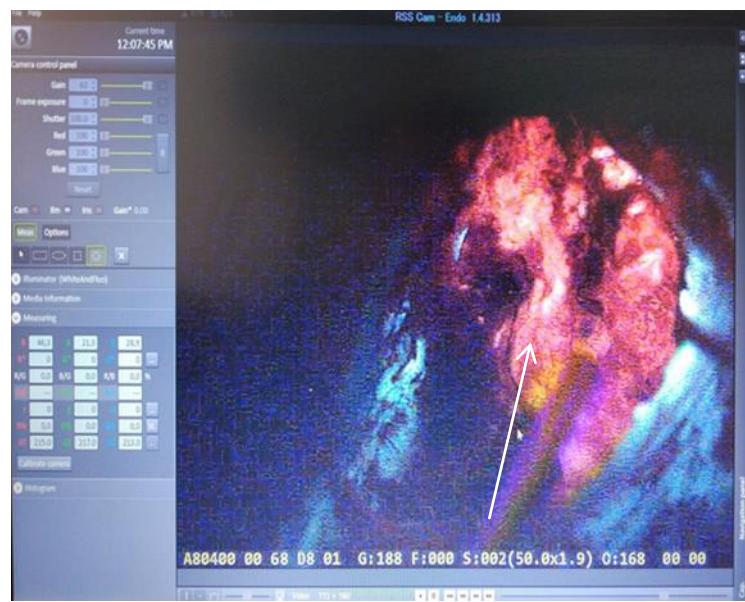


Рисунок 66. – Интраоперационная картина флуоресценции Фотодитазина у больного К.

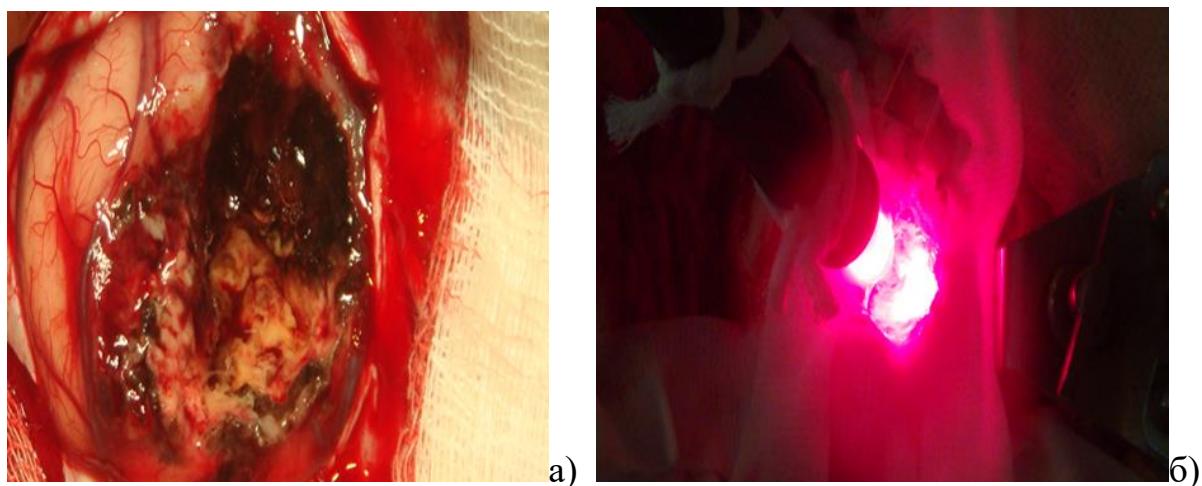


Рисунок 67. – Ложе удаленной опухоли (а) и интраоперационная ФДТ (б)

Гистологическое заключение: глиобластома со скоплениями гигантских клеток. ИПА по Ki-67 до 25%, P53–50%.

МРТ головного мозга от 27.09.2013 г. – состояние после КПТЧ в правой лобно-височной области, удаления астроцитомы правой лобной доли. При контрастном усилении отмечается незначительное накопление контрастного вещества по медиальной и нижней стенкам ложа удаленной опухоли. В проекции средних отделов мозолистого тела определяется фрагмент опухоли 22x23x16 мм, слабо накапливающий контрастное вещество (гемостатический материал). Смещение срединных структур справа налево 4 мм (рисунок 68).



Рисунок 68. – МРТ больного К. после операции

Осмотр офтальмолога от 04.10.2013 г. – острота зрения 1,0 на оба глаза. Поле зрения не изменено, глазное дно без застойных явлений.

Послеоперационный период протекал спокойно, проводилась антибактериальная, противоотечная, противосудорожная, симптоматическая терапия. Швы сняты на 10-е сутки, послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

При выписке состояние больного стабильное, компенсированное по витальным функциям. Оценка по шкале Карновского – 90 баллов. В неврологическом статусе без нарастания очаговой и оболочечной симптоматики.

Катамнез: с 17.11.13. по 19.09.14 г. проведен курс лучевой терапии СОД 120 Гр (2 курса по 60 Гр). С 30.11.2013 проведено 6 курсов химиотерапии авастином. Интервалы между курсами были 2-1-2-1-2-2 месяцев. На момент сбора катамнеза (84 месяца) больной умер от рецидива опухоли вторичной глиобластомы через 20 месяцев после второй операции.

Данный клинический пример демонстрирует значимость применения флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения больных вторичной глиобластомой. Больной прожил 20 месяцев после повторной операции по поводу вторичной глиобластомы (изначально анапластической астроцитомы).

### Клинический пример 2.

Больной Л., 40 лет, находился в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга с 21.09 по 10.10.2011 г.

Диагноз: глиобластома правой височной доли головного мозга. Состояние после КПТЧ в правой височно-теменной области, микрохирургического тотального удаления опухоли височной доли под контролем фотодиагностики и УЗ-навигации от 28.09.2011 г. ФДТ.

Жалобы при поступлении: периодическая головная боль, общая слабость, полиморфные приступы без потери сознания и судорожного компонента (вегето-

висцеральные приступы, обонятельные галлюцинации, приступы сужением сознания).

Анамнез заболевания: болен с октября 2010 г., когда впервые на фоне полного здоровья возник приступ сужением сознания. Больной обратился к неврологу по месту жительства. При проведении МРТ головного мозга была выявлена картина объемного образования правой височной доли размером 21x10x9 мм, вероятно, глиального ряда. При проведении ПЭТ от 25.10.2010 г. выявлена картина доброкачественной астроцитомы правой височной доли. Больной консультирован в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – рекомендовано проведение оперативного лечения. В связи с отсутствием квот региона в течение 11 месяцев больной лечился амбулаторно. При проведении МРТ головного мозга от 07.09.2011 г.: отрицательная динамика, увеличение размером опухоли до 54x44x31 мм с активным накоплением контрастного вещества и смещение срединных структур на 8 мм влево. Больной госпитализирован в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для хирургического лечения.

Соматический статус: общее состояние больного компенсированное. Оценка по шкале Карновского – 80 баллов. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 120/80 мм. рт. ст. ЧСС – 74 уд./мин. В легких везикулярное дыхание. ЧДД – 20 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: сознание ясное. Контактен, адекватен. Зрачки равные. Реакция на свет сохранена. Движение глазных яблок не ограничено. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Снижен слух на правое ухо. Движение в конечностях в полном объеме. Парезов и параличей нет. Сухожильные рефлексы равные, не угнетены. Координаторные пробы не изменены. Патологических стопных и менингеальных знаков нет.

Осмотр врачом ЛОР до операции – без патологии. Офтальмолог до операции: острота зрения 1,0 на оба глаза. Диски зрительных нервов розовые. Границы четкие. Артерии не изменены. Вены не расширены. Поле зрения не изменено. ЭЭГ до операции – повышенная судорожная готовность в правой

височной области с распространением возбуждения и ирритацией стволовых структур. Терапевт – острой терапевтической патологии не выявлено.

МРТ головного мозга от 07.09.2011 г.: смещение срединных структур на 8 мм. В проекции правой височной доли определяется объемное образование 54x44x31 мм, активно накапливающее контрастное вещество. По сравнению с предыдущим исследованием динамика отрицательная (рисунок 69).

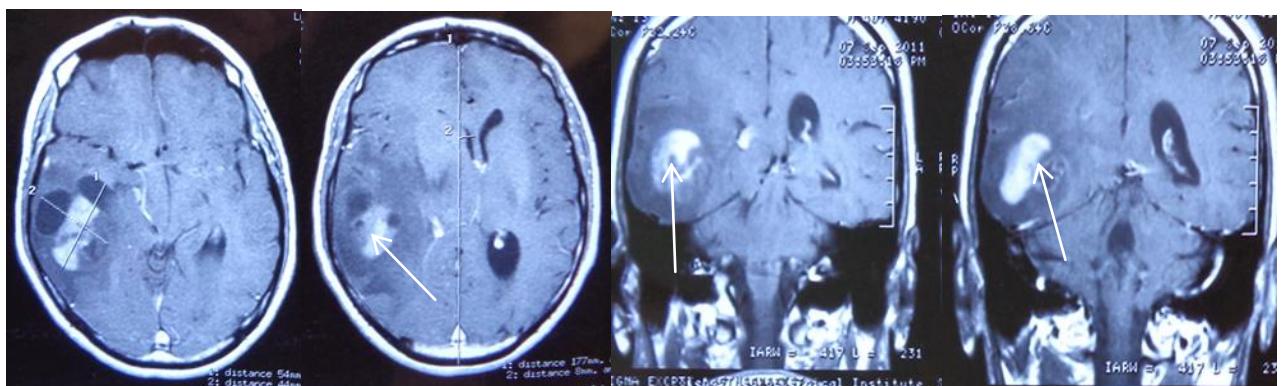


Рисунок 69. – МРТ больного Л. до операции

28.09.2011 г. выполнена операция: КПТЧ в правой височно-теменной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли височной доли под контролем фотодиагностики с Фотодитазином и УЗИ-навигацией. ФДТ 120 Дж/см<sup>2</sup> (рисунок 70).

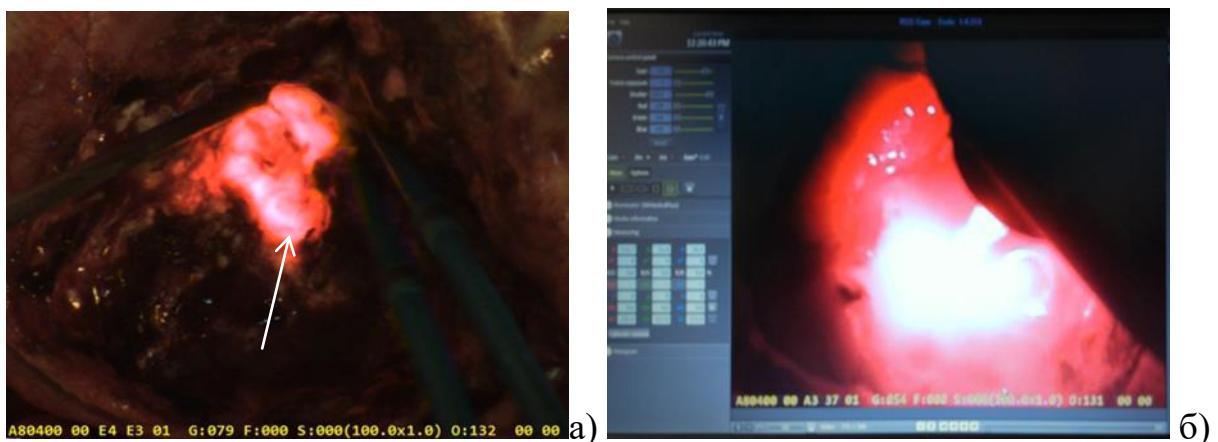


Рисунок 70. – Интраоперационная флуоресценция Фотодитазина в опухоли больного Л. (а) и проведение ФДТ (б)

Гистологическое заключение: ICD code 9809-19. Полиморфно-клеточная глиобластома.

Послеоперационный период протекал гладко, заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Швы сняты на 10-е сутки. Проводилась антибактериальная, обезболивающая, противоотечная терапия.

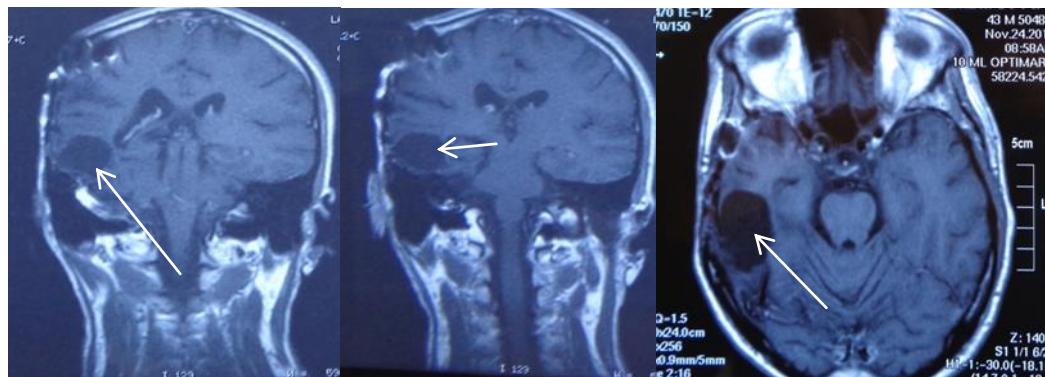


Рисунок 71. – МРТ больного Л. после операции

МРТ с контрастом от 30.09.2011 г. – состояние после КПТЧ в правой височно-теменной области, удаления астроцитомы правой височной доли. В проекции правой височной доли определяется ложе удаленной опухоли, заполненное ликвором, размерами 35x28 мм. Смещение срединных структур справа налево на 9 мм (рисунок 71).

Офтальмолог после операции – острота зрения на оба глаза 1,0. Диски зрительных нервов розовые. Границы четкие. Артерии не изменены. Вены расширены. Поля зрения не изменены.

Выписан в стабильном, удовлетворительном состоянии. По шкале Карновского – 80 баллов. Неврологический статус на дооперационном уровне. Эпилептических припадков за время нахождения в стационаре не отмечено.

Катамнез: с 28.09.2011. по 13.11.2012 проведен курс лучевой терапии СОД 120 Гр (2 курса). С 17.11.2011 проведено 7 курсов химиотерапии темодалом и 3 курса – по схеме ломустин+винクリстин. Интервалы между курсами составили 2-1-2-1-2-1-2 месяцев.

Данные МРТ от 20.11.2013 (через 24 мес. после операции) – данных за продолженный рост опухоли не получено (рисунок 72).



Рисунок 72. – МРТ больного Л. спустя 2 года после операции

На декабрь 2016 года пациент был жив (64 мес. с момента операции).

Этот клинический пример демонстрирует эффективность комплексного лечения больных астроцитарными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности с использованием флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Больной был жив 64 месяца с момента выявления опухоли, без признаков проявления основного заболевания и отсутствия рецидива по данным нейровизуализации (МРТ головного мозга с контрастом). Пациент социально активен, тогда как медиана выживаемости для пациентов глиобластомой не превышает 12–15 месяцев, по данным многих авторов.

В целом анализ отдаленных результатов показал, что использование ФДТ в хирургии глиальных опухолей эффективно и повышает радикальность проводимого лечения, увеличивает медиану безрецидивного периода и продолжительность жизни.

Также при злокачественных глиомах очевидна прямая сильная связь между выживаемостью и длительностью безрецидивного периода: чем короче безрецидивный период, тем ниже выживаемость.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы результаты научных исследований говорят об устойчивой тенденции к повышению первичной заболеваемости глиальными опухолями. Частота возникновения глиом в различных возрастных группах увеличивается приблизительно на 1,2% в год и достигает плато после 70 лет. Злокачественные формы глиом отмечаются у 55–65% больных. (Улитин А.Ю., 1997; Олюшин В.Е., 2002, 2004, 2014; Зозуля Ю.А., 2007; Davis M.E., 2016; Di Carlo D.T. et al., 2017; Diwanji T.P. et al., 2017; Rasmussen B.K. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018).

В целом показатели заболеваемости для всех глиом (ICD-O-3 коды (International Classification of Diseases for Oncology) 9380–9480 морфологии) колеблются от 4,67 до 5,73 на 100 000 человек (Larjavaara S. et al., 2007; Gousias K. et al., 2009). В США каждый год диагностируется более чем 19000 новых случаев астроцитом, в среднем заболеваемость составляет 6,24 на 100 000 населения (Ries L. et al., 2006; Ostrom Q.T. et al., 2014; Lu D. et al., 2018).

Глиобластома (ICD-O-3 коды 9440–9442 морфологии, ВОЗ тип IV) является наиболее распространенным и самым смертельным подтипов глиомы у взрослых, заболеваемость варьирует от 0,59 до 3,69 на 100 000 населения (Larjavaara S. et al., 2007; Arora R.S. et al., 2009; Wohrer A. et al., 2009; Dobes M. et al., 2011; Barchana M. et al., 2012; Crocetti E. et al., 2012; Deltour I. et al., 2012; Gigineishvili D. et al., 2013; Ostrom Q.T. et al., 2015; Davis M.E. 2016; Diwanji T.P. et al., 2017; Rasmussen B.K. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018).

Заболеваемость анапластической астроцитомой и глиобластомой увеличивается с возрастом и достигает максимума в возрастной группе 75–84 лет. Олигодендроглиомы и олигоастроцитомы наиболее распространены в возрасте от 35 до 44 лет (Dubrow R. et al., 2011). В целом, астроцитарные опухоли чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, за исключением пилоцитарной астроцитомы, встречающейся в равной степени как у мужчин, так

и у женщин (Lee C.H. et al., 2010; Dubrow R. et al., 2011; Ostrom Q.T. et al., 2013; Gigineishvili D. et al., 2013).

Считается, что заболеваемость первичными злокачественными глиомами головного мозга в Российской Федерации составляет 8–16 случаев на 100 000 населения (Улитин А.Ю., 1997; Олюшин В.Е., 2002, 2004; Коновалов А.Н., 2012).

Глиальные опухоли высокой степени злокачественности имеют агрессивное биологическое поведение. Они не реагируют в полной мере на используемые терапевтические и хирургические меры, что зависит от следующих факторов (Олюшин В.Е. 2003; Stummer W. et al., 2006; Зозуля Ю.А. 2007):

- особенности расположения;
- устойчивости к обычным технологиям лечения;
- ограниченных репаративных возможностей тканей ГМ;
- диссеминирования и инвазии злокачественных опухолевых клеток в паренхиму мозга на значительное расстояние от основного узла новообразования;
- измененного функционирования ГЭБ, что препятствует или делает практически невозможным проникновение лекарственных средств в клетки новообразования;
- значительного перитуморального отека и внутричерепной гипертензии;
- незначительного ответа на проводимое лечение;
- выраженности нейротоксичности адъювантного лечения.

Основной метод лечения этих опухолей – комплексный, включающий операцию, лучевую терапию и химиотерапию. Базовая цель хирургического лечения – это удаление основной массы опухоли, ведущего фактора в прогнозе при лечении глиальных опухолей головного мозга, помимо возраста, локализации, функционального статуса больного, степени анаплазии, что создает благоприятные условия для адъювантной терапии (Олюшин В.Е., 2003; Зозуля Ю.А., 2007; Потапов А.А., 2012; Stummer W. et al., 1998; Stummer W. et

al., 2006; Panciani et al., 2011; Kaneko S., 2011; Jakola A.S. et al., 2012; Davis M.E., 2016; Di Carlo D.T. et al., 2017; Diwanji T.P. et al., 2017).

Хирургический этап лечения для впервые диагностированных злокачественных форм глиом является обязательным, так как все больные данной группы без этого этапа погибают в короткие сроки после развития клинической картины заболевания, даже в случае применения адъювантной терапии.

Прогноз для жизни больных с глиомами головного мозга определяется морфологией опухоли, возрастом, индивидуальным неврологическим и функциональным статусом. До настоящего времени глиомы ГМ, даже низкозлокачественные, с медленным ростом, считаются полностью неизлечимыми. Практически все типы глиальных опухолей отличаются склонностью к продолженному росту или рецидивированию в короткий период после комплексного лечения.

Несмотря на многообразие методов лечения, нашедших практическое применение в клинической нейроонкологии за последние десятилетия, средняя медиана выживаемости пациентов, страдающих от глиальных опухолей (ВОЗ Grade IV) после их резекции, лучевой терапии и различных форм химиотерапии все еще находится в диапазоне 12–15 месяцев (Scott J.N. et al., 1999; Bernstein M. et al., 2000; Roger E. et al., 2003; Stupp R. et al., 2005; Krex D. et al., 2007; Stupp R. et al., 2009; Smoll R. et al., 2013; Wang X. et al., 2013; Patel V.N. et al., 2013; Sawaya R. et al., 2016).

При проведении лучевой терапии медиана выживаемости не превышает 12 мес., при сочетании лучевой терапии с химиотерапией 15 мес. (Мацко Д.Е., 2003; Зозуля Ю.А. с соавт., 2007, Потапов А.А. с соавт., 2012; Ростовцев Д.М., 2016). Добавление химиотерапевтического агента темозоломида увеличило медиану выживаемости пациентов с глиобластомой только на 2,5 месяца (Chen B. et al., 2012; Dubrow R. et al., 2013).

С целью решения проблемы лечения злокачественных глиом на текущем этапе происходит поиск и разработка дополнительных методов контроля над

процессом онкогенеза, в том числе основанных на молекулярно-генетических аспектах, таких как фотодинамическая терапия с использованием современных фотосенсибилизаторов, иммунотерапия, избирательная доставка опухолево-активных препаратов к мишени.

Для уменьшения количества рецидивов опухолей головного мозга, увеличения безрецидивного периода и повышения продолжительности жизни больных в последние годы успешно развивается метод флуоресцентно-контролируемой резекции опухоли с последующим проведением фотодинамической терапии (ФДТ). Интраоперационный флуоресцентный контроль позволяет хирургу повысить радикальность проводимого оперативного вмешательства. Метод фотодинамической терапии базируется на избирательном накоплении фотосенсибилизатора в опухоли, воздействии лазерного излучения с определенной длиной волны, его способности переходить в активное состояние с возможностью образования синглентных форм кислорода, свободных радикалов, что позволяет за счет фотохимически обусловленного апоптоза опухолевой ткани увеличить радикальность проводимой операции.

Таким образом, интерес к фотодинамической терапии как эффективному и перспективному методу в составе комплексного лечения глиальных опухолей головного мозга остается на высоком уровне (Akimoto J. et al., 2016; Abrahamse H. et al., 2016; Fahey J.M. et al., 2016; Qiu H. et al., 2016; Dupont C., 2017; Fisher C.J. et al., 2017; Hamblin M.R. et al., 2017; Nitta M. et al., 2017; Toussaint M. et al., 2017; Tzerkovsky D.A. et al., 2017; Chernov M.F. et al., 2018; Osman H. et al., 2018; Shimizu K. et al., 2018; Singh K. et al., 2018; Tsai Y.C. et al., 2018; Chohan M.O. et al., 2019).

Целью данной работы было изучение эффективности ФД и ФДТ, основанной на данных анализа интраоперационных факторов, морфологических результатов, осложнений, ближайших и отдаленных исходов лечения больных с глиальными опухолями головного мозга разной степени злокачественности. Произведена оценка эффективности и выраженности побочных проявлений

интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) с применением Фотодитазина.

Исследование было начато в НИИ нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова в 2002 г., является промежуточным и проведено в рамках 1–2 фазы клинических испытаний Фотодитазина. Критерии включения пациентов в исследование: минимальный возраст 18 лет; КТ/МРТ признаки глиальной опухоли; предоперационный функциональный статус по шкале Карновского не ниже 60 баллов; отсутствие химиотерапии, лучевой терапии или иммунотерапии в течение 4 недель до включения пациента в настоящее исследование; отсутствие выраженной патологии внутренних органов, не корректируемой медикаментозно; прослеженный катамнез после операции; информированное согласие пациентов и их родственников на участие в исследовании.

Всего в исследование включены 195 пациентов с глиальными опухолями супратенториальной локализации: 97 пациентов – группа исследования, 98 – контрольная группа. Мужчин – 111 (57%), женщин – 84 (43%). Возраст пациентов варьировал от 21 до 80 лет, средний возраст – 54,6 года. В группе исследования было 56 мужчин (58%) и 41 женщина (42%), возраст больных варьировал от 23 до 72 лет, средний возраст составил 54 года. В контрольной группе было 55 мужчин (56%) и 43 женщины (44%), возраст больных варьировал от 30 до 78 лет, Средний возраст – 56,7 лет. Распределение в группах по возрасту, полу, исходному состоянию и злокачественности процесса было сопоставимо. Исходный индекс Карновского был сравним в обеих группах и составил в среднем 80 баллов. Больных с высокозлокачественными глиомами (Grade III–IV) было 160, из них 49,4% в основной группе: Grade III – 30, Grade IV – 49; в контрольной группе – 50,6%: Grade III – 32, Grade IV – 49.

Структура опухолей в исследуемой группе: глиобласты – 48 (48,5%), глиосаркома – 1 (1,03%), анатомические астроцитомы – 23 (23,7%), анатомические олигоastroцитомы – 4 (4,12%), анатомические астроцитомы – 3 (3,1%), фибриллярно-протоплазматические астроцитомы – 10 (10,31%), олигоastroцитомы – 5 (5,16%), олигодендроглиомы – 3 (3,09%).

Структура опухолей в контрольной группе: глиобластомы – 49 (50%), глиосаркомы – 0 (0%), анатипластические астроцитомы – 27 (27,6%), анатипластические олигоастроцитомы – 2 (2,04%), анатипластические астроцитомы – 3 (3,06%), фибриллярно-протоплазматические астроцитомы – 12 (12,25%), олигоастроцитомы – 4 (4,08%), олигодендроглиома – 1 (1,02%).

У всех пациентов основной и контрольной групп опухоли располагались супратенториально. Клинические проявления заболевания чаще начинались с общемозговой симптоматики, в нескольких случаях было отмечено инсультоподобное начало с генерализованными или фокальными судорогами. Глубокие гемипарезы до операции отмечались в 17 наблюдениях, в 9 – двигательные нарушения проявлялись в виде легкого гемипареза с постепенным его углублением.

По локализации опухоль чаще всего была расположена в лобной доле, затем в височной и теменной долях. Преобладали больные с одиночными опухолями. В случаях, когда новообразования были множественными, они располагались в пределах одной гемисфера. Среди астроцитом преобладали опухоли больших и гигантских размеров (один из линейных размеров, по данным МРТ, до операции превышал 40 и 60 мм).

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.).

При нахождении пациента на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5–2 часа до предполагаемой резекции опухоли, больному внутривенно вводили препарат Фотодитазин с действующим веществом хлорин Е6, разведенным на 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного. Флакон физиологического раствора с разведенным в нем препаратом заключали в светонепроницаемый материал. Фотодитазин

избирательно накапливался в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани была минимальной, что давало по характерной для хлоринов красной флуоресценции обнаруживать опухолевые участки.

С целью проведения исследования в флуоресцентном режиме к операционному микроскопу (Leica OHS-1) монтировалась флуоресцентная приставка собственного изготовления. Это специализированный осветитель синего света (387–447 нм), который во время исследования выполнял функцию стандартного осветителя, создавая необходимую для наблюдения слабой флуоресцентной картины высокую плотность и мощность возбуждающего излучения (около 50 мВт/см<sup>2</sup>). Помимо этого подключали телевизионно-компьютерную систему, включающую высокочувствительную цифровую ТВ камеру (разрешение 752×582, максимальная частота кадров 25 Гц) и специальное программное обеспечение, с использованием которого проводилось управление камерой и оценка интенсивности флуоресценции в выбранном месте объекта, высококачественная фото и видеофиксация. Изображение во флуоресцентном режиме отображалось в реальном времени и на мониторе компьютера, так и в микроскопе с установленными в нем желтыми светофильтрами.

Фотодиагностика была выполнена в исследуемой группе у 28 пациентов, в том числе: Grade II – 5 пациентов: 2 – фибриллярно-протоплазматические астроцитомы, 2 – олигоастроцитомы, 1 – олигодендроглиома; Grade III – 9 пациентов: 6 – анапластические астроцитомы, 1 – анапластическая олигодендроглиома, 2 – анапластические олигоастроцитомы; Grade IV – 14 пациентов) 13 – глиобластомы, 1 – глиосаркома.

Эффективность ФД оценивалась по результатам сопоставления данных видимой оценки флуоресценции и морфологического исследования флуоресцирующей и нефлуоресцирующей тканей. При исследовании связи между степенью злокачественности новообразования по Grade и интенсивностью визуализируемой флуоресценции установлена достоверная корреляция между этими параметрами ( $p<0,05$ ). Видимая флуоресценция значительно чаще наблюдалась в группе опухолей со степенью

злокачественности Grade III – IV по сравнению с глиомами Grade I – II. Среди Grade II глиом видимая флуоресценция фиксирована у 3 из 5 пациентов (60%). Среди Grade III глиом видимая флуоресценция достигнута у 7 из 9 пациентов (77,8%). Среди Grade IV астроцитом видимая флуоресценция достигнута у 13 из 14 пациентов (92,9%).

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности метода флуоресцентно-контролируемой резекции глиом с ФС Фотодитазин на основании флуоресцентного эффекта с использованием микроскопа Leica с флуоресцентным модулем показал следующее: для хирургии глиом Grade II чувствительность составила 68,7%, специфичность – 60,5%; для хирургии глиом Grade III–IV чувствительность – 85,3%, специфичность – 77,1%.

Сравнительный анализ интенсивности визуализируемой флуоресценции астроцитом Grade II с астроцитомами Grade III и Grade IV, Grade III и Grade IV с помощью метода дисперсионного анализа и *t*-критерия Стьюдента, показал различие в статистической значимости между глиомами Grade II – Grade III и Grade II – Grade IV ( $p=0,004$ ).

Анализ результатов иммуногистохимического исследования срезов флуоресцентно негативных и флуоресцентно позитивных глиальных опухолей разной степени анаплазии (Grade II – Grade IV) показал прямую корреляционную зависимость от количественного содержания белковых маркеров Ki-67 (MIB-1), P53 (TP53) и степени анаплазии опухоли ( $P<0,001$ ). Для флуоресцентно позитивных глиом свойственна более высокая скорость пролиферативной активности и меньшая степень дифференцировки, более высокая степень анаплазии.

Так, чувствительность метода при сопоставлении интраоперационной флуоресценции с результатами морфологии для глиом Grade II составила 72,7%, для глиом Grade III – 83,3%, для Grade IV – 87,5%. Специфичность составила для глиом Grade II 60%, для глиом Grade III – 66,7%, для Grade IV – 85,7%.

По данным послеоперационной МРТ, тотальности резекции при использовании ФД удалось достичь для глиом Grade II в исследуемой группе в

81,1% случаев, в контрольной группе – в 75,1%, для глиом Grade III – в 93,3% и 84,1%, для глиом Grade IV – 98,6% и 87,5% соответственно.

После удаления опухоли по перифокальной зоне достигали тщательного гемостаза. Затем в ложе удаленной опухоли вводили дистальный конец волоконного инструмента, подключенного к лазерному источнику излучения с длиной волны 662 нм, максимальной мощностью 2,5 Вт, и выполняли фотодинамическое облучение. Источником излучения являлся полупроводниковый лазер Латус 2,5 (ООО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург) с длиной волны 665 нм, соответствующей пику поглощения Фотодитазина, стерильные оптоволоконные световоды с различной формы диффузорами. Длительность облучения обычно не превышала 15–20 мин. С целью предотвращения возможности температурного повреждения во время облучения выполняли постоянное орошение ложа физиологическим раствором. Доза света составляла от 65 до 416 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 180 Дж/см<sup>2</sup>). На протяжении 24 часов в послеоперационном периоде пациент находится в темных очках во избежание воздействия прямого солнечного света на глаза и ухудшения зрения из-за наличия остатков Фотодитазина на сетчатке. Оптимальное время проведения ФД и ФДТ глиальных опухолей составило 2–5 часов после введения Фотодитазина.

В основной группе опухоли удалены totally в 51 (53,6%) наблюдений, субтотально – в 33 (34,0%) и частично – в 12 случаях (12,4%) (в контрольной группе соответственно у 47 (47,95), 34 (34.9%) и 17(17,4%) пациентов). Следовательно, в случаях (46,4% – основная и 52,3% – контрольная), когда вследствие инфильтративного роста опухоли клинически значимая ее часть не подлежала резекции, она составляла основу для дальнейшего прогрессирования заболевания в катамнезе.

На 1-е, 7–10-е сутки выполнялись лабораторные исследования крови, мочи, контрольная МРТ или КТ головного мозга для оценки динамики отека в послеоперационной зоне и верификации объема оперативного вмешательства. Послеоперационный статус пациентов оценивался по шкале Карновского; 70

баллов и выше определены как показатель удовлетворительного качества жизни. Индекс Карновского оценивался при выписке, через 3, 6, 12 и более месяцев, при этом оценивался период от момента ухудшения до смерти.

Большинство исследуемых пациентов прошло в послеоперационном периоде курс стандартной лучевой и химиотерапии. Пациенты включались в исследование методом простой проспективной рандомизации. Оценка результатов проводилась на базе сравнительного анализа особенностей дооперационной симптоматики, расположения опухоли по данным КТ/МРТ, объема хирургического вмешательства с учетом дозы ФДТ, послеоперационных осложнений, длительности безрецидивного периода и времени прогрессирования (клиническая картина и данные КТ/МРТ), времени до летального исхода.

Результаты лечения двух групп сравнивались на основании двухстороннего *t*-теста Стьюдента, оценки исходов и выживаемости в катамнезе по тестам Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Проводилось сопоставление данных неврологических изменений в ближайшем (до 4 недель) и отдаленном (1–12 месяцев и более) периодах.

В послеоперационном периоде в обеих группах не имелось достоверных статистически значимых различий по характеру и частоте осложнений хирургического лечения. Осложнений, связанных с введением препарата Фотодитазин, не отмечено. В послеоперационном и катамнестическом периодах между группами не было выявлено отличий в степени проявления неврологического дефицита ( $p>0,05$ ). Двум пациентам в основной группе потребовалось повторное хирургическое вмешательство вследствие осложнения. В одном наблюдении в послеоперационном периоде отмечалось формирование эпидуральной гематомы, в другом – остеомиелит костного лоскута. У обоих пациентов были взяты биоптаты на гистологическое исследование с целью изучения морфологических изменений после ФДТ. Динамические исследования лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде не выявили различий между группами. Выявлено 2 случая периоперационной смертности

(определенной как летальный исход в 4-недельный период после операции) – по одному в каждой группе. В ходе клинической стабилизации показателей внутричерепного давления и регресса перитуморозного пострезекционного отека глии состояние пациентов обеих групп по функциональному статусу не отличалось. Индекс Карновского в первый месяц после хирургического вмешательства составил в группе контроля 75 баллов, а в основной группе – 80 баллов. Значимых различий между группами в раннем послеоперационном периоде не установлено ( $p >0,05$ ).

Завершенный случай по катамнезу у 157 (80,5%) пациентов, 38 (19,5%) продолжают наблюдаться на момент сбора данных. За период проведения исследования в контрольной группе умерло 80 (81,6%) пациентов, в основной – 77 (79,3%).

Анализ выживаемости методом Каплана-Майера в группе исследования и в контрольной группе показал, что катамнез в группе с ФД и ФДТ, как при Grade III, так и при Grade IV, выше, чем в контрольной группе. Медиана выживаемости в группе с применением ФДТ для больных в подгруппе Grade III составила  $40,4 \pm 7,4$  месяца; для больных в подгруппе Grade IV –  $21,3 \pm 5,1$  месяца ( $p=0,0003$ ). Медиана выживаемости в группе контроля для больных в подгруппе Grade III составила  $23,4 \pm 3,9$  месяца; для больных в подгруппе Grade IV –  $13,7 \pm 3,7$  месяца ( $p=0,0002$ ).

Продолженный рост за время наблюдения диагностирован у 149 больных (97 – Grade IV, 52 – Grade III): в группе исследования – у 45 (91,8%) пациентов с Grade IV и у 22 (73,3%) пациентов с Grade III, в контрольной группе – у 48 (98%) и 29 (90,6%) пациентов соответственно.

Установлено, что медиана продолжительности безрецидивного периода для пациентов в подгруппе Grade III составила в исследуемой группе  $22,5 \pm 3,79$  месяца; в контрольной группе –  $16,1 \pm 3,22$  месяца ( $p=0,0002$ ). Медиана длительности безрецидивного периода у пациентов в подгруппе Grade IV составила в исследуемой группе  $11,4 \pm 2,49$  месяца; в контрольной группе –  $8,2 \pm 2,13$  месяца ( $p=0,0001$ ).

Наше исследование позволяет считать, что хирургическое лечение с использованием интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с применением препарата Фотодитазин у пациентов с глиомами разной степени анаплазии высокоэффективно. В основном это было достигнуто за счет повышения аблационности операции, воздействия патогенетических механизмов ФДТ на оставшиеся опухолевые клетки, что привело к улучшению локального контроля и увеличению общей выживаемости. ФДТ позволяет расширить комплексный подход в лечении больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга за счет механизма терапевтического действия, который значительно отличается от реализуемых при лучевой и химиотерапии, и при этом не мешает проведению других, хорошо зарекомендовавших себя методик. Применяемые методики (ФД и ФДТ) не оказывают негативного влияния на другие органы и ткани в отличие от других адьювантных методик. Важным фактором повышения эффективности стала возможность осуществлять ФД при проведении ФДТ с использованием оригинального оборудования. Резекция опухолей под флуоресцентным контролем приводит к повышению радикальности, а использование эффекта фотовыцветания – к оптимизации светового режима.

Проведенное исследование доказывает эффективность комплексного метода лечения больных глиальными опухолями головного мозга, что подтверждается сравнительным анализом групп пациентов, получивших лечение по поводу глиальных опухолей с использованием методики интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с препаратом Фотодитазин и без неё.

Таким образом, использованная методика интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии доказала свою эффективность и целесообразность в составе комплексной терапии пациентов с глиальными опухолями головного мозга. Это обусловлено увеличением радикальности резекции опухоли, что ведет к увеличению безрецидивного периода, выживаемости, уменьшению количества рецидивов опухоли.

Также проведенное нами исследование показало, что данная методика является безопасной для больных. Описанное выше доказывает эффективность и перспективность использования этой методики в клинической практике лечения глиом, полностью соответствует принятой на сегодняшний день концепции комплексного подхода к лечению данных пациентов и может улучшить отдаленные результаты.

Несмотря на значительное техническое продвижение в диагностике и комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга, в первую очередь высокой степени анаплазии, включающее КТ и/или МРТ-диагностику, ПЭТ, использование интраоперационных вызванных потенциалов, картирование функциональных зон ГМ, нейронавигацию и другие методики, способствующие максимальному радикальному удалению опухоли при значительном снижении периоперационной смертности, прогноз для прогрессирующего развития опухолей ГМ остается неблагоприятным. Дальнейшее развитие новых хирургических методик может значимо повлиять на его улучшение при глиомах головного мозга.

Исследование показало статистически значимое увеличение продолжительности жизни после применения ФДТ с Фотодитазином. Также оно демонстрирует эффективность и безопасность фотодинамической терапии в лечении злокачественных форм глиом головного мозга. Проведение сеанса фотодинамической терапии технически несложно, не затягивает время хирургического вмешательства и не ухудшает течение послеоперационного периода. Все это обосновывает необходимость дальнейшего исследования в этом направлении с учетом современных требований к клиническим испытаниям.

## ВЫВОДЫ

1. Использование флуоресцентной диагностики с применением препарата группы хлоринов Е6 в хирургии глиальных опухолей разной степени злокачественности позволяет интраоперационно уточнить локализацию и распространенность опухоли, и возможные границы допустимой резекции с учетом функционально значимых зон головного мозга.

2. Интраоперационная интенсивность флуоресценции Фотодитазина имеет прямую корреляционную связь со степенью анаплазии глиомы, индексом накопления радиофармпрепарата на ПЭТ-КТ и накоплением контраста на МРТ. Так, чувствительность метода для глиом Grade II составила 72,7%, для глиом Grade III – 83,3%, для Grade IV – 87,5%. Специфичность составила для глиом Grade II 60%, для глиом Grade III – 66,7%, для Grade IV – 85,7%.

3. Фотодинамическая терапия относится к перспективной и безопасной методике, дающей возможность интраоперационно воздействовать на диссеминированные опухолевые клетки, залегающие в перифокальной зоне, вызывая в них структурные изменения (лечебный патоморфоз), что обуславливает лучшие отдаленные результаты лечения больных злокачественными глиомами.

4. Использование фотодинамической терапии в составе комплексной терапии глиальных опухолей головного мозга позволяет увеличить медиану выживаемости больных с Grade III глиомами до  $40,4 \pm 7,4$  месяцев (контрольная группа –  $23,4 \pm 3,9$  месяца), для больных Grade IV глиомами до  $21,3 \pm 5,1$  месяца (контрольная группа –  $13,7 \pm 3,7$  месяцев) ( $p=0,0003$ ); и величину безрецидивного периода для больных с Grade III глиомами до –  $22,5 \pm 3,79$  месяцев (контрольная группа –  $16,1 \pm 3,22$  месяца) ( $p=0,0002$ ); для больных с Grade IV глиомами до –  $11,4 \pm 2,49$  месяцев (контрольная группа –  $8,2 \pm 2,13$  месяцев) ( $p=0,0001$ ).

5. Методика фотодиагностики и ФДТ с препаратом Фотодитазин в комплексном лечении глиальных опухолей разной степени злокачественности

проста и не требует значительного оснащения, специальной подготовки и больших финансовых затрат. Флуоресцентную диагностику с дальнейшим проведением фотодинамической терапии с Фотодитазином необходимо применять в хирургии глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации разной степени злокачественности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию целесообразно использовать в отделениях нейрохирургии, оснащенных микроскопами с флуоресцентным модулем, а также оборудованием для проведения фотодинамической терапии.
2. Увеличение объема резекции и дозы лазерного излучения при ФДТ необходимо осуществлять в пределах физиологической возможности.
3. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия расширяет возможности интраоперационной диагностики и комбинированного лечения глиальных опухолей и должны использоваться в хирургии глиом головного мозга.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо проводить дальнейшее изучение ближайших и отдаленных результатов применения флуоресцентной хирургии с последующей фотодинамической терапией в лечении глиальных опухолей головного мозга разной степени анаплазии. Также целесообразно изучать дальнейшие возможности доставки флуоресцента в ткани опухоли, основываясь на молекулярном нацеливании флуоресцентного агента, на основании которого возможен наиболее суперселективный фотодиагностический и фотодинамический эффект проводимой терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурасулов, Д.М. Витальное окрашивание мозговых новообразований (экспериментальные данные) / Д.М. Абдурасулов, Г.М. Локтионов, И.Н. Димант // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1968. – Т. 68. – С.1702–1706.
2. Гайтан, А.С. Результаты резекции глиобластом головного мозга с применением комбинированной флуоресцентной навигации / А.С. Гайтан, А. Л. Кривошапкин, А. М. Караськов и соавт. // Патол. кровообр. и кардиохирург. – 2014. – № 2. – С.37– 41.
3. Гельфонд, М.Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М.Л. Гельфонд // Физ. мед. – 2005. – Т.15, № 2. – С. 33–37.
4. Гельфонд, М.Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М.Л. Гельфонд // Физ. мед. – 2005. – Т.15, № 2. – С. 33–37.
5. Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков) / Под. ред. Ю.А. Зозули. – Киев, 2007. – 636 с.
6. Горяйнов, С.А. Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, В.Б. Лощенов и соавт. – М.: Медиа Сфера, 2014. – 152 с.
7. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ. – 2006. – Т. 17, № 3. – С.132.
8. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость, смертность) / Под ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОН, 2010. – 255 с.
9. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга / Ю.А. Зозуля. – Киев, 2007. – 632 с.

10. Каплан, М.А. Фотодинамическая терапия: Развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ / М.А. Каплан, 2х автор и соавт. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика – 2014. – Т.3, №1. – С.8–14.
11. Каплан, М.А. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, В.В. Попучиев и соавт. // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115–123.
12. Качков, И.А. Предоперационное окрашивание опухолей больших полушарий головного мозга / И.А. Качков. – М., 1974. – С.197 – 205.
13. Комков, Д.Ю. Интраоперационная ультразвуковая навигация добъемных образований головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Ю. Комков. – СПб., 2004. – 24 с.
14. Коновалов, А.Н. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых / А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, В.А. Лошаков и др. // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2006. – №2. – С.3–11.
15. Мартынов, Б.В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.В. Мартынов. – СПб., 2012. – 19 с.
16. Мацко, Д.Е. Нейрохирургическая патология. Руководство / Д.Е. Мацко. – СПб., 2012. – 405 с.
17. Медведев, С.В. ПЭТ в России: Позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии / С.В. Медведев, Т.Ю. Скворцова, Р.Н. Красикова. – СПб., 2008. – 318 с.
18. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования мозговых оболочек, головного и спинного мозга (С70-72) в Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук // Вопр. онкол. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 521–543.

19. Олюшин, В.Е. Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга / В.Е. Олюшин, А.В. Комфорт, А.Ю. Улитин // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 23.
20. Олюшин, В.Е. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в лечении опухолей глиального ряда. Новые возможности / В.Е. Олюшин, И.В. Яковенко, Д.М. Ростовцев и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2012. – Т.4, №4. – С.33–37.
21. Олюшин, В.Е. Фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями. Отдаленные результаты лечения / В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Г.В. Папаян и соавт. // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 83–89.
22. Олюшин, В.Е. Эпидемиология глиальных опухолей в Санкт-Петербурге / В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин, Д.А. Гуляев // Материалы 3 съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 137.
23. Папаян, Г.В. Экспериментальное сравнение способов флуоресцентной визуализации глиальных опухолей / Г.В. Папаян, Б.В. Мартынов, Д.В. Свистов // Оптический журнал. – 2016. – Т. 83, № 12. – С. 69–79.
24. Потапов, А.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга / А.А. Потапов, дописать 2 х и соавт. // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко – 2012. – Т. 76, №5. – С.3–12.
25. Ростовцев, Д.М. Злокачественные супратенториальные астроцитарные опухоли: организация медицинской помощи, новые технологии и результаты лечения: Дис. ... д-ра мед. наук / Д.М. Ростовцев. – СПб., 2016. – 426 с.
26. Рында, А.Ю. Отдаленные результаты в лечении больных глиомами головного мозга с использованием фотодинамической терапии / А.Ю. Рында,

Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин // Актуальные проблемы лазерной медицины: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб., 2016. – С. 192–193.

27. Рында, А.Ю. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазином» / А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин // Вестн. хир. им. И.И. Грекова – 2017. – Т. 176, №5. – С. 10–15.

28. Рында, А.Ю. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга – отдаленные результаты / А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев // Вестн. Рос. Воен.- мед. акад. – 2017. – № 2 (58). – С. 68–72.

29. Сакович, И.И. Фотодинамическая терапия высокозлокачественных глиом / И.И. Сакович // Медицинский журнал Белорусского медицинского университета. – 2007. – № 3. – С. 82–84.

30. Самотокин, Б.А. Предоперационное окрашивание внутримозговых опухолей с помощью красителя кислотного ярко-голубого-3 / Б.А. Самотокин, В.А. Хилько, В.П. Савенков // Вопр. нейрохир. – 1978. – № 6. – С.9–13.

31. Сербиненко, Ф.А. Разработка и применение метода окрашивания опухолей мозга с использованием суперселективной катетеризации церебральных сосудов / Ф.А. Сербиненко, Г.А. Габибов, М.Ш. Промыслов и соавт. // Вопр. нейрохир. – 1971. – № 3. – С.25–27.

32. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС / Абсалямова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В. и соавт. – Нижний Новгород, 2012. – 50 с.

33. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия как компонент комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований головы и шеи / Е.Ф. Странадко, В.А. Титова, М.В. Рябов и соавт. // Лазер. мед. – 2004. – № 3. – С. 150–151.

34. Тиглиев, Г.С. Возможности фотодинамической терапии с использованием нового фотосенсибилизатора группы хлоринов Е6 в лечении нейроонкологических больных: первые результаты и перспективы развития / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, Е.А. Чеснокова и соавт. // Российский биотерапевтический журнал – 2004. – Т.3, № 2. – С.58.

35. Тиглиев, Г.С. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии: первый опыт проведения и краткий обзор литературы / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, Е.А. Чеснокова и соавт. // Российский биотерапевтический журнал – 2004. – Т.3, № 1. – С.83–89.
36. Улитин, А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей в СПб / А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, И.В. Поляков и соавт. // Хирургия внутричерепных экстрацеребральных опухолей. – СПб., 1997. – С. 257–264.
37. Улитин, А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге: Дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Улитин. – СПб., 1997. – 211 л.
38. Чиссов, В.И. Клиническая флуоресцентная диагностика опухолей с фотосенсибилизатором фотогемом / В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Е.В. Филоненко и соавт. // Хирургия. – 1995. – №5. – С.37–41.
39. Шандурина, А.Н. Начальный опыт прижизненного окрашивания опухолей головного мозга / А.Н. Шандурина // Актуальные вопросы практической нейрохирургии. – Л.;М., 1966. – С. 82–88.
40. Шашков, К.В. Послеоперационная оценка радикальности удаления астроцитарных глиом головного мозга (КТ и МРТ диагностика): Дис. ... канд. мед. наук / К.В. Шашков. – М., 2010. – 90 л.
41. Щербук, Ю.А. Злокачественные новообразования головного и спинного мозга. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2008 г. (заболеваемость, смертность, выживаемость) / Ю.А. Щербук, В.М. Мерабишвили // Ежегодник ПРР. – СПб., 2009. – С. 195–210.
42. Abrahamse, H. New photosensitizers for photodynamic therapy / H. Abrahamse, M.R. Hamblin // Biochem j. –2016. – Vol.473, №4. – P.347–364.
43. Acerbi, F. Fluorescein-guided surgery for grade IV gliomas with a dedicated filter on the surgical microscope: Preliminary results in 12 cases / F. Acerbi, M. Broggi, M. Eoli et al. // Acta neurochir. – 2013. – Vol.155. – P.1277–1286.

44. Acerbi, F. Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? / F. Acerbi, M. Broggi, M. Eoli et al. // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 36. – E5.
45. Adeberg, S. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival?: Электронный ресурс / S. Adeberg, T. Bostel, L. König et al. // Radiat oncol. – 2014. – Vol.9, № 95. – Режим доступа: doi: 10.1186/1748-717X-9-95. – Загл. с экрана.
46. Agostinis, P. Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel et al. // CA Cancer J Clin. – 2011. – Vol.61, №4. – P.250–281.
47. Akimoto, J. Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors / J. Akimoto // Neurol med chir. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P.151–157.
48. Albert, F.K. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis / F.K. Albert, M. Forsting, K. Sartor et al. // Neurosurgery. – 1994. – Vol.34, №1. – P.45–60.
49. Almeida, J.P. The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach / J.P. Almeida, K.L. Chaichana, J. Rincon-Torroella et al. // Curr neurol neurosci rep. – 2015. – Vol.15 – P.1–13.
50. Arora, R.S. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England / R.S. Arora, R.D. Alston, T.O. Eden et al. // Neuro-oncol. – 2009. – Vol.11, №4. – P.403–413.
51. Awasthi, K. Fluorescence characteristics and lifetime images of photosensitizers of talaporfin sodium and sodium pheophorbide a in normal and cancer cells / K. Awasthi, K. Yamamoto, K. Furuya et al. // Sensors Basel. – 2015. – Vol.15, №5. – P.11417–11430.
52. Babu, R. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma / R. Babu, R. Sharma, I.O. Karikari et al. // J clin neurosci. – 2013. – Vol. 20. – P.1117–1121.

53. Bai, L. The relationship of phthalocyanine 4 (pc 4) concentrations measured noninvasively to outcome of pc 4 photodynamic therapy in mice / L. Bai, J. Guo, F.A. Bontempo et al. // Photochem photobiol. – 2009. – Vol. 85. – P.1011–1019.
54. Barbagallo, G.M.V. Portable intraoperative computed tomography scan in image-guided surgery for brain high-grade gliomas: analysis of technical feasibility and impact on extent of tumor resection / G.M.V. Barbagallo, S. Palmucci, M. Visocchi et al. // Oper neurosurg. – 2016. – Vol. 12. – P.19–30.
55. Bauchet, L. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004 / L. Bauchet, H. Mathieu-Daude, P. Fabbro-Peray et al. // Neurooncology. –2010. – Vol.12, №7. – P.725–735.
56. Bauman, G.S. Multidisciplinary management of adult anaplastic oligodendrogiomas and anaplastic mixed oligo-astrocytomas / G.S. Bauman, J.G. Cairncross // Semin radiat oncol. – 2001. – Vol.11, № 2. – P.170–180.
57. Baur, M. Frequent MGMT (0(6)-methylguanine-DNA methyltransferase) hypermethylation in long-term survivors of glioblastoma: a single institution experience / M. Baur, M. Preusser, M. Piribauer et al. // Radiol oncol. – 2010. – Vol.44, №2. – P.113–120.
58. Bechet, D. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: A complementary approach to conventional therapies / D. Bechet, S.R. Mordon, F. Guillemin et al. // Cancer treat rev. – 2014. – Vol.40. – P.229–241.
59. Beck, T.J. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX / T.J. Beck, F.W. Kreth, W. Beyer et al. // Lasers surg med. – 2007. – Vol.39, №5. – P.386–393.
60. Belloch, J.P. Fluorescence-guided surgery in high-grade gliomas using an exoscope system / J.P. Belloch, V. Rovira, J.L. Llácer et al. // Acta neurochir. – 2014. – Vol. 156. – P.653–660.
61. Belykh, E. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions: Электронный ресурс / E. Belykh, N.L. Martirosyan, K. Yagmurlu et al. // Front surg. – 2016. – Vol.3, № 55. – Режим доступа: doi: 10.3389/fsurg.2016.00055. – Загл. с экрана.

62. Berard, V. Positron emission tomography imaging of tumor response after photodynamic therapy / V. Berard, R. Lecomte, J.E. van Lier // J environ pathol toxicol oncol. – 2006. – Vol.25. – P.239–249.
63. Bernstein, M. Low-grade gliomas / M. Bernstein, J. Bampoe // Neurooncology. Essentials. – New York, 2000. – Ch. 30. – P. 302–308.
64. Bisland, S.K. Metronomic photodynamic therapy as a new paradigm for photodynamic therapy: rationale and preclinical evaluation of technical feasibility for treatment brain tumors / S.K. Bisland, L. Lilge, A. Lin et al. // Photochem photobiol. – 2004. – Vol. 80. – P.22–30.
65. Bokstein, F. Stereotactic radiosurgery (SRS) in high-grade glioma: judicious selection of small target volumes improves results / F. Bokstein, D.T. Blumenthal, B.W. Corn et al. // J neurooncol. – 2016. – Vol.126, №3. – P.551–557.
66. Boyle, R.W. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers / R.W. Boyle, D. Dolphin // Photochem photobiol. – 1996. – Vol. 64, № 3. – P. 469–485.
67. Brem, S.S. Central nervous system cancers / S.S. Brem, P.J. Bierman, H. Brem et al. // J natl compr canc netw. – 2008. – Vol. 6, № 5. – P.456–504.
68. Cabrera, A.R. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice / A.R. Cabrera, J.P. Kirkpatrick, J.B. Fiveash et al. // Guideline practical radiat oncol. – 2016. – Vol. 6, iss. 4 – P. 217–225.
69. Caroni, P. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter / P. Caroni, M.E. Schwab // Neuron. – 1988. – Vol.1, №1. – P.85–96.
70. Castano, A.P. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization / A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin // Photodiagn photodyn ther. – 2004. – Vol.1. – P.279–293.
71. Castano, A.P. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity / A.P. Castano, P. Mroz, M.R. Hamblin // Nat rev cancer. – 2006. – Vol. 6. – P.535–545.

72. Cecic, I. Acute phase response-associated systemic neutrophil mobilization in mice bearing tumors treated by photodynamic therapy / I. Cecic, B. Stott, M. Korbelik // *Int immunopharmacol.* – 2006. – Vol.6. – P.1259–1266.
73. Cecic, I. Role of complement anaphylatoxin C3a in photodynamic therapy-elicited engagement of host neutrophils and other immune cells / I. Cecic, J. Sun, M. Korbelik // *Photochem photobiol.* – 2006. – Vol.82. – P.558–562.
74. Celli, J.P. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization / J.P. Celli, B.Q. Spring, I. Rizvi et al. // *Chem rev.* – 2010. – Vol.110. – P.2795–2838.
75. Chaichana, K.L. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. / K.L. Chaichana, I. Jusue-Torres, R. Navarro-Ramirez et al. // *Neuro-oncol.* – 2014. – №1. – P.113–122.
76. Chambless, L.B. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme / L.B. Chambless, H.M. Kistka, S.L. Parker et al. // *J neuro oncol.* – 2015. – Vol.121. – P.359–364.
77. Chang, S.M. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma / S.M. Chang, I.F. Parney, W. Huang et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol.293, №5. – P.557–564.
78. Chen, B. Gross total resection of glioma with the intraoperative fluorescence-guidance of fluorescein sodium / B. Chen, H. Wang, P. Ge et al. // *Int j med sci.* – 2012. – Vol. 9. – P.708–714.
79. Chen, B. Vascular and cellular targeting for photodynamic therapy / B. Chen, B.W. Pogue, P.J. Hoopes // *Crit rev. Eukaryot gene expr.* – 2006. – Vol.16. – P.279–306.
80. Chen, W. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment / W. Chen, J. Zhang // *J nanosci. nanotechnol.* – 2006. – Vol.6. – P.1159–1166.

81. Cheng, M.K. Effects of photoradiation therapy on normal rat brain / M.K. Cheng, J. McKean, D. Boisvert et al. // Neurosurgery – 1984. – Vol.15, №6. – P.804–810.
82. Chernov, M.F. Intracranial Gliomas. Part III - Innovative Treatment Modalities / M.F. Chernov, Y. Muragaki, S. Kesari et al. // Prog Neurol Surg Basel Karger. – 2018. – Vol. 32. – P. 1–13.
83. Chitgupi, U. Targeted Nanomaterials for Phototherapy / U. Chitgupi, Y. Qin, J.F. Lovell // Nanotheranostics – 2017. –Vol. 1, iss. 1. – P.38–58.
84. Chohan, M.O. 5-Aminolevulinic acid fluorescence guided surgery for recurrent high-grade gliomas / M.O. Chohan, M.S. Berger // J of Neuro-Oncology. – 2019. – Vol. 141, Iss. 3. – P. 517–522.
85. Chopp, M. Photodynamic therapy of human glioma (U87) in the nude rat / M. Chopp, L. Madigan, M. Dereski et al. // Photochem photobiol. – 1996. – Vol.64. – P.707–711.
86. Chopp, M. Sensitivity of 9L gliosarcomas to photodynamic therapy / M. Chopp, M.O. Dereski, L. Madigan et al. // Radiat res. – 1996. – Vol. 146. – P.461–465.
87. Christians, A. Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma / A. Christians, C. Hartmann, A. Benner et al. // PLoS one. – 2012. – Vol.7, №3. – e33449.
88. Chung, I.W. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence-guided resection: Электронный реурс / I.W. Chung, S. Eljamal // Photodiagn photodyn ther. – 2013. – Vol. 10. – P.362–367. – Режим доступа: doi:10.1016/j.pdpt.2013.03.007. – Загл. с экрана.
89. Cincotta, L. Benzophenothiazine and benzoporphyrin derivative combination phototherapy effectively eradicates large murine sarcomas / L. Cincotta, D. Szeto, E. Lampros et al. // Photochem Photobiol. – 1996. – Vol.63, №2. – P.229–237.

90. Clarke, J. Recent advances in therapy for glioblastoma / J. Clarke, N. Butowski, S. Chang // Arch neurol. – 2010. – Vol. 67, № 3. – P.279–283.
91. Coburger, J. Surgery for glioblastoma: impact of the combined use of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MRI on extent of resection and survival / J. Coburger, V. Hagel, C.R. Wirtz et al. // PLoS one. – 2015. – Vol. 10. – P.1–13.
92. Cordova, J.S. Semi-automated volumetric and morphological assessment of glioblastoma resection with fluorescence-guided surgery: Электронный ресурс / J.S. Cordova, S.S. Gurbani, C.A. Holder et al. // Mol imaging biol. – 2015. – Режим доступа: doi:10.1007/s11307-015-0900-2. – Загл. с экрана.
93. Cortnum, S. Fluorescence-guided resection of gliomas / S. Cortnum, R.J. Laursen // Dan med j. – 2012. – Vol.59 – P.44 – 60.
94. Craig, S.E. Fluorescent-guided surgical resection of glioma with targeted molecular imaging agents: a literature review: Электронный ресурс /S.E. Craig, J. Wright, A.E. Sloan et al. // World Neurol. – 2016. – Vol. 90. – P.154 – 163. – Режим доступа: doi:10.1016/j.wneu.2016.02.060. – Загл. с экрана.
95. Crocetti, E. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe / E. Crocetti, A. Trama, C. Stiller et al. // Eur j cancer. – 2012. – Vol.48, №10. – P.1532–1542.
96. Daniell, M.D. A history of photodynamic therapy / M.D. Daniell, J.S. Hill // Aust n z surg. 1991. – Vol.61. – P.340–348.
97. Das, P. A clinicopathological and molecular analysis of glioblastoma multiforme with long-term survival / P. Das, T. Puri, P. Jha et al. // J clin neurosci. – 2011. – Vol.18. – P.66–70.
98. Davis, M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. / M.E. Davis // Clin J Oncol Nurs. – 2016. – Vol.20. – P.S2–S8.
99. Davis, S.J. Ultrasensitive diode-laser-based monitor for singlet oxygen / S.J. Davis, L. Zhu, A.M. Minhaj et al. // Proceeding SPIE. SPIE. – 2003. – P. 140–148.
100. De Bruijn, H.S. Increase in protoporphyrin IX after 5-aminolevulinic acid based photodynamic therapy is due to local re-synthesis / H.S. de Bruijn, B. Kruijt, A.

van der Ploeg – van den Heuvel et al. // Photochem photobiol sci. – 2007. – Vol.6. – P.857–864.

101. De Vree, W.J. Evidence for an important role of neutrophils in the efficacy of photodynamic therapy in vivo / W.J. de Vree, M.C. Essers, H.S. de Bruijn et al. // Cancer res. – 1996. – Vol.56. – P.2908–2911.

102. Decker, M. NI-16 Intra-operative use of fluorescein for malignant glioma resection differentiates tumor from normal brain tissue based on histopathologic analysis: Электронный ресурс / M. Decker, J. Kresak, A. Yachnis et al. // Neuro oncol. – 2014. – Vol.16, suppl. 5. – P.141. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuonc/nou264.15. – Загл. с экрана.

103. Deekonda, P. Decision making, bias, and low grade glioma / P. Deekonda, M. Bernstein // Can j neurol sci. – 2011. – Vol.38, № 2. – P.193–194.

104. Della Puppa, A. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. / A. Della Puppa, S. De Pellegrin, E. d'Avella et al. // Acta neurochir. – 2013. – Vol. 155 – P.965–972.

105. Della Puppa, A. MGMT expression and promoter methylation status may depend on the site of surgical sample collection within glioblastoma: a possible pitfall in stratification of patients? / A. Della Puppa, L. Persano, G. Masi et al. // J neurooncol. – 2012. – Vol.106, №1. – P.33–41.

106. Deltour, I. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979–2008: consistency check / I. Deltour, A. Auvinen, M. Feychtung et al. // Epidemiology. – 2012. – Vol.23, №2. – P.301–307.

107. Dereski, M.O. Depth measurements and histopathological characterization of photodynamic therapy generated normal brain necrosis as a function of incident optical energy dose / M.O. Dereski, M. Chopp, J.H. Garcia // Photochem Photobiol. – 1991. – Vol.54, №1. – P.109–112.

108. Di Carlo, D.T. Multiple high-grade gliomas: Epidemiology, management, and outcome. A systematic review and meta-analysis / D.T. Di Carlo, F. Cagnazzo, N. Benedetto et al. // Neurosurg Rev. – 2017. – P.1–13.

109. Diamond, I. Photodynamic therapy of malignant tumours / I. Diamond, S.G. Granelli, A.F. McDonagh et al. // Lancet. – 1972. – Vol. 2 – P.1175–1177.
110. Diaz, R.J. Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance / R.J. Diaz, R.R. Dios, E.M. Hattab et al. // J neurosurg. – 2015. – Vol. 122. – P.1360–1369.
111. Diez, V.R. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). / R. Diez Valle, J. Slof, J. Galván et al. // Neurologia. – 2014. – Vol. 29 – P.131–138.
112. Díez, V.R. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience / V.R. Díez, S.S. Tejada, G.M. Idoate et al. // J neuro-oncol. – 2011. – Vol.102 – P.105–113.
113. Diwanji, T.P. Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults / T.P. Diwanji, A. Engelman, J.W. Snider // Adolesc Health Med Ther. – 2017. – Vol.8. – P.99–113.
114. Dobes, M. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a multicenter Australian study / M. Dobes, V.G. Khurana, B. Shadbolt et al. // Surg Neurol Int. – 2011. – Vol.2. – P.176.
115. Dougherty, T.J. An update on photodynamic therapy applications / T.J. Dougherty // J clin laser med. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 3–7.
116. Dougherty, T.J. Photosensitizers; therapy and detection of malignant tumors / T.J. Dougherty // Photochem photobiol. – 1987. – Vol.45. – P.879–889.
117. Dubrow, R. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992–2007 / R. Dubrow, A.S. Darefsky // BMC Cancer. – 2011. – Vol.11. – P.325.
118. Dupont, C. 5-ALA Photodynamic Therapy in Neurosurgery, Towards the Design of a Treatment Planning System: A Proof of Concept / C. Dupont, N. Betrouni, S.R. Mordon et al. // IRBM. Elsevier masson. – 2016. – Vol.10, suppl.1016. – P.1–15.

119. Dupont, C. Intraoperative photodynamic treatment for high-grade gliomas: Электронный ресурс / C. Dupont, N. Reynolds, P. Deleporte et al. // SPIE Proceedings Photodynamic Therapy VI. – 2017. – Vol. 10047. – Режим доступа: doi:10.1117/12.2251351. – Загл. с экрана.
120. Dysart, J. Calculation of Singlet Oxygen Dose from Photosensitizer Fluorescence and Photobleaching During mTHPC Photodynamic Therapy of MLL Cells / J. Dysart, G. Singh, M.S. Patterson // Photochemistry. – 2005. – Vol.81. – P.196–205.
121. Eljamal, M.S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature / M.S. Eljamal, R. Michael // Int j mol sci. – 2015. – Vol.16, №5. – P.10443–10456.
122. Eljamal, M.S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): Past, present and future / M.S. Eljamal // Photodiagn photodyn ther. – 2008. – Vol.5. – P.29–35.
123. Eljamal, S. Comparison of intraoperative fluorescence and MRI image guided neuronavigation in malignant brain tumours, a prospective controlled study / S. Eljamal, M. Petersen, R. Valentine et al. // Photodiagn photodyn ther. – 2013. – Vol.10. – P.356–361.
124. Ewelt, C. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FETPET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence / C. Ewelt, F.W. Floeth, J. Felsberg et al. // Clin neurol neurosurg. – 2011. – Vol. 113. – P.541–547.
125. Eyüpoglu, I.Y. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach: Электронный ресурс / I.Y. Eyüpoglu, N. Hore, N.E. Savaskan et al. // PLoS one. – 2012. – Режим доступа: doi:10.1371/journal.pone.0044885. - Загл. с экрана.
126. Eyüpoglu, I.Y. Intraoperative vascular DIVA surgery reveals angiogenic hotspots in tumor zones of malignant gliomas: Электронный ресурс / I.Y. Eyüpoglu, N. Hore, Zheng F. et al. // Sci report – 2015. – Vol.5. – P.7958. –Режим доступа: doi:10.1038/srep07958. - Загл. с экрана.

127. Fahey, J.M. Antagonistic Effects of Endogenous Nitric Oxide in a Glioblastoma Photodynamic Therapy Model / J.M. Fahey, J.V. Emmer, W. Korytowski et al. // Photochem photobiol. – 2016. – Vol.92, №6. – P.842–853.
128. Fei, B. Choline PET for monitoring early tumor response to photodynamic therapy/ B. Fei, H. Wang, C. Wu et al. // J nucl med. – 2010. – Vol.51, №1. – P.130–138.
129. Feindel, W. Intracarotid fluorescein angiography: a new method for examination of the epicerebral circulation in man / W. Feindel, Y.L. Yamamoto, C.P. Hodge // Can med assoc j. – 1967. – Vol. 96, № 1. – P.1–7.
130. Ficheux, H. Photodynamic therapy: principles and therapeutic indications / H. Ficheux // Ann pharmaceut Fr. – 2009. – Vol. 1 – P.32–40.
131. Fingar, V.H. Vascular effects of photodynamic therapy / V.H. Fingar // J clin laser med surg. – 1996. –Vol.14. – P.323–328.
132. Fisher, C.J. ALA-PpIX mediated photodynamic therapy of malignant gliomas augmented by hypothermia / C.J. Fisher, C. Niu, W. Foltz et al. // PLoS ONE. – 2017. – Vol.12, №7. – P.1–20. (e0181654).
133. Fisher, C.J. Photodynamic therapy in the treatment of intracranial gliomas: A review of current practice and considerations for future clinical directions / C.J. Fisher, L. Lilge // J innov opt health sci. – 2015. – Vol. 8, №1. – P.1–20.
134. Floeth, F.W. Comparison of 18F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas / F.W. Floeth, M. Sabel, C. Ewelt et al. // Eur j nucl med mol imag. – 2011. – Vol.38. – P.731–741.
135. Folaron, M. Elucidating the kinetics of sodium fluorescein for fluorescence-guided surgery of glioma / M. Folaron, R.Strawbridge, K.S. Samkoe et al. // J Neurosurg. – 2018. – Vol.7. – P.1–11.
136. Friedman, H.S. Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor / H.S. Friedman, D.D. Bigner // New Engl j med. – 2005. – Vol.353. – P.1997–1999.

137. Frisoli, J.K. Pharmacokinetics of a fluorescent drug using laser-induced fluorescence / J.K. Frisoli, E.G. Tudor, T.J. Flotte et al. // *Cancer res.* – 1993. – Vol.53. – P.5954–5961.
138. Furnari, F.B. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment / F.B. Furnari, T. Fenton, R.M. Bachoo et al. // *Genes Dev.* – 2007. – Vol.21, №21. – P.2683–2710.
139. Gao, D. Nanoparticles for two-photon photodynamic therapy in living cells / D. Gao, R.R. Agayan, H. Xu et al. // *Nano lett.* – 2006. – Vol.6, №11. – P.2383–2386.
140. Garg, A.D. ER stress, autophagy and immunogenic cell death in photodynamic therapy-induced anti-cancer immune responses / A.D. Garg, P. Agostinis // *Photochem photobiol sci.* – 2014. – Vol.13. – P.474–487.
141. Gessler, F. Combination of intraoperative magnetic resonance imaging and intraoperative fluorescence to enhance the resection of contrast enhancing gliomas / F. Gessler, M.T. Forster, S. Duetzmann et al. // *Neurosurgery* – 2015. – Vol. 77. – P. 16 – 22.
142. Gigineishvili, D. Primary brain tumour epidemiology in Georgia: first-year results of a population-based study / D. Gigineishvili, N. Shengelia, G. Shalashvili et al. // *J neurooncol.* – 2013. – Vol.112, №2. – P.241–246.
143. Goetz, C. Experimental research photodynamic effects in perifocal, oedematous brain tissue / C. Goetz, A. Hasan, W. Strummer et al. // *Acta neurochir.* – 2002. – Vol. 144. – P.173–179.
144. Gollnick, S.O. Photodynamic Therapy and Antitumor Immunity / S.O. Gollnick // *J natl compr canc netw.* – 2012. – Vol.10. – P.40–43.
145. Gollnick, S.O. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation / S.O. Gollnick, S.S. Evans, H. Baumann et al. // *Brit j cancer.* – 2003. – Vol.88. – P.1772–1779.
146. Gousias, K. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007 / K. Gousias, M. Markou, S. Vouglaris et al. // *Neuroepidemiology.* – 2009. – Vol.33, №2. – P.89–95.

147. Grecco, C.V. Necrosis response to photodynamic therapy using light pulses in the femtosecond regime / C.V. Grecco, L.T. Moriyama, A. Cosci et al. // Lasers med sci. – 2013. – Vol.28. – P.1177–1182.
148. Guyotat, J. 5-Aminolevulinic Acid-Protoporphyrin IX Fluorescence-Guided Surgery of High-Grade Gliomas: A Systematic Review: Электронный ресурс / J. Guyotat, J. Pallud, X. Armoiry et al. // Adv tech stand neurosurg. – 2016. – Vol.43 – P.61–90. – Режим доступа: doi: 10.1007/978-3-319-21359-0\_3. – Загл. с экрана.
149. Gzell, C. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future / C. Gzell, M. Back, H. Wheeler et al. // Clin oncol. – 2017. – Vol. 29, iss. 1 – P. 15–25.
150. Haglund, M.M. Enhanced optical imaging of human gliomas and tumor margins / M.M. Haglund, M.S. Berger, D.W. Hochman // Neurosurgery. – 1996. – Vol.38 – P.308–317.
151. Haj-Hosseini, N. Low dose 5-aminolevulinic acid: implications in spectroscopic measurements during brain tumor surgery / N. Haj-Hosseini, J.C. Richter, M. Hallbeck et al. // Photodiagn photodyn ther. – 2015. – Vol. 12. – P.209–214.
152. Hamamcioglu, M.K. The use of the YELLOW 560nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of brain tumors: our preliminary results in a series of 28 patients: Электронный ресурс / M.K. Hamamcioglu, M.O. Akçakaya, B. Göker et al. // Clin neurol neurosurg. – 2016. – Vol. 143. – P.39–45. – Режим доступа: doi:10.1016/j.clineuro.2016.02.006. – Загл. с экрана.
153. Hambardzumyan, D. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression Dolores / D. Hambardzumyan, H. Gutmann, H. Kettenmann // Nature neurosci. – 2016. – Vol.19. – P.20–27.
154. Hamblin, M.R. Imaging in Photodynamic Therapy / M.R. Hamblin, Y. Huang // CRC Press. – 2017. – Vol.501. – P.479.

155. Hanlon, J.G. Induction of Hsp60 by Photofrin-mediated photodynamic therapy / J.G. Hanlon, K. Adams, A.J. Rainbow et al. // *J Photochem Photobiol B*. – 2001. – Vol.64. – P.55–61.
156. Hansen, D.A. Indocyanine green (ICG) staining and demarcation of tumor margins in a rat glioma model / D.A. Hansen, A.M. Spence, T. Carski et al. // *Surg neurol.* – 1993. – Vol.40 – P.451–456.
157. Harada, K. Metabolic fate of porphyrin and its precursors in porphyria and porphyrinuria / K. Harada, S. Ohmori, Y. Kim // *Nippon rinsho*. – 1995. – Vol.53, №6. – P.1349–1356.
158. Hauser, S.B. Combining 5-aminolevulinic acid fluorescence and intraoperative magnetic resonance imaging in glioblastoma surgery: a histology based evaluation / S.B. Hauser, R.A. Kockro, B. Actor et al. // *Neurosurgery* – 2016. – Vol. 78. – P.475–483.
159. Hayle, A.K. DNA damage and repair in Gorlin syndrome and normal fibroblasts aer aminolevulinic acid photodynamic therapy: a comet assay study / A.K. Hayle, T.H. Ward, J.V. Moore et al. // *Photochem. Photobiol.* – 2003. – Vol.78. – P.337–341.
160. Hefti, M. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institutuion / M. Hefti, G. von Campe, M. Moschopulos et al. // *Swiss med wkly*. – 2008. – Vol.22, №138, suppl.11. – P.180–185.
161. Heiland, D.H. Progression-free and overall survival in patients with recurrent Glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine / D.H. Heiland, W. Masalha, P. Franco et al. // *J neurooncol.* – 2015. – Vol.126, №3. – P.567–575.
162. Herbert, C. Treatment of Glioblastoma Multiforme with Radiotherapy and Concomitant and Adjuvant Temozolomide: Translation of Randomised Controlled Trial Evidence into Routine Clinical Practice / C. Herbert, M. Williams, H. Sawyer et al. // *Clin oncol (R coll radiol.)* – 2011. – Vol.23, №5. – P.372–373.

163. Heyerdahl, H. Pharmacokinetic studies on 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation in tumours and normal tissues / H. Heyerdahl, I. Wang, D.L. Liu et al. // Cancer let. –1997. – Vol.112. – P.225–231.
164. Hickmann, A.K. Feasibility of fluorescence-guided resection of recurrent gliomas using five-aminolevulinic acid: retrospective analysis of surgical and neurological outcome in 58 patients / A.K. Hickmann, M. Nadji-Ohl, N.J. Hopf // J neuro-oncol. – 2015. – Vol. 122. – P.151–160.
165. Hirschberg, H. Disruption of the blood-brain barrier following ALA-mediated photodynamic therapy / H. Hirschberg, F.A. Uzal, D. Chighvinadze et al. // Lasers surg med. – 2008. – Vol.40, №8. – P.535–542.
166. Huang, H.C. Photodynamic Therapy Synergizes with Irinotecan to Overcome Compensatory Mechanisms and Improve Treatment Outcomes in Pancreatic Cancer / H.C. Huang, S. Mallidi, J. Liu et al. // Cancer res. – 2016. – Vol.76. – P.1066–1077.
167. Huang, Z. Fluorescence-guided resection of brain tumor: review of the significance of intraoperative quantification of protoporphyrin IX fluorescence / Z. Huang, S. Shi, H. Qiu et al. // Neurophotonic. – 2017. – Vol. 4, №1. – P.011011.
168. Iacob, G. Current data and strategy in glioblastoma multiforme / G. Iacob, E.B. Dinca // J med life. – 2009. – Vol.2, №4. – P.386–393.
169. Idoate, M.A. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence / M.A. Idoate, R. Díez Valle, J. Echeveste et al. // Neuropathology. – 2011. – Vol.31. – P.575–582.
170. Irwin, C.P. PARPi-FL – a fluorescent PARP1 inhibitor for glioblastoma imaging: Электронный ресурс / CP. Irwin, Y. Portorreal, C. Brandet et al. // Neoplasia – 2014. – Vol. 16. – P.432–440. – Режим доступа: doi:10.1016/j.neo.2014.05.005. – Загл. с экрана.
171. Jaber, M. The value of 5-aminolevulinic acid in low-grade gliomas and high-grade gliomas lacking glioblastoma imaging features: an analysis based on fluorescence, magnetic resonance imaging, 18F-fluoroethyl tyrosine positron emission

tomography, and tumor molecular factors / M. Jaber, J. Wölfer, C. Ewelt et al. // Neurosurgery. – 2016. – Vol.78, №3. – P.401–411.

172. Jacquesson, T. Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: A retrospective study of 22 patients / T. Jacquesson, F. Ducray, D. Maucort-Boulch et al. // Neurochirurgie. – 2013. – Vol.59. – P.9–16.

173. Jakola, A.S. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas / A.S. Jakola, K.S. Myrmel, R. Kloster et al. // JAMA. – 2012. – Vol.308, №18. – P.1881–1888.

174. Jiang, F. Photodynamic therapy of U87 human glioma in nude rat using liposome-delivered photofrin / F. Jiang, L. Lilge, J. Grenier et al. // Lasers surg med. – 1998. – Vol.22, №2. – P.74–80.

175. Jiguet, J.C. Ex vivo cultures of glioblastoma in three-dimensional hydrogel maintain the original tumor growth behavior and are suitable for preclinical drug and radiation sensitivity screening / J.C. Jiguet, N. Baeza-Kallee, E. Denicolaï // Exp Cell Res. – 2014. – Vol.321, №2. – P.99–108.

176. Joeky, T.S. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results / TS. Joeky et al. // Acta Neurochir. – 2017. – Vol. 159. – P.151–167.

177. Johansson, A. Protoporphyrin IX fluorescence and photobleaching during interstitial photodynamic therapy of malignant gliomas for early treatment prognosis / A. Johansson, F. Faber, G. Kniebühler et al. // Lasers surg med. – 2013. – Vol.45. – P.225–234.

178. Josefson, L.B. Unique diagnostic and therapeutic roles of porphyrins and phthalocyanines in photodynamic therapy, imaging and theranostics / L.B. Josefson, R.W. Boyle // Theranostics. – 2012. – Vol.2, №9. – P.916–966.

179. Jung, K.W. Population-based survival data for brain tumors in Korea / K.W. Jung, H. Yoo, H.J. Kong et al. // J neurooncol. – 2012. – Vol.109, №2. – P.301–307.

180. Kaneko, S. A current overview: photodynamic diagnosis and photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in neurosurgery / S. Kaneko // Nippon laser igakkaishi. – 2008. – Vol. 29, №2. – P.135–146.
181. Kaneko, S. Fluorescence-Guided Resection of Malignant Glioma with 5-ALA / S. Kaneko // International j biomed imag – 2016. – Vol.11, №2. – P.1–11.
182. Kaneko, S. Intraoperative photodynamic diagnosis of human glioma using ALA induced protoporphyrin IX / S. Kaneko // Neurol surg. – 2001. – Vol. 29, №11. – P.1019–1031.
183. Kaneko, S. Photodynamic applications (PDD, PDT) using aminolevulinic acid in neurosurgery» in Aminolevulinic Acid / S. Kaneko, S.I. Okura, T. Tanaka // Eds., SBI ALApromo – 2015. – P.119–140.
184. Kaneko, S. Photodynamic therapy for human malignant glioma / S. Kaneko // Nippon laser igakkaishi – 2011. – Vol. 32, № 2. – P.131–138.
185. Kaneko, S. Safety guidelines for diagnostic and therapeutic laser applications in the neurosurgical field / S. Kaneko // Laser ther. – 2012. – Vol.21. – P.129–136.
186. Kanu, O.O. Glioblastoma multiforme oncogenomics and signaling pathways / O.O. Kanu // Clin med oncol. – 2009. – Vol.3 – P.39–52.
187. Kaplanski, G. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation / G. Kaplanski, V. Marin, F. Montero-Julian et al. // Trends immunol. – 2003. – Vol.24. – P.25–29.
188. Kaup, B. Time-dependent inhibition of glioblastoma cell proliferation by dexamethasone / B. Kaup, I. Schindler, H. Knüpfer et al. // J Neurooncol. – 2001. – Vol.51, №2. – P.105–110.
189. Kaye, A.H. Adjuvant high-dose photoradiation therapy in the treatment of cerebral glioma, a phase 1–2 study / A.H. Kaye, G. Morstyn, D. Brownbill // J neurosurg. – 1987. – Vol.67. – P.500–505.
190. Kaye, A.H. Photodynamic therapy of cerebral tumors / A.H. Kaye, J.S. Hill // Neurosurgery. – 1992. – Q 1. – P.233–258.

191. Kaye, A.H. Photoradiation therapy and its potential in the management of neurological tumours / A.H. Kaye, G. Morstyn, M.L. Apuzzo // J neurosurg. – 1988. – Vol.69. – P.1–14.
192. Kelly, P.J. Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms / P.J. Kelly, C. Daumas-Dupont, B.W. Scheithauer et al. // Mayo Clin Proc. – 1987. – Vol.62, №6. – P.450–459.
193. Kesari, S. Malignant gliomas in adults / S. Kesari, P.Y. Wen // N Engl J Med. – 2008. – Vol.359, №5. – P.492–507.
194. Kessel, D. Enhanced efficacy of photodynamic therapy via a sequential targeting protocol / D. Kessel, J.J. Reiners // Photochem photobiol. – 2014. – Vol. 90. – P. 889–895.
195. Khasraw, M. Advances in the treatment of malignant gliomas / M. Khasraw, A.B. Lassman // Curr oncol rep. – 2010. – Vol.12, №1. – P.26–33.
196. Koc, K. Fluorescein sodium guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation / K. Koc, I. Anik, B. Cabuk et al. // Brit j neurosurg. – 2008. – Vol.22. – P.99–103.
197. Kondo, M. Methods of determination of porphyrins and their precursors—introduction of analytical methods for porphyrin metabolites / M. Kondo // Nippon rinsho. – 1995. –Vol. 53, №6. – P.1357–1363.
198. Koo, Y.E.L. Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplatforms / Y.E.L. Koo, G.R. Reddy, M. Bhojani et al. // Adv drug delivery rev. – 2006. –Vol.58, №14. – P.1556–1577.
199. Kopelman, R. Multifunctional nanoparticle platforms for in vivo MRI enhancement and photodynamic therapy of a rat brain cancer / R. Kopelman, Y-E. L. Koo, M. Philbert et al. // J magnetism magnetic material. – 2005. – Vol.293, №1. – P.404–410.
200. Korbelik, M. Nitric oxide production by tumour tissue: impact on the response to photodynamic therapy / M. Korbelik, C.S. Parkins, H. Shibuya et al. // Brit j cancer. – 2000. – Vol.82. – P.1835–1843.

201. Korbelik, M. Photodynamic therapy-induced cell surface expression and release of heat shock proteins: relevance for tumor response / M. Korbelik, J. Sun, I. Cecic // Cancer res. – 2005. – Vol.65. – P.1018–1026.
202. Kostron, H. Combination of FOSCANs mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors / H. Kostron, T. Fiegele, E. Akatuna // Med laser application. – 2006. – Vol.21, iss.4. – P.285–290.
203. Kostron, H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain / H. Kostron // Methods mol biol. – 2010. – Vol.635. – P.261–280.
204. Kovac, V. Long-term survival in glioblastoma: methylguanine methyl transferase (MGMT) promoter methylation as independent favourable prognostic factor / V. Kovac, D. Glavac, D.J. Bokal // Radiol oncol. – 2016. – Vol.50, №4. – P.394–401.
205. Kremer, P. Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin / P. Kremer, M. Fardanesh, R. Ding et al. // Neurosurgery. – 2009. – Vol.64. – P.53–61.
206. Kreth, S. O-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) mRNA expression predicts outcome in malignant glioma independent of MGMT promoter methylation / S. Kreth, N. Thon, S. Eigenbrod et al. // PLoS one. – 2011. – Vol.6, №2. – P.e17156.
207. Kriss, T.C. History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery / T.C. Kriss, V.M. Kriss // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42, № 4. – P.899–907.
208. Kübler, A. Analysis of cost effectiveness of photodynamic therapy with Foscan (Foscan-PDT) in comparison with palliative chemotherapy in patients with advanced head-neck tumors in Germany / A. Kübler, C. Niziol, M. Sidhu et al. // Laryngo-rhino-otologie. – 2005. – Vol.84 – P.725–732.
209. Kucharzewska, P. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development / P.

Kucharzewska, H.C. Christianson, J.E. Welch et al. // Proc natl acad sci. – 2013. – Vol.110. – P.7312–7317.

210. Lacroix, M. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix, D. Abi-Said, D.R. Fournier et al. // J neurosurg. – 2001. – Vol. 95, №2. – P.190–198.

211. Lakomkin, N. Fluorescence-guided surgery for high-grade gliomas. / N. Lakomkin, C.G. Hadjipanayis // J Surg Oncol. – 2018. – Vol.118, №2. – P. 356–361.

212. Lalezari, S. Combined analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression and promoter methylation provides optimized prognostication of glioblastoma outcome / S. Lalezari, A.P. Chou, A. Tran et al. // Neuro-oncol. – 2013. – Vol.15, №3. – P.370–381.

213. Larjavaara, S. Incidence of gliomas by anatomic location / S. Larjavaara, R. Mantyla, T. Salminen et al. // Neuro-oncol. – 2007. – Vol.9, №3. – P.319–325.

214. Lau, D. A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas: Электронный ресурс / D. Lau, S.L. Hervey-Jumper, S. Chang et al. // J neurosurg. – 2016. – Vol.124, №5. – P.1300–1309. – Режим доступа: doi: 10.3171/2015.5.JNS1577. – Загл. с экрана.

215. Laws, E.R. Photoradiation therapy in the treatment of malignant brain tumors: a phase I (feasibility) study / E.R. Laws, D.A. Cortese, J.H. Kinsey // Neurosurgery. – 1981. – Vol.9, №6. – P.672–678.

216. Lee, C.H. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea / C.H. Lee, K.W. Jung, H. Yoo et al. // J Korean neurosurg soc. – 2010. – Vol.48, №2. – P.145–152.

217. Leroy, H.A. Interstitial photodynamic therapy and glioblastoma: Light fractionation in a preclinical model: Электронный ресурс / H.A. Leroy, M. Vermandel, A-S. Vignion-Dewalle et al. // Lasers surg med. – 2016. – Режим доступа: doi:10.1002/lsm.22620.- Загл. с экрана.

218. Li, G.L. Synthesis, comparative photosensitizing efficacy, human serum albumin (Site II) binding ability, and intracellular localization characteristics of novel

benzobacteriochlorins derived from vic-dihydroxybacteriochlorins / G.L. Li, A. Graham, Y. Chen et al. // J med chem. – 2003. – Vol.46, №25. – P.5349–5359.

219. Li, L. Phase-resolved fluorescence study of mono-l-aspartyl chlorin E6 / L. Li, K. Kodama, K. Saito et al. // J Photochem Photobiol B. – 2002. – Vol.67, №1. – P.51–56.

220. Li, Y. Intraoperative fluorescence-guided resection of high grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies: Электронный ресурс / Y. Li, R. Rey-Dios, D.W. Roberts et al. // World neurol. – 2014. – Vol. 82. – P.175–185. – Режим доступа: doi:10.1016/j.wneu.2013.06.014.- Загл. с экрана.

221. Lilge, L. Apoptosis induced in vivo by photodynamic therapy in normal brain and intracranial tumour tissue / L. Lilge, M. Portnoy, B.C. Wilson // Brit j cancer. – 2000. – Vol.83. – P.1110–1117.

222. Lilge, L. Photodynamic therapy of intracranial tissues; a preclinical comparative study of four different photosensitizers / L. Lilge, B.C. Wilson // J clin laser med surg. – 1998. –Vol.16. – P.81–91.

223. Little, M.P. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States / M.P. Little, P. Rajaraman, R.E. Curtis et al. // BMJ. – 2012. – Vol.344. – P.1147.

224. Liu, J.T.C. Trends in fluorescence image guided surgery for gliomas / J.T.C. Liu, D. Meza, N. Sanai // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 75 – P. 61–71.

225. Louis, D.N. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler et al. // Acta neuropathol. – 2007. – Vol.114, №2. – P.97–109.

226. Louis, D.N. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et al. // Acta neuropathol. – 2016. – Vol. 131 – P.803–820.

227. Lu, D. «Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014» / D. Lu, C. Wang, X. Liu // Cancer Medicine. – 2018. – Vol. 7, №10. – P.5281–5290.

228. Lu, J. Molecular Predictors of Long-Term Survival in Glioblastoma Multiforme Patients: Электронный ресурс / J. Lu, M.C. Cowperthwaite, M.G. Burnett et al. // PLoS one. – 2016. – Vol.11, №4. – Режим доступа: e0154313. – doi: 10.1371. – Загл. с экрана.
229. Lucky, S.S. Nanoparticles in photodynamic therapy / S.S. Lucky, K.C. Soo, Y. Zhang // Chem Rev. – 2015. – Vol.115, №4. – P.1990–2042.
230. Madsen, S.J. Photodynamic therapy of newly implanted glioma cells in the rat brain / S.J. Madsen, E. Angell-Petersen, S. Spetalen et al. // Lasers surg med. – 2006. – Vol. 38, iss.5. – P.540–548.
231. Mallidi, S. Beyond the Barriers of Light Penetration: Strategies, Perspectives and Possibilities for Photodynamic Therapy / S. Mallidi, S. Anbil, A.L. Bulin et al. // Theranostic. – 2016. – Vol.6, №13. – P.2458–2487.
232. Mallidi, S. Prediction of tumor recurrence and therapy monitoring using ultrasound-guided photoacoustic imaging / S. Mallidi, K. Watanabe, D. Timerman et al. // Theranostic. – 2015. – №5. – P.289–301.
233. Mallidi, S. Towards Image-Guided Photodynamic Therapy of Glioblastoma: Электронный ресурс / S. Mallidi // Conference: Conference Optical Methods Tumor Treatment Detection – 2013. – Vol. 8568. – Режим доступа: doi: 10.1117/12.2010684. – Загл. с экрана.
234. Marks, P. Photodynamic therapy for central nervous system tumours; achievements and prospects / P. Marks // Brit j neurosurg. – 1999. – Vol.13. – P.349–351.
235. Martirosyan, N.L. Potential application of a handheld confocal endomicroscope imaging system using a variety of fluorophores in experimental gliomas and normal brain / N.L. Martirosyan, J. Georges, J.M. Eschbacher et al. // Neurosurg focus. – 2014. – Vol.36, №2. – E16.
236. Martirosyan, N.L. Prospective evaluation of the utility of intraoperative confocal laser endomicroscopy in patients with brain neoplasms using fluorescein sodium: experience with 74 cases: Электронный ресурс / N.L. Martirosyan, J.M.

Eschbacher, M.Y. Kalani et al. // Neurosurgery. – 2016. – Vol. 40 – E11. – Режим доступа: doi:10.3171/2016.1.focus15559. – Загл. с экрана.

237. Matsumura, H. Uptake and retention of the photosensitizer mono-L-asparthyl chlorine e6 in experimental malignant glioma / H. Matsumura, J. Akimoto, J. Haraoka et al. // Lasers Med Sci. – 2008. – Vol.23, №3. – P.237–245.

238. McCulloch, G.A. Phototherapy in malignant brain tumors / G.A. McCulloch, I.J. Forbes, K.L. See // Prog Clin Biol Res. – 1984. – Vol.170. – P.709–717.

239. Milickovic, N. Iridium-Knife: another knife in radiation oncology / N. Milickovic, N. Tselis, E. Karagiannis et al. // Brachytherapy. – 2017. – Vol.16. – P.884–892.

240. Mineo, J.F. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients / J.F. Mineo, A. Bordron, M. Baroncini et al. // Acta neurochir. – 2007. – Vol.149 – P.245–253.

241. Missios, S. Use of image fluorescence in the resection of gliomas / S. Missios, M.A. Vogelbaum, M. Abbassy et al. // Curr surg report. – 2015. – Vol.3 – P.1–6.

242. Miyatake, S. Intraoperative photo-dynamic diagnosis of brain tumors / S. Miyatake, Y. Kajimoto, T. Kuroiwa // Brain nerve. – 2009. – Vol.61, №7. – P.835 – 842.

243. Molckovsky, A. Monitoring of cell and tissue responses to photodynamic therapy by electrical impedance spectroscopy / A. Molckovsky, B.C. Wilson // Phys med biol. – 2001. – Vol.46. – P.983–1002.

244. Moore, G.E. Fluorescein as an Agent in the differentiation of normal and malignant tissues / G.E. Moore // Science. – 1947. – Vol.106, №2745. – P.130–131.

245. Moore, G.E. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors / G.E. Moore, W.T. Peyton, L.A. French et al. // J neurosurg. – 1948. – Vol.5, №4. – P.392–398.

246. Morgan, J. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy / J. Morgan, A.R. Oseroff // Adv drug deliv rev. – 2001. – Vol.49 – P.71–86.

247. Mroz, P. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer / P. Mroz, A. Yaroslavsky, G.B. Kharkwal et al. // Cancer. – 2011. – Vol.3. – P.2516–2539.
248. Muller, P.J. Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas / P.J. Muller, B.S. Wilson // Semin surg oncol. – 1995. – Vol. 11. – P. 346–354.
249. Muller, P.J. Photodynamic therapy / P.J. Muller, B.S. Wilson // Neuroncology. – 2000. – Vol.11. – P.249–256.
250. Muller, P.J. Photodynamic therapy for newly diagnosed supratentorial gliomas / P.J. Muller, B.S. Wilson // J clin lasers med surg. – 1996. – Vol.14. – P.263–270.
251. Muller, P.J. Photodynamic therapy of brain tumors – a work in progress / P.J. Muller, B.S. Wilson // Lasers surg med. –2006. – Vol.38, №5. – P.384–389.
252. Muller, P.J. Photodynamic therapy of brain tumours-postoperative field fractionation / P.J. Muller, B.S. Wilson // J photochem photobiol. – 1991. – Vol.9. – P.117–119.
253. Muller, P.J. Photodynamic therapy; cavitary photoillumination of malignant cerebral tumours using a laser coupled inflatable balloon / P.J. Muller, B.S. Wilson // Can j nurol sci. – 1985. – Vol.12. – P.371–373.
254. Muragaki, Y. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors / Y. Muragaki, J. Akimoto, T.J. Maruyama // Neurosurg. – 2013. – Vol.119, №4. – P.845–852.
255. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers: Электронный ресурс. - 2013. – Vol. 2. – Режим доступа: <http://www.nccn.org>. Accessed. – Загл. с экрана.
256. Natsume, A. The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine activates NY-ESO-1 antigenicity in orthotopic human glioma / A. Natsume, T. Wakabayashi, K. Tsujimura et al. // Int J Cancer. – 2008. – Vol.122, №11. – P.2542–2553.

257. Neira, J.A. Aggressive resection at the infiltrative margins of glioblastoma facilitated by intraoperative fluorescein guidance / J.A. Neira, T.H. Ung, J.S. Sims et al. // J neurosurg. – 2017. – Vol. 127, №1. – P.111–122.
258. Nguyen, L.V. Cancer stem cells: an evolving concept / L.V. Nguyen, R. Vanner, P. Dirks et al. // Nat rev cancer. – 2012. – Vol.12. – P.133–143.
259. Nie, G. Hydrogel nanoparticles with covalently linked coomassie blue for brain tumor delineation visible to the surgeon / G. Nie, H.J. Hah, G. Kim et al. // Small. – 2012. - Vol.8, № 6. – P.884–891.
260. Niedre, M.J. In vitro tests of the validity of singlet oxygen luminescence measurements as a dose metric in photodynamic therapy / M.J. Niedre, A.J. Secord, M.S. Patterson et al. // Cancer res. – 2003. – Vol.63. – P.79–86.
261. Nielsen, M.S. Incidence of and survival from oligodendrogloma in Denmark, 1943–2002 / M.S. Nielsen, H.C. Christensen, M. Kosteljanetz et al. // Neuro-oncol. – 2009. – Vol.11, №3. – P.311–317.
262. Nitta. M. Role of photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and semiconductor laser on prognosis of patients with newly diagnosed glioblastoma / M. Nitta, Y. Muragaki, T. Maruyama et al. // Neuro-oncol. – 2017. – Vol. 19, suppl. 6, № 6. – P.20.
263. Niyazi, M. MiRNA expression patterns predict survival in glioblastoma / M. Niyazi, F. Zehentmayr, O.M. Niemöller et al. // Radiat oncol. – 2011. – Vol.6. – P.153.
264. Noell, S. Experiences in surgery of primary malignant brain tumours in the primary sensori-motor cortex practical recommendations and results of a single institution / S. Noell, G.C. Feigl, G. Naros et al. // Clin neurol neurosurg. – 2015. – Vol.136 – P.41–50.
265. Noell, S. Selective enrichment of hypericin in malignant glioma: pioneering in vivo results / S. Noell, D. Mayer, W.S. Strauss et al. // Int j oncol. – 2011. – Vol.38 – P.1343–1348.

266. Noske, D.P. Photodynamic therapy of malignant glioma / D.P. Noske, J.G. Wolbers, H.J.C.M. Sterenborg // Clin neurol neurosurg. – 1991. – Vol. 93. – P. 293–307.
267. Oar, M.A. Photosensitization of singlet oxygen via two-photon-excited fluorescence resonance energy transfer in a water-soluble dendrimer / M.A. Oar, J.A. Serin, W.R. Dichtel et al. // Chem mater. – 2005. – Vol.17, № 9. – P.2267–2275.
268. Ohgaki, H. Epidemiology and etiology of gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // Acta neuropathol. – 2005. – Vol.109. – P.93–108.
269. Okuda, T. Fluorescence-guided surgery for glioblastoma multiforme using high-dose fluorescein sodium with excitation and barrier filters / T. Okuda, H. Yoshioka, A. Kato et al. // J clin neurosci. – 2012. – Vol. 19 – P.1719–1722.
270. Olzowy, B. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid / B. Olzowy, C.S. Hundt, S. Stocker et al. // J Neurosurg. – 2002. – Vol.97, Iss.4. – P. 970–976.
271. Origitano, T.C. Photodynamic therapy for intracranial neoplasms: Investigations of photosensitizers uptake and distribution using indium-111 photofrin-II single photon emission computed tomography scans in humans with intracranial neoplasms / T.C. Origitano, S.M. Karesh, R.E. Henkin // Neurosurgery. – 1993. – Vol. 32. – P.357–364.
272. Ortensi, B. Cancer stem cell contribution to glioblastoma invasiveness: Электронный ресурс / B. Ortensi, M. Setti, D. Osti et al. // Stem cell res ther. – 2013. – Vol.4. – P.18. . – Режим доступа: doi: 10.1186/scrt166. – Загл. с экрана.
273. Osman, H. Acridine Orange as a Novel Photosensitizer for Photodynamic Therapy in Glioblastoma / H. Osman, D. Elsayh, M.R. Saadatzadeh et al. // World Neurosurgery. – 2018. – Vol. 114. – P.e1310–e1315.
274. Ostrom, Q.T. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, P. Farah et al. // Neuro-oncol. – 2013. – Vol.15, suppl.6. – P.51–56.

275. Ostrom, Q.T. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis // Neuro-oncol. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P.896–913.
276. Paganett, P. Glioblastoma infiltration into central nervous system tissue in vitro: Involvement of a metalloprotease / P. Paganetti , P. Caroni, M.E. Schwab et al. // The Journal of Cell Biology. – 1989. – Vol.107, №6. – P.2281–2291.
277. Panciani, P.P. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma / P.P. Panciani, M. Fontanella, B. Schatlo et al. // Clin neurol neurosurg. – 2012. – Vol.114, №1. – P.37–41.
278. Park, C.K. Usefulness of MS-MLPA for detection of MGMT promoter methylation in the evaluation of pseudoprogression in glioblastoma patients / C.K. Park, J. Kim, S.Y. Yim et al. // Neuro-oncol. – 2011. – Vol.13, №2. – P.195–202.
279. Parker, N.R. Molecular Heterogeneity in Glioblastoma: Potential Clinical Implications / N.R. Parker, P. Khong, J.F. Parkinson et al. // Front oncol. – 2015. – Vol.5. – P.1–9.
280. Parsa, A.T. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults / A.T. Parsa, S. Wachhorst, K.R. Lamborn et al. // J neurosurg. – 2005. – Vol.102, №4. – P.622–628.
281. Pastor, J. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery / J. Pastor, L. Vega-Zelaya, P. Pulido et al. // Acta neurochir. – 2013. – Vol.155. – P.2201–2213.
282. Pastwa, E. Wortmannin potentiates the combined effect of etoposide and cisplatin in human glioma cells / E. Pastwa, T. Poplawski, U. Lewandowska et al. // Int J Biochem Cell Biol. – 2014. – Vol.53. – P.423–431.
283. Patel, V.N. Network signatures of survival in glioblastoma multiforme: Электронный ресурс / V.N. Patel, G. Gokulrangan, S.A. Chowdhury et al. // PLoS comput biol. – 2013. – Vol.9, №e1003237. – Режим доступа: doi: 10.1371. – Загл. с экрана.

284. Pedersen, P.H. Migratory pattern of fetal rat brain cells and human glioma cells in the adult rat brain / P.H. Pedersen, K. Marienhagen, S. Mork et al. // Cancer Res. – 1993. – Vol.53, №21. – P.5158–5165.
285. Perria, C. First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas / C. Perria, T. Capuzzo, G. Cavagnaro et al. // J neurosurg sci. – 1980. – Vol. 24. – P. 119–129.
286. Persano, L. The three-layer concentric model of glioblastoma: cancer stem cells, microenvironmental regulation, and therapeutic implications / L. Persano, E. Rampazzo, A. della Puppa et al. // Scientific world j – 2011. – Vol. 11. – P.1829–1841.
287. Philips, A. Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995–2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor / A. Philips, D.L. Henshaw, G. Lamburn et al. // J of Environmental and Public Health. – 2018. – Vol. 2018. – P.1–10.
288. Piquer, J. Fluorescence-guided surgery and biopsy in gliomas with an exoscope system: Электронный ресурс / J. Piquer, J.L. Llácer, V. Rovira et al. // Biomed res int. – 2014. – Режим доступа: doi:10.1155/2014/207974. – Загл. с экрана.
289. Pirouzmand, F. The Incidence Trends of Primary Brain Tumors in Saskatchewan from 1970 to 2001 / F. Pirouzmand., V. Sadanand // Le journal canadien des sciences neurologiques. – 2007. – Vol.34, №2. – P.181–186.
290. Popovic, E.A. Photodynamic therapy for brain tumours / E.A. Popovic, A.H. Kaye, J.S. Hill // Semin surg oncol. – 1995. – Vol.11, №5. – P.335–345.
291. Porensky, P. Use of 5-aminolevulinic acid for visualization of low-grade gliomas / P. Porensky, E.A. Chiocca // J neurosurg. – 2011. – Vol.115. – P.737–739.
292. Powers, S.K. Stereotactic intratumoral photodynamic therapy for recurrent malignant brain tumors / S.K. Powers, S.S. Cush, D.L. Walstad // Neurosurgery. – 1991. – Vol.29, №5. – P.688–695.
293. Prabhu, V.C. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas / V.C. Prabhu, A. Khaldi, K.P. Barton et al. // Neurol clin. – 2010. – Vol.28, № 4. – P.1037–1059.

294. Preusser, M. Anti-O6-methylguanine-methyltransferase (MGMT) immunohistochemistry in glioblastoma multiforme: observer variability and lack of association with patient survival impede its use as clinical biomarker / M. Preusser, C.R. Janzer, J. Felsberg et al. // Brain pathol. – 2008. – Vol.18, №4. – P.520–532.
295. Qiu, H. Macroscopic singlet oxygen modeling for dosimetry of Photofrin-mediated photodynamic therapy: An in-vivo study: Электронный ресурс / H. Qiu, M.M. Kim, R. Penjweini et al. // J biomed opt. – 2016. – Vol.21, iss.8. №1. – P.88002. – Режим доступа: doi: 10.1117/1.JBO.21.8.088002. – Загл. с экрана.
296. Quick, A. Current therapeutic paradigms in glioblastoma / A. Quick, D. Patel, M. Hadziahmetovic et al. // Rev recent clin trials. – 2010. – Vol.5, №1. – P.14–27.
297. Quick-Weller, J. Combination of 5-ALA and iMRI in re-resection of recurrent glioblastoma: Электронный ресурс / J. Quick-Weller, S. Lescher, M.T. Forster et al. // Brit j neurosurg. – 2016. – Режим доступа: doi:10.3109/02688697.2015.1119242. – Загл. с экрана.
298. Quirk, B.J. Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors—Where do we stand? / B.J. Quirk, G. Brandal, S. Donlon et al. // Photodiagn photodyn ther. – 2015. – Vol.12. – P.530–544.
299. Raab, O.Z. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Paramaecien / O.Z. Raab // Biol. – 1900. – Vol.39. – P.524–546.
300. Rampazzo, E. Phenotypic and functional characterization of Glioblastoma cancer stem cells identified through 5-aminolevulinic acid-assisted surgery / E. Rampazzo, A. della Puppa, C. Frasson et al. // J neuro-oncol. – 2014. – Vol. 116, № 3. – P.505–513.
301. Rasmussen, B.K. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry / B.K. Rasmussen, S. Hansen, R.J. Laursen et al. // J Neurooncol. – 2017. – Vol.135. – P.571–579.

302. Reddy, G.R. Vascular targeted nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors / G.R. Reddy, M.S. Bhojani, P. McConville et al. // Clin cancer res. – 2006. – Vol.12, №22. – P.6677–6686.
303. Rey-Dios, R. Use of intraoperative fluorescein sodium fluorescence to improve the accuracy of tissue diagnosis during stereotactic needle biopsy of high-grade gliomas: Электронный ресурс / R. Rey-Dios, E.M. Hattab, A.A. Cohen-Gadol // Acta neurochir. – 2014. – Vol.156, №6. – P.1071–1075. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00701-014-2097-6. – Загл. с экрана.
304. Riddell, J.R. Peroxiredoxin 1 stimulates secretion of proinflammatory cytokines by binding to TLR4 / J.R. Riddell, X.Y. Wang, H. Minderman et al. // J immunol. –2010. – Vol.184. – P.1022–1030.
305. Ries, L. SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2002: Электронный ресурс / L. Ries, M.P. Eisner, C.L. Kosary et al. // National cancer institute. – 2006. – Режим доступа: <http://seer.cancer.gov/csr/1975–2002>. – Загл. с экрана.
306. Ritz, R. Hypericin for visualization of high-grade gliomas: first clinical experience / R. Ritz, R. Daniels, S. Noell et al. // Eur j surg oncol. – 2012. – Vol.38. – P.352–360.
307. Rizvi, I. PDT dose parameters impact tumoricidal durability and cell death pathways in a 3D ovarian cancer model / I. Rizvi, S. Anbil, N. Alagic et al. // Photochem photobiol. –2013. – Vol.89. – P.942–952.
308. Roberts, D.W. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: Relationships between  $\delta$ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters / D.W. Roberts, P.A. Valdés, B.T. Harris et al. // J neurosurg. – 2011. – Vol.114. – P.595–603.
309. Roder, C. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery / C. Roder, S. Bisdas, F.H. Ebner et al. // Eur j surg oncol. – 2014. – Vol. 40 – P.297–304.

310. Roller, B.T. Evans blue nanocarriers visually demarcate margins of invasive gliomas / B.T. Roller, J.M. Munson, B. Brahma et al. // Drug deliv transl res. – 2015. – Vol. 5. – P.116–124.
311. Rosenthal, M.A. Phase I and Pharmacokinetic Study of Photodynamic Therapy for High-Grade Gliomas Using a Novel / M.A. Rosenthal, B. Kavar, J.S. Hill et al. // J clin oncol. – 2001. – Vol. 19, №2. – P.519–524.
312. Rynda, A.Y. Fluorescence-Guided Resection of Glial Brain Tumors with Fotoditazin. / A.Y. Rynda, D.M. Rostovtsev, V.E. Olyushin et al. // J of Surgery. – 2018. – Vol. 6, №5. – P. 116–122.
313. Sanai, N. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas: clinical article / N. Sanai, L.A. Snyder, N.J. Honea et al. // J neurosurg. – 2011. – Vol. 115. – P.740–748.
314. Sant, M. Survival of European patients with central nervous system tumors / M. Sant, P. Minicozzi, S. Lagorio et al. // Int j cancer. – 2012. –Vol.131, №1. – P.173–185.
315. Sawaya, R. Long-Term Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme: Frequency and Prognostic Factors / R. Sawaya, D. Suki // Oncology. – 2016. – Vol.30, Iss.4, supp.1. – S048.
316. Schatlo, B. Outcomes after combined use of intraoperative MRI and 5-aminolevulinic acid in high-grade glioma surgery / B. Schatlo, J. Fandino, N.R. Smoll et al. // Neuro-oncol. – 2015. – Vol. 17. – P.1560–1567.
317. Schebesch, K.M. Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery – a feasibility study / K.M. Schebesch, M. Proescholdt, J. Höhne et al. // Acta neurochir. – 2013. – Vol.155. – P.693–699.
318. Schmidt, M.H. Evaluation of photodynamic therapy near functional brain tissue in patients with recurrent brain tumors / M.H. Schmidt, G.A. Meyer, K.W. Reichert // J Neurooncol. – 2004. – Vol.67, №1–2. – P.201–207.

319. Schmidt-Erfurth, U. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration / U. Schmidt-Erfurth, T. Hasan // Surv. Ophthalmol. – 2000. – Vol.45, №3. – P.195–214.
320. Schucht, P. Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome / P. Schucht K. Seidel, J. Beck et al. // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 37. – E16.
321. Schwartz, C. Interstitial photodynamic therapy of de-novo glioblastoma multiforme WHO IV / C. Schwartz, A. Rühm, J. Tonn et al. // Neuro-oncol. – 2015. – Vol.17, suppl.5. – P.219–220.
322. Schwartzbaum, J.A. From Epidemiology and molecular pathology of glioma / J.A. Schwartzbaum, J.L. Fisher, K.D. Aldape // Nat clin practice neurol. – 2006. – Vol.9. – P.494–503.
323. Senders, J.T. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results: Электронный ресурс / J.T. Senders, I.S. Muskens, R. Schnoor et al. // Acta neurochir. – 2017. – Vol. 159. – P.151–167. – Режим доступа: doi 10.1007/s00701-016-3028-5. – Загл. с экрана.
324. Shafirstein, G. Interstitial Photodynamic Therapy—A Focused Review / G. Shafirstein, D. Bellnier, E. Oakley // Cancer. – 2017. –Vol. 14 №2. – P.1–14.
325. Shao, G. Investigation of newly prepared biodegradable 32P-chromic Phosphate-polylactide-co-glycolide seeds and their therapeutic response evaluation for glioma brachytherapy / G. Shao, Y. Wang, X. Liu et al. // Contrast Media Mol Imaging. – 2018. – 2630480.
326. Sharma, K.S. Photodynamic Therapy for Cancer and for Infections: What Is the Difference? / K.S. Sharma, P. Mroz, T. Daiet al. // Isr j chem. – 2012. – Vol.5, №8–9. – P.691–705.
327. Shibui, S. Committee of Brain Tumor Registry of Japan, Report of brain tumor registry of Japan (2001–2004) / S. Shibui // Neurol nedico chirurgica. – 2014. – Vol.54, suppl. – P.9–32.

328. Shimizu, K. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study / K. Shimizu, M. Nitta, T. Komori et al. // *Front neurol.* – 2018. – Vol.9. – P.1–9.
329. Shinoda, J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. / J. Shinoda, H. Yano, S. Yoshimura et al. // *Tech note j neurosurg.* – 2003. – Vol.99. – P.597–603.
330. Singh, K. Comparing Outcomes in Glioblastoma Multiforme patients undergoing Photodynamic Therapy with a Second-Generation Photosensitiser vs 5-Aminolevulinic Acid – A Single Site Retrospective Analysis / K. Singh, O. Kouli, A. Kanodia et al. // *Neuro-Oncology.* – 2018. – Vol. 20, Suppl.3. – P. 265.
331. Slotty, P.J. The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients / P.J. Slotty, B. Siantidis, T. Beez et al. // *Acta neurochir.* – 2013. – Vol.155. – P.959–963.
332. Smolla, N.R. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM) / N.R. Smolla, K. Schallerb, O.P. Gautschib // *J clin neurosci.* – 2013. – Vol. 20, iss.5. – P.670–675.
333. Smrdel, U. Long-term survival in glioblastoma: methyl guanine methyl transferase (MGMT) promoter methylation as independent favourable prognostic factor / U. Smrdel, M. Popovic, M. Zwitter et al. // *Radiol Oncol.* – 2016. – Vol.50, №4. – P.394–401.
334. Sonoda, Y. Long-term survivors of glioblastoma: clinical features and molecular analysis / Y. Sonoda, T. Kumabe, M. Watanabe et al. // *Acta neurochir.* – 2009. – Vol.151. – P.1349–1358.
335. Spina, G. Resection of supratentorial gliomas: the need to merge microsurgical technical cornerstones with modern functional mapping concepts. An Overview: Электронный ресурс / G. Spina, P.P. Panciani, M.M. Fontanella et al. // *Neurosurg rev.* – 2015. – Vol. 38 – P.59–70. – Режим доступа: doi:10.1007/s10143-014-0578-y. – Загл. с экрана.

336. Spring, B.Q. A photoactivable multi-inhibitor nanoliposome for tumour control and simultaneous inhibition of treatment escape pathways / B.Q. Spring, Bryan R.S., L.Z. Zheng et al. // Nat nanotechnol. – 2016. – Vol.11. – P.378–387.
337. Stepp, H. 5-ALA in the Management of Malignant Glioma / H. Stepp, W. Stummer // Laser surg med. – 2018. – Vol.50. – P.399–419.
338. Stummer, W. 5-aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging / W. Stummer, J.C. Tonn, C. Goetz et al. // Neurosurgery. – 2014. – Vol.74 – P.310–319.
339. Stummer, W. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study: clinical article / W. Stummer, J.C. Tonn, H.M. Mehdorn et al. // J neurosurg. – 2011. – Vol. 114 – P.613–623.
340. Stupp, R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp, M.E. Hegi, W.P. Mason et al. // Lancet oncol. – 2009. – Vol.10, №5 – P.459–466.
341. Stupp, R. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Электронный ресурс / R. Stupp, M. Brada, M.J. van den Bent et al. // Ann oncol. – 2014. – Vol. 25, №3. – P.93–101. – Режим доступа: doi:10.1093/annonc/mdu050. – Загл. с экрана.
342. Stylli, S.S. Photodynamic therapy of cerebral glioma – a review Part I – a biological basis / S.S. Stylli, A.H. Kaye // J clin neurosci. – 2006. – Vol.13, №6. – P.615–625.
343. Su, X. Fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis: Электронный ресурс / X. Su, Q.F. Huang, H.L. Chen // Photodiagn photodyn ther. – 2014. – Vol. 11 – P.451–458. – Режим доступа: doi:10.1016/j.pdpdt.2014.08.001. – Загл. с экрана.
344. Sunar, U. Monitoring photobleaching and hemodynamic responses to HPPH-mediated photodynamic therapy of head and neck cancer: a case report / U.

Sunar, D. Rohrbach, N. Rigual et al. // Opt express. – 2010. – Vol.18. – P.14969–14978.

345. Swanson, K.I. Fluorescent cancer-selective alkyl-phosphocholine analogs for intraoperative glioma detection / K.I. Swanson, P.A. Clark, R.R. Zhang et al. // Neurosurgery. – 2015. – Vol. 76 – P.115–123.

346. Szmuda, T. Colour contrasting between tissues predicts the resection in 5-aminolevulinic acid-guided surgery of malignant gliomas: Электронный ресурс / T. Szmuda, P. Słoniewski, W. Olijewski et al. // J neuro-oncol. – 2015. – Vol. 122. – P.575–584. – Режим доступа: doi:10.1007/s11060-015-1750-0. – Загл. с экрана.

347. Takakura, K. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma / K. Takakura, H. Abe, R. Tanaka et al. // J Neurosurg. – 1986. – Vol.64, №1. – P.53–57.

348. Teixidor, P. Safety and efficacy of 5-aminolevulinic acid for high-grade glioma in usual clinical practice: a prospective cohort study / P. Teixidor, M.Á. Arráez, G. Villalba et al. // PLoS one. – 2016. – Vol. 11. – P.1–12.

349. Tesniere, A. Molecular characteristics of immunogenic cancer cell death / A. Tesniere, T. Panaretakis, O. Kepp et al. // Cell seath siffer. – 2008. –Vol.15. – P.3–12.

350. Thomas, J.P. Singlet oxygen intermediary in the photodynamic action of membrane bound hematoporphyrin derivative / J.P. Thomas, R.D. Hall, A.W. Giroi // Cancer lett. –1987. –Vol.35. – P.295–302.

351. Todryk, S. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake / S. Todryk, A.A. Melcher, N. Hardwick et al. // J immunol. –1999. – Vol.163. – P.1398–1408.

352. Tong, X. Monitoring Tumor Hypoxia Using 18F-FMISO PET and Pharmacokinetics Modeling after Photodynamic Therapy: Электронный ресурс / X. Tong, A. Srivatsan, O. Jacobson et al. // Scientific Reports 6, Article number: 31551. – 2016. – Режим доступа: doi: 10.1038/srep31551. – Загл. с экрана.

353. Toussaint, M. Proton MR Spectroscopy and Diffusion MR Imaging Monitoring to Predict Tumor Response to Interstitial Photodynamic Therapy for Glioblastoma / M. Toussaint, S. Pinel, F. Auger et al. // *Theranostic.* – 2017. – Vol.7, №2. – P.436–451.
354. Tran, B. Survival comparison between glioblastoma multiforme and other incurable cancers / B. Tran, M. Rosenthal // *J clin neurosci.* – 2010. – Vol.17 – P.417–421.
355. Tsai, Y.C. Research Paper Targeted Delivery of Functionalized Upconversion Nanoparticles for Externally Triggered Photothermal/Photodynamic Therapies of Brain Glioblastoma / Y.C. Tsai, P. Vijayaraghavan, W.H. Chiang et al. // *Theranostic.* – 2018. – Vol. 8, Issue 5. – P.1435–1448.
356. Tsurubuchi, T. The optimization of fluorescence imaging of brain tumor tissue differentiated from brain edema – in vivo kinetic study of 5-aminolevulinic acid and talaporfin sodium / T. Tsurubuchi, A. Zoborонок, T.Yamamoto et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2009. – Vol.6, №1. – P.19–27.
357. Tudge, S.H. Modulation of light delivery in photodynamic therapy of brain tumours / S.H. Tudge, A.H. Kaye, J.S. Hill // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 1999. – Vol.6, №3. – P.227–232.
358. Tzerkovsky, D.A. Sono-Photodynamic Therapy for Glioblastoma – A New and Promising Area of Research in Clinical Neurooncology / D.A. Tzerkovsky, F.F. Borychevsky // *J Neurosurg Imaging Techniques.* – 2017. – Vol.2, №2. – P.145–149.
359. Utsuki, S. Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study / S. Utsuki, N. Miyoshi, H. Oka et al. // *Brain tumor pathol.* – 2007. – Vol. 24. – P.53–55.
360. Utsuki, S. Intraoperative Photodynamic Diagnosis of Brain / S. Utsuki, H. Oka, K. Fujii // *Tumors Using 5-Aminolevulinic Acid Diagnostic Techniques Surgical Management Brain Tumors* – Tokyo, 2011. – P.227 – 244.

361. Valdés, P.A. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: Implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker / P.A. Valdés, F. Leblond, A. Kim et al. // *J neurosurg.* – 2011. – Vol.115. – P.11–17.
362. Valdes, P.A. Quantitative fluorescence using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX biomarker as a surgical adjunct in low-grade glioma surgery/ P.A. Valdes, V. Jacobs, B.T. Harris et al. // *J neurosurg.* – Vol. 123. – 2015. – P.771–780. – Режим доступа: doi:10.3171/2014.12.JNS14391. – Загл. с экрана.
363. Van Straten, D. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions / D. van Straten V. Mashayekhi, H.S. de Brujin et al. // *Cancer.* – 2017. – Vol.9, №19. – P.1–54.
364. Verrico, A.K. Expression of the collagenrelated heat shock protein HSP47 in fibroblasts treated with hyperthermia or photodynamic therapy / A.K. Verrico, J.V. Moore // *Br J Cancer.* – 1997. – Vol.76. – P.719–724.
365. Walsh, J.G. Executioner caspase-3 and caspase-7 are functionally distinct proteases / J.G. Walsh, S.P. Cullen, C. Sheridan et al. // *Proc natl acad sci. U S A.* – 2008. – Vol.105, №35. – E.12815–12819.
366. Wang, X. A clinical and molecular study of long-term survival glioblastomas / X. Wang, Y.H. Liu, F. Xie et al. // *Zhonghua wai ke za zhi* – 2013. – Vol.51, №2. – P.166–170.
367. Watkins, S. Disruption of astrocyte-vascular coupling and the blood-brain barrier by invading glioma cells / S. Watkins , S. Robel, I.F. Kimbrough et al. // *Nature communicat.* – 2014. – Vol. – P.1–30.
368. Weller, M. Chemotherapy for low-grade gliomas: when? how? how long? / M. Weller // *Neuro oncol.* – 2010. – Vol.12, №10. – P.1013.
369. Weller, M. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? / M. Weller, T. Cloughesy, J.R. Perry et al. // *Neuro-oncol.* – 2013. – Vol.15. – P.4–27.
370. Wilson, C.B. Glioblastoma: the past, the present, and the future / C.B. Wilson // *Clin Neurosurg.* – 1992. – Vol.38. – P.32–48.

371. Wirth, D. Identifying brain neoplasms using dye-enhanced multimodal confocal imaging / D. Wirth, M. Snuderl, S. Sheth et al. // J biomed opt. – 2012. – Vol.17, №2. – P.12–26.
372. Wöhrer, A. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry / A. Wöhrer, T. Waldhör, H. Heinzl et al. // J Neurooncol. – 2009. – Vol.95, №3. – P.401–411.
373. Wong, K.K. A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome / K.K. Wong, R.J. deLeeuw, N.S. Dosanjh et al. // Am j hum genet. – 2007. – Vol.80. – P.91–104.
374. Woodhams, J.H. The role of oxygen monitoring during photodynamic therapy and its potential for treatment dosimetry / J.H. Woodhams, A.J. MacRobert, S.G. Bown // Photodiagn photodyn sci. – 2007. – Vol.6. – P.1246–1256.
375. Wu, H.B. Use of labelled tLyP-1 as a novel ligand targeting the NRP receptor to image glioma / H.B. Wu, Z. Wang, Q.S. Wang et al. // PLoS one. – 2015. – Vol.10, № 9. – P.1–14.
376. Xiang, Y. Blood-Brain Barrier Disruption, Sodium Fluorescein, and Fluorescence-Guided Surgery of Gliomas / Y. Xiang, X. Zhu, J. Zhao et al. // British J of Neurosurgery. – 2018. – Vol. 32, Iss. 2. – P. 141–148.
377. Yamada, S. Role of neurochemical navigation with 5-aminolevulinic acid during intraoperative MRI-guided resection of intracranial malignant gliomas / S. Yamada, Y. Muragaki, T. Maruyama et al. // Clin Neurol Neurosurg. – 2015. – Vol.130. – P.134–139.
378. Yan, K. The evolving landscape of glioblastoma stem cells / K. Yan, K. Yang, J.N. Rich // Curr opin neurol. – 2013. – Vol.26. – P.701–707.
379. Yang, L. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade glioma: A systematic review. / L. Yang, Y.Xiang, G.H. Huang // Glioma. – 2018. – Vol.1. – P.189–195.
380. Yoshinaga, K. The latest knowledge for specialists Brain tumor Photodynamic therapy for brain tumors / K. Yoshinaga, M. Shinich, K. Toshihiko // Practical currently. – 2006. – Vol.16, №4. – P. 331–338.

381. Zhang, G.B. Differential molecular genetic analysis in glioblastoma multiforme of long- and short-term survivors: a clinical study in Chinese patients/ G.B. Zhang, X.L. Cui, D.L. Sui et al. // J neurooncology. – 2013. – Vol.113. – P.251–258.
382. Zhao, S.W. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies: Электронный ресурс / S.W. Zhao, J. Wu, C. Wang et al. // PLoS one. – 2013. – Vol.28. – Режим доступа: doi:10.1371/journal.pone.0063682. – Загл. с экрана.
383. Zheng, H. Fluorescence-guided resection of brain tumor: review of the significance of intraoperative quantification of protoporphyrin IX fluorescence / H. Zheng et al. // Neurophotonics. – 2017. – Vol. 4, №1. – P.011011.
384. Zheng, J. Stereotactic iodine-125 brachytherapy in the management of adult thalamic high grade gliomas / J. Zheng, F.Q. Liu // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2018. – Vol.98. – P.2327–2330.
385. Zilidis, G. Fluorescence image-guided surgery and repetitive Photodynamic Therapy in brain metastatic malignant melanoma / G Zilidis, F Aziz, S Telara, MS Eljamal // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2008. – Vol.5. – P.264–266.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФДТ	фотодинамическая терапия
ФД	фотодиагностика
ФС	фотосенсибилизатор
5-АЛК	5-аминолевуленовая кислота
ГМ	головной мозг
ОГМ	опухоль головного мозга
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ДТЧ	декомпрессивная трепанация черепа
КПТЧ	костно-пластика трепанация черепа
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
МКБ	международная классификация болезней
ЭЭГ	электроэнцефалография
ЭКГ	электрокардиография
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	glioblastoma
ГС	gliosarkoma
АА	анапластическая астроцитома
ФПА	фибриллярно-протоплазматическая астроцитома
АОА	анапластическая олигоастроцитома
АОГ	анапластическая олигодендроглиома
ОА	олигоастроцитома
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
АТФ	аденозинтрифосфат

АДФ	аденозинтрифосфат
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК	рибонуклеиновая кислота
НАДН	никотинамидадениндинуклеотид Н
НАД	никотинамидадениндинуклеотид
ФАД	флавинадениндинуклеотид
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
ФК	функциональный класс
ССС	сердечно-сосудистая система
ДС	дыхательная система
ХТ	химиотерапия
ЛТ	лучевая терапия
УЗ-диагностика	ультразвуковая диагностика
УЗ-навигация	ультразвуковая навигация
Гр	Грэй
Вт	Ватт
Дж	Джоуль
нм	нанометр
см	сантиметр
СОД	суммарная очаговая доза
ВЧД	внутричерепное давление
НИИ	научно-исследовательский институт
РНХИ	Российский нейрохирургический институт
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧДД	частота дыхательных движений
АД	артериальное давление
ЛС	лекарственное средство
ООО	общество с ограниченной ответственностью
УФО	ультрафиолетовое облучение
KPS	шкала Карновского

HGG	высокозлокачественные глиомы
LGG	низкозлокачественные глиомы
ICG	индоциан зеленый
PDT	photodynamic therapy
PFS	Performance status
GTR	gross total resection
ABTR	регистр опухолей головного мозга Австрии
CBTRUS	регистр опухолей центральной нервной системы США
EUROCARE	Европейский реестр рака, основанный на исследовании, выживания и заботы за больными раком
RARECARE	Surveillance of Rare Cancer in Europe
EORTC	Европейская организация для исследования и лечения рака
NCIC	Национальный институт рака Канады
ICD-O	международная классификация онкологических заболеваний
GFAP	глиальный фибриллярно-кислый протеин
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
TGF $\beta$	фактор роста опухоли $\beta$
FGF	фактор роста фибробластов
Ki-67 (MIB 1)	клеточный маркер пролиферации
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
HMG B1	high-mobility group protein B1
PDGF	фактор роста тромбоцитов
IGF1	инсулиноподобный фактор роста 1
MAPK	митоген-активированная протеинкиназа
PKC	протеинкиназа C
PI3K	фосфатидилинозитол-3-киназа
PKB	протеинкиназа B
GSK3 $\beta$	киназа гликогенсинтазы 3 $\beta$
mTOR	белок мишени рапамицина у млекопитающих
Bcl-2	внутриклеточный ингибитор апоптоза семейства Bcl

CSCs	стволовые раковые клетки
MGMT	метилгуанин-ДНК метилтрансфераза
HpD	гематопорфирин D
GCP	good clinical practice
PpIX	протопорфирин IX
HPS	белок теплового шока
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухолей альфа
TBX	тромбоксан
IL-1 $\beta$ , IL6, IL8	интерлейкины 1 $\beta$ , 6, 8
DC	дendритная клетка
PCV	схема ХТ, включающая ломустин, цисплатин, прокарбазин
CD	клластер дифференцировки
AC	аденилатцилаза
CaMKII	кальмодулин-зависимая киназа белка II
ER	эндоплазматический ретикулум
FAK	центральная киназа прилипания
IP3	1,4,5- инозит трифосфат
PKA	киназа белка A
PLC	фосфолипаза C
RCGP	рецепторы, связанные с G-белками
RTK	киназа тирозина рецептора
SNP	одиночный нуклеотидный полиморфизм
RAF	частота аллельных рисков
TERT	теломераза реверсной транскрипции
EGFR	рецептор эпидермального ростового фактора
CCDC26	Coiled-Coil Domain Containing 26
CDKN2B	ингибитор циклин-зависимой киназы 2B
PHLDB1	Pleckstrin Homology-Like Domain, Family B, Member 1
TP53	опухолевый протеин P53
RTEL1	регулятор теломерной элонгации хеликазы 1

DAMPs	Damage-associated molecular patterns
ROS	reactive oxygen species
Her2	тиrozиновая протеинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. – Общее состояние (Performance status) по шкале Карновского (Karnofsky).

Оценка состояния больного	Число баллов
Норма, жалоб нет	100
Нормальная активность, минимальная симптоматика	90
Нормальная активность с усилием, имеются некоторые неврологические симптомы	80
Заботится о себе сам, но не способен вести нормальную жизнь	70
Нуждается в периодической помощи со стороны посторонних	60
Нуждается в значительной помощи и уходе со стороны посторонних	50
Беспомощен, нуждается в специальной помощи и уходе	40
Серьезно недееспособен, нуждается в госпитализации	30
Очень болен, требуются специальные меры для поддержания жизни	20
Умирающие	10

## Приложение 2. Список пациентов.

№ п\п	Фами- лия	№ и\б	Год
----------	--------------	-------	-----

1	Д-на	1019	2002
2	М-ва	1114	2002
3	М-ко	986	2003
4	С-ев	1407	2003
5	Ф-ов	1404	2003
6	Г-юк	2938	2004
7	Г-ев	1922	2004
8	Е-ва	1265	2004
9	З-ец	2531	2004
10	И-ев	1741	2004
11	К-ев	1802	2004
12	М-ый	6	2004
13	Р-ов	985	2004
14	К-ий	1902	2004
15	Б-ов	879	2005
16	В-ев	2910	2005
17	Г-ва	2059	2005
18	Е-ва	708	2005
19	Л-ха	2151	2005
20	Л-ов	2184	2005
21	Л-ко	2790	2005
22	Л-ий	315	2005
23	С-ма	483	2005
24	Ч-ва	349	2005
25	Т-ва	735	2006
26	М-ва	2965	2008
27	М-ев	2915	2008
28	Ш-ва	2672	2008
29	А-ов	1164	2009
30	Б-ва	495	2009
31	В-ов	268	2009
32	Ж-ва	3027	2009

33	Р-ин		2009
34	Ч-ой	3272	2009
35	Ч-ев	1366	2009
36	А-на	1762	2010
37	Б-ва	1285	2010
38	Б-ер	1132	2010
39	Д-ин	2399	2010
40	Ж-ва	1124	2010
41	К-ин	1271	2010
42	К-ва	1927	2010
43	К-на	1643	2010
44	П-ук	120	2010
45	П-ов	2947	2010
46	Р-ев	2946	2010
47	Р-ич	111	2010
48	С-ва	76	2010
49	Т-ев	2298	2010
50	Т-ач	1522	2010
51	Ш-ва	1146	2010
52	Ш-ев	2230	2010
53	Я-ин	998	2010
54	А-ов	1573	2011
55	А-ва	1735	2011
56	Б-на	1093	2011
57	В-ва	2662	2011
58	З-на	2985	2011
59	З-ев	2029	2011
60	Л-ев	2367	2011
61	М-на	3165	2011
62	М-ов	3213	2011
63	О-ва	2663	2011
64	Х-ва	913	2011
65	С-ов	929	2011

66	А-ев	1674	2012
67	Б-на	1469	2012
68	Г-ев	2004	2012
69	Д-ов	1496	2012
70	З-ин	1651	2012
71	И-ов	457	2012
72	К-ва	2867	2012
73	М-ов	2	2012
74	М-ва	1561	2012
75	Н-ая	147	2012
76	С-ых	1419	2012
77	Я-ая	843	2012
78	С-ва	2360	2012
79	В-ов	1374	2013
80	В-ре	593	2013
81	З-ов	3184	2013
82	К-ва	644	2013
83	К-ов	2454	2013
84	К-ак	992	2013
85	Л-ец	173	2013
86	М-ов	3118	2013
87	Н-ва	2647	2013
88	П-ва	55	2013
89	П-аз	933	2013
90	Р-на	460	2013
91	Ф-ин	935	2013
92	Ц-ов	669	2013
93	Ч-ев	270	2013
94	К-ев	477	2013
95	Х-ов	926	2013
96	Б-ов	803	2014
97	К-ин	2926	2014
98	М-ых	856	2014

99	Н-ев	977	2014
100	С-ин	264	2014
101	С-на	613	2014
102	Х-ов	3049	2014
103	Ч-на	1772	2014
104	Х-ов	3049	2014
105	К-як	3144	2014
106	З-им	3223	2014
107	Б-ва	825	2005
108	К-ев	477	2013
109	С-да	19	2011
110	Т-ов	2060	2012
111	К-ин	482	2012
112	Д-на	109	2014
113	Т-ов	827	2013
114	Б-на	109	2013
115	Л-ва	335	2011
116	П-ва	1899	2011
117	К-ая	779	2012
118	М-на	2926	2011
119	С-ов	2360	2012
120	К-ов	2815	2013
121	П-ов	1211	2012
122	М-ев	1279	2013
123	К-ко	1914	2013
124	Ф-ва	1891	2013
125	О-ов	2449	2012
126	Д-ва	1023	2013
127	В-ва	1033	2013
128	С-ян	241	2013
129	Г-ук	1183	2014
130	Я-ва	2311	2014
131	К-ов	2292	2012

132	Е-ва	3091	2013
133	Т-на	2525	2012
134	Г-ев	645	2012
135	Ч-ий	1015	2014
136	Г-ня	2207	2012
137	М-ев	2928	2014
138	Б-ин	3073	2013
139	С-ко	630	2013
140	С-ръ	2379	2012
141	А-ин	129	2012
142	Б-ев	2692	2014
143	З-ва	2586	2011
144	К-ва	2644	2011
145	С-ев	2747	2011
146	Х-ов	1654	2013
147	Д-ов	2776	2012
148	Я-ва	2333	2012
149	С-ин	2229	2014
150	К-ов	2016	2014
151	К-ин	3266	2011
152	Б-ев	1926	2013
153	С-ва	2839	2012
154	З-ва	1811	2012
155	Г-ов	2046	2014
156	П-ва	1487	2014
157	Б-ов	2781	2012
158	П-ов	2764	2012
159	Б-ва	3288	2013
160	Ф-ов	2804	2013
161	А-ов	2929	2012
162	К-ов	2262	2014
163	М-ва	1404	2014
164	Ж-ов	2118	2011
165	И-ов	1200	2011

166	Н-ов	927	2011
167	Б-ва	702	2011
168	С-ва	563	2011
169	П-ня	1884	2012
170	С-ва	1265	2012
171	М-ин	3063	2013
172	Г-ес	2278	2013
173	Т-ва	1267	2013
174	О-на	256	2013
175	Г-ва	556	2013
176	К-ин	1611	2013
177	Я-яс	649	2013
178	В-ва	2614	2012
179	П-ов	2339	2012
180	С-ва	2971	2013
181	Х-ов	1926	2013
182	Р-ва	1639	2013
183	З-ва	1120	2013
184	К-ов	3040	2012
185	П-ко	2399	2012
186	М-ва	2605	2014
187	Б-ко	2639	2014
188	И-ва	2572	2014
189	А-ва	2200	2014
190	С-ва	1680	2013
191	К-ук	2064	2014
192	К-на	2015	2013
193	П-ва	2856	2011
194	З-ая	1468	2014
195	М-ва	576	2011

