

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>

Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластом методом интерстициальной фотодинамической терапии

А. Ю. Рында¹, В. Е. Олюшин¹, Д. М. Ростовцев¹, Ю. М. Забродская¹, Г. В. Папаян^{1,2}

¹ Российский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковская, 12;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Рында Артемий Юрьевич artemii.rynda@mail.ru

Цель исследования: Изучить возможности использования метода интерстициальной фотодинамической терапии в составе комплексной терапии, как малоинвазивного метода лечения у пациентов с глиобластомой.

Материал и методы: В исследование были включены 9 пациентов глиобластомой, имеющих один опухолевый очаг, максимальным размером до 3,5 см и статусом по шкале Карновского не менее 70 баллов. В исследуемой группе было 6 (66,7%) мужчин и 3 (33,3%) женщины. Средний возраст пациентов составил 55,3 ± 9,8 года; 7 (77,8%) пациентов имели первый рецидив опухоли глиобластомы, в 2 (22,2%) случаях глиобластома была диагностирована впервые. В качестве ФС использовали препарат фотодитазин, вводимый внутривенно в дозе 1 мг/кг. Внутритканевое облучение выполняли с использованием лазера (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт цилиндрических рассеивающих волокон. Пространственное точное внутритканевое облучение объема опухоли планировалось с использованием специального программного обеспечения. Длительность облучения не превышала 15 мин. Световая доза составила в среднем 180 Дж/см².

Результаты: Осложнений или побочных эффектов, связанных с введением ФС, у пациентов в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Транзиторное нарастание неврологического дефицита после иФДТ в раннем послеоперационном периоде было отмечено у 2 (22,2%). У 1 пациента отмечено нарастание гемипареза, у другого пациента — появление дизартрии и дисфагии. При этом у одного пациента с гемипарезом неврологический дефицит после операции сохранялся более пяти недель после иФДТ, но отмечался значительный регресс симптоматики в последующие пять недель. Катамнез прослежен у всех 9 пациентов. Продолжительность наблюдения после иФДТ достигла 61 месяца. Основной причиной смерти у всех 9 пациентов было прогрессирование опухоли. Медиана общей выживаемости составила 29,1 месяца. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,3 месяца.

Заключение: иФДТ — селективная, минимально инвазивная методика с многообещающими результатами и минимальными побочными эффектами при лечении пациентов с глиобластомами. Методика является потенциальным вариантом лечения для небольших по размеру и глубоко расположенных опухолей у пациентов с высоким хирургическим риском и для пациентов с рецидивом опухоли.

Ключевые слова: интерстициальная фотодинамическая терапия (иФДТ), глиобластома, минимально инвазивная хирургия, результаты, хлорин еб, фотодитазин

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластомой методом интерстициальной фотодинамической терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(2):25–39. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>

Minimally invasive surgical treatment of glioblastomas using interstitial photodynamic therapy

A. Y. Rynda¹, V. E. Olyushin¹, D. M. Rostovtsev¹, Y. M. Zabrodskaya¹, G. V. Papayan^{1,2}

¹ Russian Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov — a branch of the National Medical Research Center named after V. A. Almazov Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskaya St., Saint Petersburg 191014, Russia;

² Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Rynda Artemii Yuryevich artemii.rynda@mail.ru

Aim: to study the possibilities of using interstitial photodynamic therapy as a part of complex therapy, a minimally invasive method of glioblastoma patients' treatment.

Material and methods: The study included 9 patients with glioblastoma who had one tumor focus with a maximum size of up to 3.5 cm and a Karnofsky score of at least 70 points. The study group included 6 (66.7%) men and 3 (33.3%) women. The average age of patients was 55.3 ± 9.8 years; 7 (77.8%) patients had the first relapse of

glioblastoma tumor, in 2 cases (22.2%) glioblastoma was diagnosed for the first time. Photoditazine was used as a photosensitizer (PS), administered intravenously at a dose of 1 mg/kg. Interstitial irradiation was performed using a laser (Latus 2.5 (Atkus, Russia)) with a wavelength of 662 nm and a maximum power of 2.5 W and cylindrical scattering fibers. Spatial precise interstitial irradiation of the tumor volume was planned using special software. The duration of irradiation did not exceed 15 min. The light dose averaged 180 J/cm².

Results: No complications or side effects associated with the introduction of PS were noted in patients in the early postoperative period. Transient increase in neurological deficit after iPDT in the early postoperative period was noted in 2 (22.2%). In 1 patient an increase in hemiparesis was noted, in another patient dysarthria and dysphasia appeared. At the same time, in one patient with hemiparesis, neurological deficit after surgery persisted for more than five weeks after iPDT, but significant regression of symptoms was noted in the following five weeks. Catamnesis was monitored in all 9 patients. The duration of observation after iPDT was up to 61 months. The main cause of death in all 9 patients was tumor progression. The median overall survival was 29.1 months. The median relapse-free survival was 13.3 months.

Conclusion: iPDT is a selective minimally invasive technique with promising results and minimal side effects in the treatment of patients with glioblastomas. The technique is a potential treatment option for small and deep tumors in patients with high surgical risk and for patients with tumor recurrence.

Key words: interstitial photodynamic therapy (iPDT), glioblastoma, minimally invasive surgery, results, chlorin e6, photoditazine.

For citation: Rynda A.Y., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Minimally invasive surgical treatment of glioblastomas using interstitial photodynamic therapy. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(2):25–39 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома является наиболее распространенной и трудноизлечимой опухолью из всех первичных опухолей центральной нервной системы [1–4]. Анализ эпидемиологических данных, проводимых в разных странах, указывает на то, что заболеваемость глиобластомой растет из года в год. Низкая медиана выживаемости, не превышающая 16 месяцев, высокая частота рецидивов делают глиобластому одной из самых высокоагрессивных злокачественных опухолей [5–11]. Несмотря на развитие уровня современных медицинских технологий, вопрос лечения глиобластом остается более чем актуальным и обсуждаемым и по сей день [11–23].

Известными факторами, которые могут определять прогноз при глиобластоме, являются возраст пациента и соматический статус до лечения, объем хирургической резекции опухоли, послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия, а также молекулярно-генетические факторы (в частности, статус мутации в гене O (6) — метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), гена изоцитратдегидрогеназы (IDH)) [1,5,9,13,22,24–27].

Первым шагом в лечении пациентов с глиобластомой остается максимально безопасная резекция как можно большей части опухоли с учетом риска послеоперационного неврологического дефицита [3,8,18,28–31]. Проблема высокой инвазивности глиобластомы, отсутствие четких границ опухоли с нормальным мозгом является основной причиной сложности контроля резекции опухоли, даже если опухоль, как кажется хирургу, была удалена полностью. Большинство рецидивов опухоли приходится на место первичного расположения и удаления опухоли, поэтому очень

важен, контроль над инвазирующими опухолевыми клетками в дополнение к максимально безопасной резекции, с целью улучшения прогноза у пациентов [3,7,19,23,29,32].

Чтобы преодолеть эту проблему, мы изучили возможность дополнительной интраоперационной интерстициальной фотодинамической терапии (ИФДТ) у пациентов с единичным первичным рецидивом опухоли и у пациентов с единичным небольшим первичным очагом опухоли. ИФДТ представляет собой комбинированную терапию с использованием фотосенсибилизатора (ФС), который избирательно накапливается в опухолевых клетках, и лазерного излучения, которое может возбуждать ФС [3,6,9,11,20,22,25,28–48]. Принцип этой терапии заключается в том, что ФС, накапливающийся преимущественно в опухолевых клетках из-за их специфического метаболизма, и энергия, вырабатываемая в ходе фотохимической реакции возбуждающим лазерным излучением, преобразуют кислород, растворенный в опухолевых клетках, в высокотоксичный синглетный кислород, что и приводит к эффекту уничтожения опухоли на клеточном уровне. Кроме того, запускается каскад последовательных иммунных реакций способствующих апоптозу опухолевых клеток [6,11,22,28,35,37,39].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». В исследование были включены 9 пациентов с морфологически установленным диагнозом глиобластома IDH-wt (в соответствии с классификацией опухолей ЦНС от 2021 г.) [1].

В исследуемой группе было 6 (66,7%) мужчин и 3 (33,3%) женщины. Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 9,8$ года. Медиана индекса Карновского перед операцией у пациентов составила 80 баллов. Всем пациентам перед операцией выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением гадолинием, компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением. Также все пациенты перед операцией были осмотрены офтальмологом, неврологом и терапевтом, пациентам выполнялась электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, осуществлялся забор общего клинического анализов крови и мочи, биохимического анализа крови и коагулограммы.

Отбор пациентов в исследование проводился случайным образом (метод генерации случайных последовательностей). Критерии включения в исследование пациентов были следующими: возраст пациента от 18 до 75 лет; индекс Карновского перед операцией не ниже 70 баллов; наличие нейровизуализационно подтвержденного единичного опухолевого очага, активно накапливающего контраст по данным КТ, МРТ; размер опухоли при измерении в диаметре не должен был превышать 3,5 см.

Критериями исключения из исследования были: наличие тяжелой соматической патологии (инфаркты и инсульты в анамнезе, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность), онкологических заболеваний других локализаций, более раннее наличие пролеченного рецидива глиобластомы в анамнезе, наличие у пациента активных инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов; пациенты с наличием в анамнезе аутоиммунных и аллергических заболеваний; наличие психических заболеваний; антиангиогенная терапия в предыдущие 3 месяца.

По локализации опухоли: в лобной доле опухоль располагалась у 1 (11,1%) пациента, в височной доле — у 3 (33,3%) пациентов, в теменной доле — у 2 (22,2%) пациентов, в затылочной доле — у 1 (11,1%) пациента, в таламической области — у 2 (22,2%) пациентов. Правостороннее расположение опухоли было у 4 (44,4%) пациентов, у 5 (55,6%) пациентов — левостороннее.

Основная клиническая симптоматика была представлена общемозговой симптоматикой у 88,9% пациентов, судорожным синдромом — у 22,2% пациентов, двигательными нарушениями — у 33,3% пациентов, речевыми нарушениями — у 22,2% пациентов.

Семь (77,8%) пациентов имели первый рецидив опухоли глиобластомы, в 2 (22,2%) случаях глиобластома была диагностирована впервые.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Good Clinical Practice (GCP) («Директива о клинических испытаниях» 2001/20/ЕС; «Директива GCP» 2005/28/ЕС; Регламент клинических испытаний 536/2014; Исполнительная комиссия (Регламент 2017/556)), стандартами Good Manufacturing Practice (GMP) и принципами Хельсинкской декларации 7 пересмотра от 2013 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом на базе РНХИ

им. проф. А.Л. Поленова № 4 от 17.12.2013 г. Исследование имело апробационный характер и в международный регистр клинических испытаний не вносилось.

У всех пациентам проведен иммуногистохимический анализ (определение индекса Ki-67, белка TP53, уровень экспрессии вазоэндотелиального ростового фактора (VEGF) и эпидермального ростового фактора (EGF)) и цитогенетический анализ морфологических биоптатов опухоли (определение MGMT-статуса, IDH статуса).

В послеоперационном периоде все пациенты получили стандартную адъювантную терапию (химиотерапия и лучевая терапия) согласно протоколу Stupp [49].

Техника проведения интерстициальной фотодинамической терапии

Процедура иФДТ, представленная ниже, является результатом работы многопрофильной команды, объединяющей исследователей в области ФДТ, инженеров-алгоритмистов, нейрохирургов, нейрорадиологов, патоморфологов, специализирующихся в области нейроонкологии.

Схема дизайн проводимого исследования представлена на рис. 1.

Планирование процедуры ФДТ перед оперативным лечением проводили заранее. Технически процедура была осуществима во всех предполагаемых случаях.

Так, на 1 этапе для точного пространственного ориентированного внутритканевого облучения опухоли использовали объединенные расчетные мультимодальные изображения, полученные от предоперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением (гадолиний) 1,5 Тесла и КТ головного мозга с контрастным усилением (Омнипак). Были выполнены последовательности МРТ нейровизуализации с толщиной среза в один миллиметр: 3D в T1-режиме, T2-режиме и 3D FLAIR-режиме. Дополнительно была выполнена 3D визуализация в T1-режиме после инфузии гадолиния. Для суммирования изображений записи снимков обрабатывали с помощью программного обеспечения АРМ «Гамма Мультивокс 2D/3D» и получали суммарное трехмерное изображение опухоли и данные пространственного расположения объемного образования относительно других структур мозга и костей черепа, также рассчитывали зону перифокального отека вокруг опухоли, объем зоны некроза, кистозных компонентов опухоли (при их наличии) относительно общего объема опухоли, оценивали их плотностные характеристики. Также оценивали сосудистую сеть опухоли и зоны вокруг опухоли. Затем вручную оконтуривали опухолевый (называемый «целью») очаг поражения, определив объемную область интереса (в см³), далее именуемую целевым объемом опухоли.

На втором этапе проводили расчет моделирования параметров для иФДТ с учетом данных, полученных на предыдущем этапе. Так, использовали данные полученного объема опухолевой ткани и её пространственного положения по данным расчета трехмерного моделирования. Расчет параметров иФДТ проводился с использованием программного

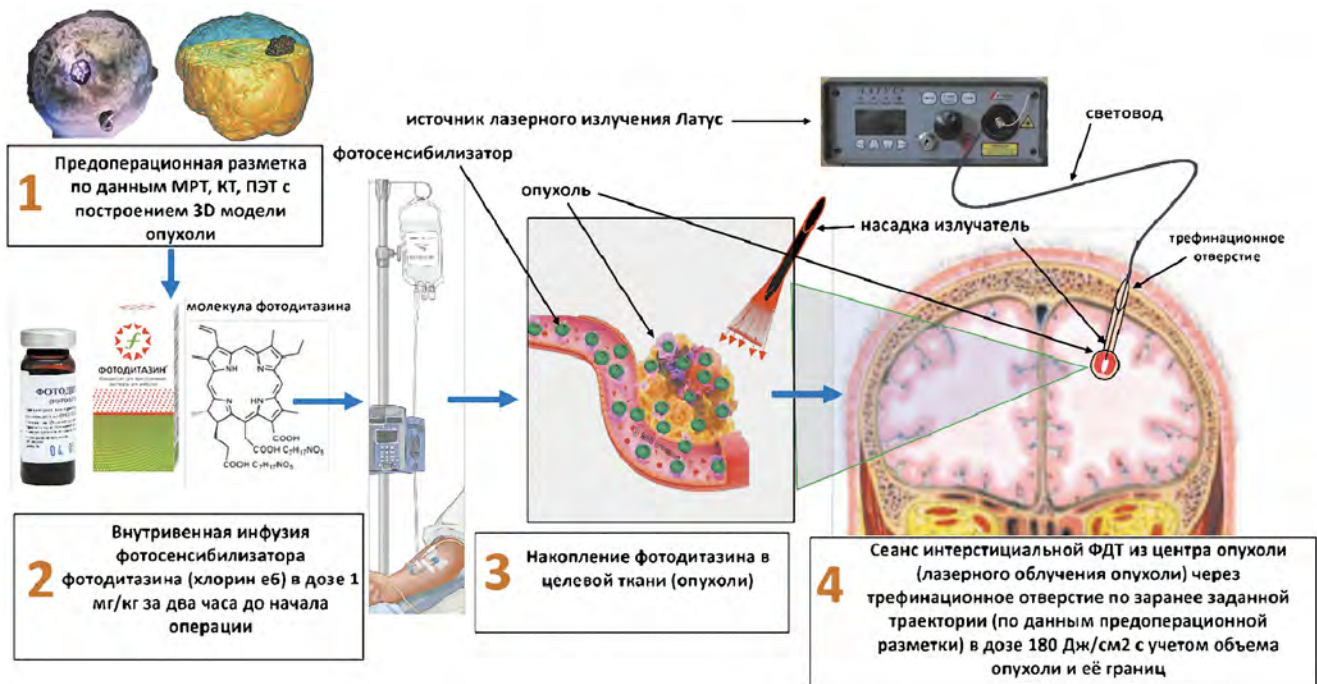


Рисунок 1. Блок-схема и дизайн метода интерстициальной фотодинамической терапии

Figure 1. Block diagram of the design of the interstitial photodynamic therapy method

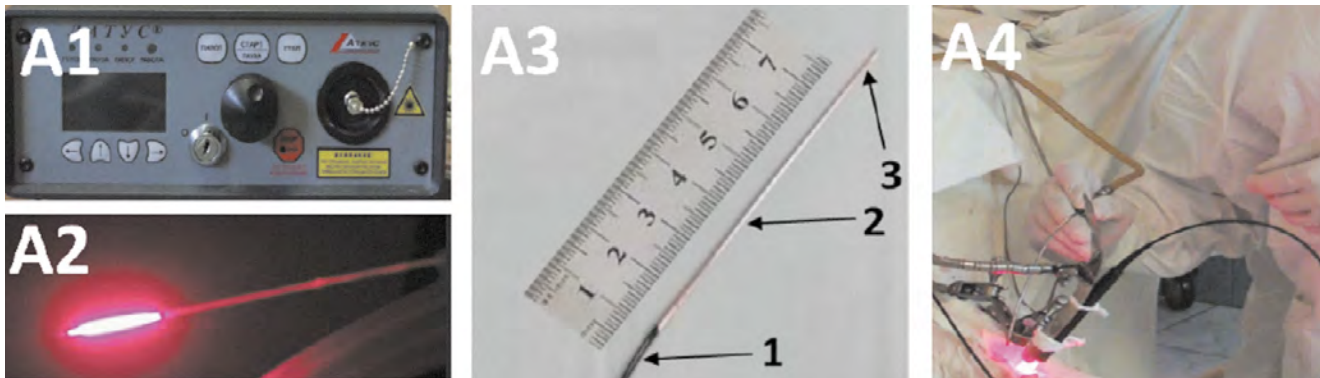


Рисунок 2А. Оснащение для иФДТ. А1 — лазерная установка для ФДТ Латус 2,5 (Аткус, Россия); А2 — вид насадки излучателя для иФДТ в рабочем состоянии; А3 — вид насадки излучателя для иФДТ (1 — кабель оптоволоконного излучателя, 2 — оптоволоконный наконечник, 3 — диффузор для лазерного излучения); А4 — интраоперационная картина сеанса иФДТ

Figure 2A. Equipment for iPDT. A — equipment for iPDT; A1 — laser system for PDT Latus 2.5 (Atkus, Russia); A2 — view of the emitter nozzle for iPDT in working condition; A3 — view of the emitter nozzle for iPDT (1 — fiber optic emitter cable, 2 — fiber optic tip, 3 — diffuser for laser radiation); A4 — intraoperative picture of an iPDT session

обеспечения интегрированной платформы моделирования Monte Carlo. Данное программное обеспечение позволяет проводить расчет доставки света от источника лазерного излучения и управления тепловым эффектом от его воздействия (анализ рассеивания тепла, распространения света и поглощения энергии). Все это позволяет выделить наилучший режим для иФДТ, который будет наиболее эффективным для активации ФС с учетом индивидуальных параметров и характеристик. Программное обеспечение учитывает такие важные характеристики с учетом выбранного ФС при

проведении ФДТ, как степень проникновения света, уровень равномерного поглощения энергии в опухолевой ткани, скорость поглощения энергии, оценка рассеивания тепла, диапазон изменения температуры и время, необходимое для доставки целевого объема световой энергии. Программа проводит интегрированный анализ полученных данных и позволяет выбрать количество источников лазерного излучения, длину волны спектра излучения.

В программное обеспечение интегрированной платформы моделирования Monte Carlo загружали данные

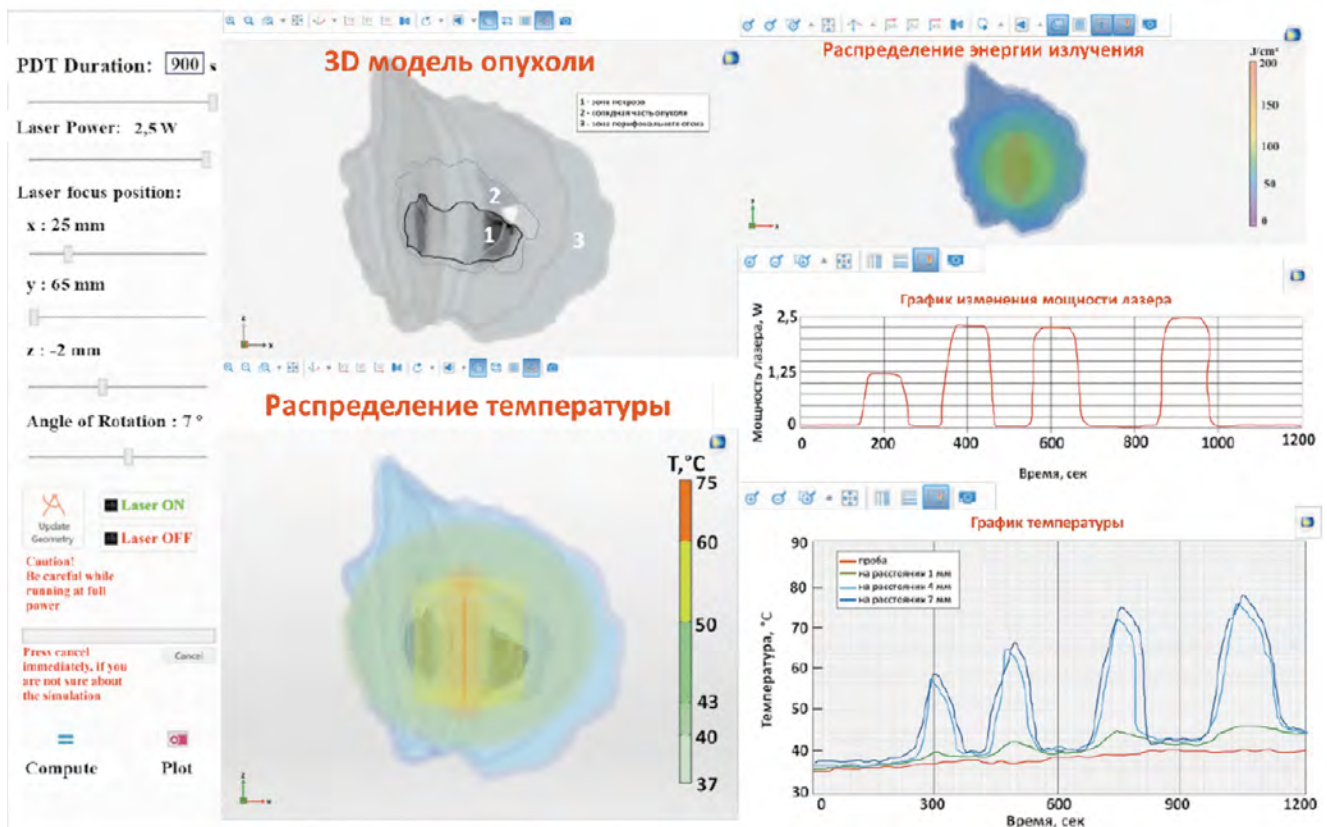


Рисунок 2В. Программное сопровождение сеанса иФДТ с контролем температуры и потокового распределения энергии в ткани опухоли от источника лазерного излучения по данным предоперационного планирования в 3D-модели опухоли

Figure 2B. Software support of an iPDT session, with temperature control and control of the energy flow distribution in the tumor tissue from the laser radiation source according to the preoperative planning data in the 3D tumor model

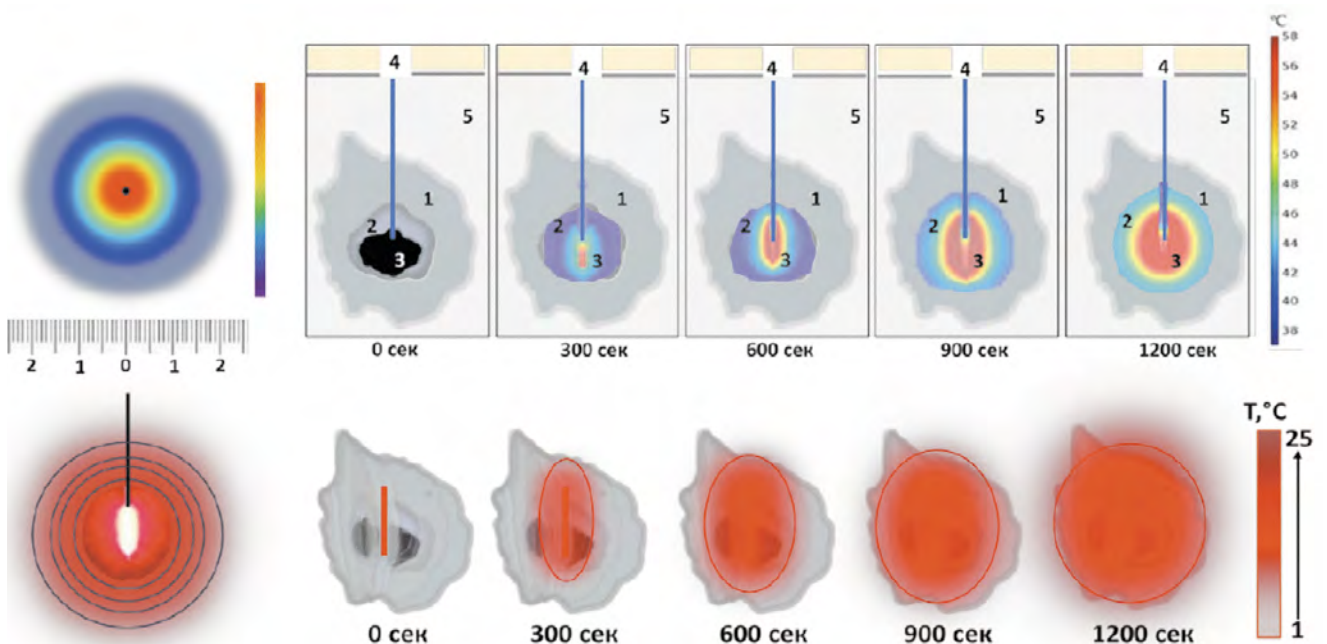


Рисунок 2С. Временной контроль сеанса проводимой иФДТ с целью достижения эффекта от ФДТ в запланированном объеме ткани

Figure 2C. Time control of the iPDT session being performed in order to achieve the effect of PDT in the planned tissue volume

виртуальной объемной трехмерной модели опухоли, далее проводили расчет режима ИФДТ в зависимости от задаваемых параметров, осуществляли расчет возможного температурного повреждения окружающих тканей нормального мозга за счет теплового рассеивания от источников лазерного излучения, расчет температурных изменений в самой опухолевой ткани при циклическом и непрерывном параметрах излучения. Проводили расчет суммарной дозы поглощенной энергии, время облучения, интервалы между облучениями, количество диффузоров излучения для облучения, расстояние погружения диффузоров в ткань опухоли. Также рассчитывали время достижения пороговой энергии, значимой для подавления роста опухоли, и способность света проходить через различные ткани мозга, таких как серое и белое вещество головного мозга, зоны мозга находящиеся в перифокальном отеке, а также самой опухоли (с учетом кистозного и солидного компонентов). Данные расчетов представлены на рис. 2.

Так, данные расчетов, полученные при различных длинах волн, показали, что оптимальные условия для ФС хлорина еб возникают при комбинации длин волн 400 и 662 нм и 25% рабочего цикла облучения.

Индуктором флуоресценции и ФС в исследовании выбран препарат группы хлоринов еб 2 поколения Фотодитазин (производства ООО «Вета-Гранд» Россия). Препарат предварительно за 2 часа до предполагаемого оперативного лечения разводили в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат пациенту вводили внутривенно из расчета дозы 1 мг вещества на 1 кг массы тела пациента. Сам флакон во время внутривенного введения обертывался в светонепроницаемый материал во избежание разрушения активного вещества под воздействием естественного света.

Анализ уровня интраоперационного накопления ФС и интенсивность флуоресценции в ткани опухоли и по траектории продвижения к ткани опухоли проводили при помощи спектрального онлайн-мониторинга (установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК (Россия) (рис. 3–1,2,3). После выявления максимального уровня флуоресценции по данным онлайн-мониторинга проводили забор ткани на биопсию и отправляли в лабораторию патоморфологии, расположенную в этом же здании, на экспресс-патоморфологическое исследование для подтверждения наличия опухолевой ткани в образце и жизнеспособности этой ткани (для исключения изменений, ассоциированных с предыдущим лечением, или псевдопрогрессированием опухоли). У некоторых пациентов флуоресценция опухоли была также подтверждена визуально с помощью тонкого эндоскопа диаметром 2 мм фирмы Karl Storz (Германия) (рис. 4А) или при оценке визуального свечения ткани опухоли при заборе биопсийного материала (рис. 4В). При получении положительного результата на наличие опухоли (глиобластомы) в исследуемом участке проводили дальнейший этап ИФДТ.

Используя интраоперационный спектральный онлайн мониторинг, мы контролировали передачу излучаемого

света между волокнами и светом, излучаемым ФС. При проведении большинства сеансов облучения флуоресценция ФС в опухоли была охарактеризована как хорошая до начала сеанса ИФДТ, и её исчезновение во время облучения говорило о хорошем градиенте светопропускания и указывало на существенное потребление ФС (фотообесцвечивание ФС). Используемое специальное программное обеспечение, работающее в базе операционной системы Windows, позволяло сравнивать степень накопления ФС в опухоли в сравнении с нормальной тканью мозга (рис. 3–3).

В дальнейшем проводилось патоморфологическое исследование забранного биопсийного материала для анализа плотности опухолевых клеток, наличия некрозов, сосудистой пролиферации, тканевой пролиферации опухоли (индекс Ki-67, P53), иммуногистохимическое исследование VEGF (вазоэндотелиального ростового фактора), EGFR (эпидермального ростового фактора) CD 133 (кластера дифференцировок на стволовые клетки глиомы), а также экспрессию промотора MGMT, IDH (рис. 3С, 3D, 3I, 3K, 3M, 3H, 3N, 3L). У 2 пациентов проведена флуоресцентное исследование распределения ФС хлорина еб в опухолевой ткани во режиме флуоресценции (темнопольная флуоресцентная микроскопия под разным увеличением) (рис. 3F, 3G).

Само лазерное интерстициальное облучение проводили из целевой точки с максимальным испусканием свечения по данным спектроскопии с использованием лазерной установки (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) (рис. 2А1) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт, при применении цилиндрических рассеивающих диффузоров (рис. 2А3). Волокна цилиндрических диффузоров были диаметром 600 мкм длиной 20 или 30 мм. Длина диффузора по размеру была сопоставима с длиной траектории направления до целевого участка опухоли. Волокна погружались в ткани мозга и опухоли с помощью стереотаксического подхода. Для оценки энергетической освещенности использовали прибор Optical power meter QB230 (ADVANTEST Corp., Япония). В каждой намеченной точке (как по данным предоперационного планирования, так и по данным интраоперационной спектроскопии) по ходу проведенного светоизлучателя проводили не менее одного сеанса облучения, а при наличии остаточного уровня накопления ФС после облучения, по данным спектроскопии, проводили повторный сеанс облучения в данной области (рис. 3–2). Общая длительность облучения составила 15 мин. Экспозиционная доза света рассчитывалась на базе интегрированной платформы моделирования Monte Carlo и данных о геометрии и размере опухолевого очага, наличия участков некроза и кистозной полости в ткани опухоли. Световая доза была в среднем 180 Дж/см².

В послеоперационном периоде пациент находился в течение 24 часов в очках со светонепроницаемыми стеклами и слабоосвещенном помещении во избежание фотосенситивных побочных эффектов (повреждения сетчатки глаза и кожных покровов) от введенного ФС.

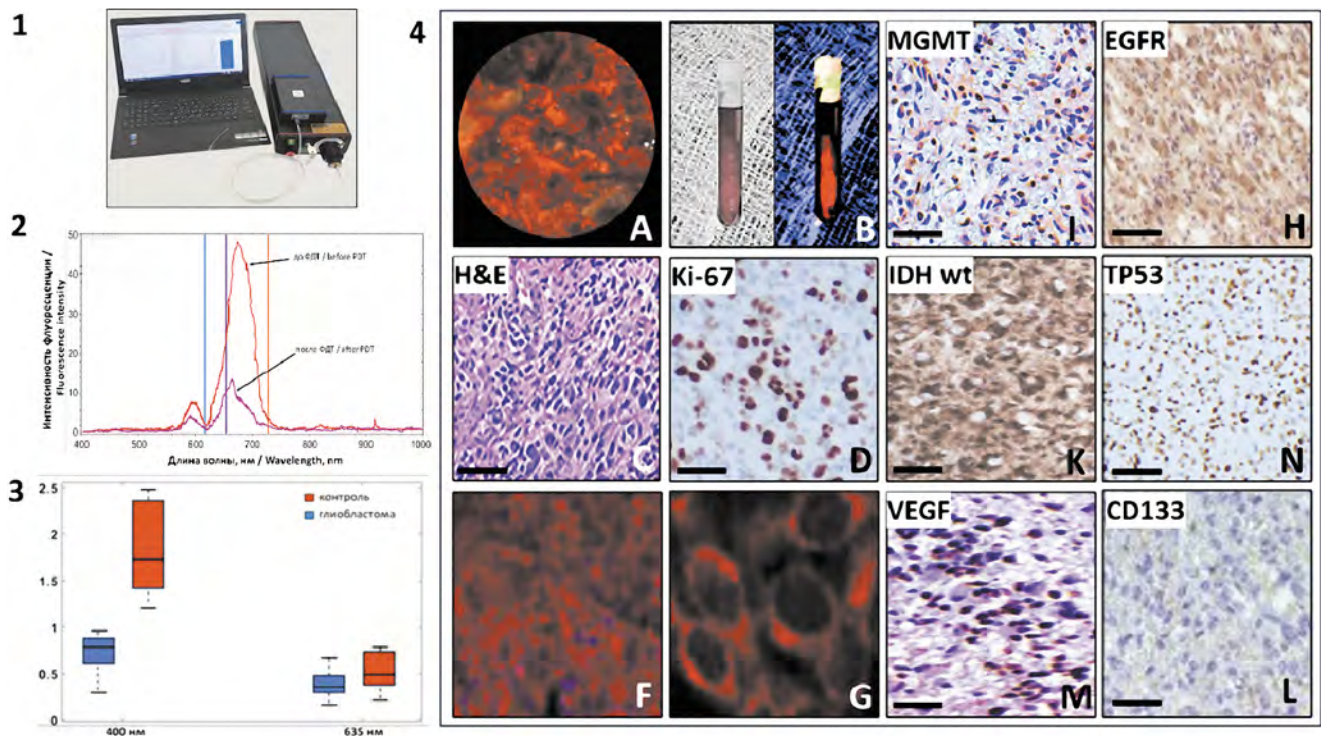


Рисунок 3. Интраоперационная спектроскопия и флуоресцентный и морфологический анализ опухоли. 1 — установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК (Россия); 2 — спектральный анализ флуоресценции в области целевой опухолевой ткани (до ФДТ и после ФДТ в дозе 180 Дж/см³); 3 — спектральный анализ флуоресценции с контрольным образцом и глиобластомой. 4- флуоресцентный и морфологический анализ опухоли. А — вид опухоли во флуоресцентном режиме через тонкий эндоскоп (диаметр камеры 2 мм); В — вид биоптата опухоли в обычном свете (слева) и флуоресцентном режиме (справа); С — патоморфологическое исследование опухоли с окраской гематоксилин-эозин (увеличение 200); D — иммуногистохимическое исследование для Ki-67 в опухоли (увеличение 400); F — флуоресцентное изображение распределения ФС хлорина е6 в опухолевой ткани в режиме флуоресценции (темнопольная флуоресцентная микроскопия) (увеличение 50); G — флуоресцентное изображение распределения ФС хлорина е6 в опухолевой ткани в режиме флуоресценции (темнопольная флуоресцентная микроскопия) (увеличение 600); H — иммунореактивность EGFR в неопластических клетках глиобластомы (увеличение 200); I — иммуногистохимическое исследование MGMT в опухоли глиобластомы (увеличение 200); K — иммуногистохимическое исследование IDH в опухоли глиобластомы (увеличение 200); L — иммуноокрашивание CD133 в опухоли глиобластомы на наличие стволовых клеток глиомы (увеличение 200); M — иммунореактивность VEGF в неопластических клетках глиобластомы (увеличение 200); N — иммуногистохимическое исследование для TP53 в опухоли (увеличение 400)

Figure 3. Intraoperative spectroscopy and fluorescence and morphological analysis of the tumor. 1 — laser electron-spectroscopic system LESA-01-BIOSPEC (Russia); 2 — spectral analysis of fluorescence in the area of the target tumor tissue (before PDT and after PDT at a dose of 180 J/cm³); 3 — spectral analysis of fluorescence with a control sample and glioblastoma. 4 — fluorescence and morphological analysis of the tumor. A — view of the tumor in fluorescence mode through a thin endoscope (chamber diameter 2 mm); B — view of the tumor biopsy in normal light (left) and fluorescence mode (right); C — pathomorphological examination of the tumor with hematoxylin and eosin staining ($\times 200$). D — immunohistochemical study for Ki-67 in the tumor ($\times 400$); F — fluorescence image of the distribution of PS chlorin e6 in the tumor tissue in fluorescence mode (dark-field fluorescence microscopy) ($\times 50$); G — fluorescence image of the distribution of PS chlorin e6 in the tumor tissue in fluorescence mode (dark-field fluorescence microscopy) ($\times 600$); H — EGFR immunoreactivity in neoplastic glioblastoma cells ($\times 200$); I — immunohistochemical study of MGMT in glioblastoma tumor ($\times 200$); K — immunohistochemical study of IDH in glioblastoma tumor ($\times 200$); L — CD133 immunostaining in glioblastoma tumor for the presence of glioma stem cells ($\times 200$); M — EGF immunoreactivity in neoplastic glioblastoma cells ($\times 200$); N — immunohistochemistry for TP53 in tumor ($\times 400$)

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

При обработке статических данных использовали программное обеспечение Statistics 20.0 (IBM, США). Две первичные конечные точки исследования использовали для оценки эффективности интерстициальной ФДТ — показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов.

Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Мейера и сравнивалась с помощью логрангового критерия.

Для выявления эпидемиологических и молекулярных прогностических факторов использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Так, в качестве потенциальных прогностических факторов статус MGMT и возраст оценивались с помощью одномерной регрессии из-за малого количества событий в когорте иФДТ.

Вторичными конечными точками были оценка результатов спектров флуоресценции до и после сеанса иФДТ, а также результаты МРТ головного мозга с контрастным

усилением гадолинием (оценка накопления контраста в зоне опухоли, оценка перифокальной зоны опухоли и выявление участков отека мозгового вещества) в течение первых 24 часов и через 7–14 суток после операции.

Критериями остановки исследования, в целях защиты пациентов, были появление неприемлемой токсичности или серьезных побочных эффектов (локальных и общих) после приема ФС или после проведения иФДТ (основанное на сравнительной оценке соматического и неврологического статуса пациента до и после операции, данных нейровизуализации).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз глиобластомы был морфологически верифицирован у всех пациентов; 5 (55,6%) пациентов по результатам патоморфологического исследования имели неметилированный MGMT(-), 4 (44,4%) пациента — метилированный MGMT(+). Все пациенты имели IDH дикий тип глиобластомы.

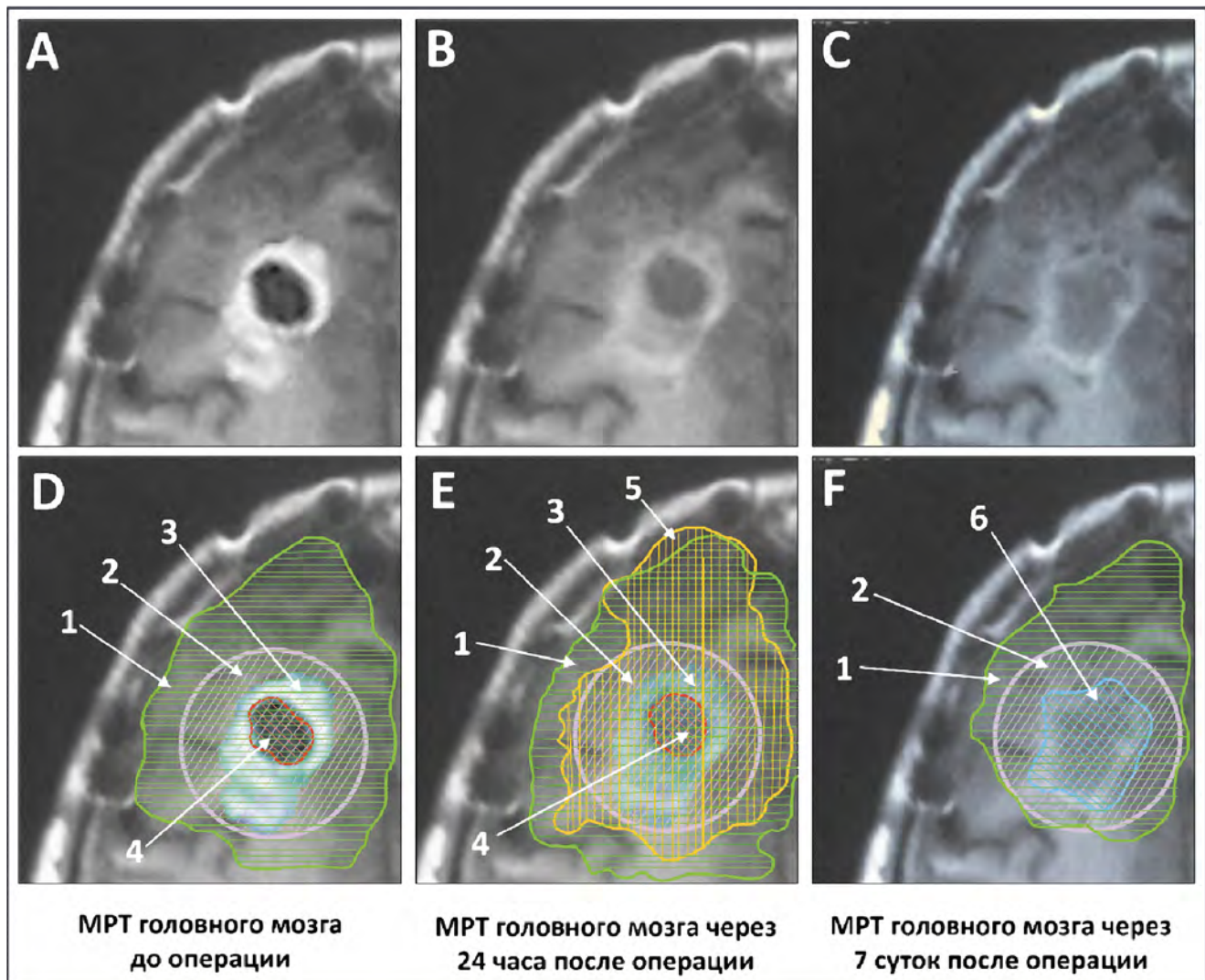


Рисунок 4. Анализ МРТ изображений в T1-режиме у пациента до и после проведенной иФДТ. А, D — МРТ головного мозга до операции В, Е — МРТ головного мозга через 24 часа после операции, С, F — МРТ головного мозга через 7 суток после операции (1 — зона перифокального отека (зеленый), 2 — предполагаемая зона воздействия иФДТ (сиреневый), 3 — солидная часть опухоли (лазурный), 4 — зона некроза опухоли (красный), 5 — зона изменения МР-сигнала в перифокальной зоне после операции (желтый), 6 — зона постоперационных изменений после иФДТ (лечебного патоморфоза) в области первичной локализации опухоли

Figure 4. Analysis of MRI images in T1 mode in a patient before and after ipDT. A, D — MRI of the brain before surgery B, E — MRI of the brain 24 hours after surgery, C, F — MRI of the brain 7 days after surgery (1 — zone of perifocal edema (green), 2 — supposed zone of ipDT effect (lilac), 3 — solid part of the tumor (azure), 4 — zone of tumor necrosis (red), 5 — zone of MR signal change in the perifocal zone after surgery (yellow), 6 — zone of postoperative changes after ipDT (therapeutic pathomorphosis) in the area of primary tumor localization

Интраоперационный спектральный онлайн-мониторинг

Была проанализирована интенсивность флуоресценции у всех пациентов. У всех пациентов наблюдали высокий уровень накопления ФС в ткани опухоли до сеанса облучения, что было подтверждено высокой концентрацией ФС в изъятых биоптатах. Всего было проанализировано по 109 пред- и послеоперационных спектров. Среднее количество спектров на пациента составило 13 (диапазон 13–79). Среднее значение концентраций ФС, измеренное по ходу траекторий движения при операции, варьировало от 1,5 до 3,1 μM . Сильная интенсивность флуоресценции ФС была отмечена в солидной части опухоли, что подтверждалось результатами патоморфологических исследований, более низкая интенсивность флуоресценции ФС отмечена в зоне некроза опухоли, перифокальной зоне.

Проведенный анализ спектральных измерений, выполненных до сеанса иФДТ и после сеанса иФДТ, показали высокую флуоресценцию ФС в опухоли до облучения и очень низкую флуоресценцию в ткани опухоли после облучения, что указывало на существенное фотообесцвечивание (рис. 3–2). У всех пациентов не удалось обнаружить остаточную флуоресценцию хлорина еб после иФДТ.

Оценка послеоперационной нейровизуализации по данным МРТ

В послеоперационном периоде всем пациентам в течение 24 часов была выполнена 1,5 Тл МРТ с контрастным усилением гадолинием. Минимальное накопление контраста в области опухоли и на расстоянии в 15 мм от центра облучения отмечено у 4 (44,4%) пациентов, полное отсутствие контрастного усиления — у 5 (55,6%) пациентов.

Анализ МРТ изображений проводился по разным методам предварительной обработки. Так, изображения МРТ, выполненные до и после операции, были позиционно сопоставлены друг с другом с использованием пакета программного обеспечения APM «Гамма Мультивокс 2D/3D» с дальнейшей ручной визуальной проверкой и настройкой. Опытными нейрорадиологами оценивались такие показатели, как объем опухоли (состоящий из области контрастного усиления в T1-режиме и зоны некроза), зона перифокального отека вокруг опухоли, предполагаемый участок, вовлеченный в облучение, и зона изменений после сеанса облучения (рис. 4). Полученные сегментированные объемы округлялись до целых 3 мм. Соотношение участков некроз-опухоль рассчитывали до сеанса иФДТ для каждого случая отдельно, путем деления объема участка некроза опухоли на весь объем опухоли, в соответствии с методикой Henker C. с соавторами [19].

При анализе МРТ изображений, выполненных после операции, рассчитывали объем ткани, вовлеченный в фототоксическое воздействие после сеанса иФДТ. Так, в среднем расчетный размер фототоксического эффекта от одного волокна диффузора не превышал $3,1 \times 2,7 \times 2,8$ см,

а средний общий целевой объем задействованной ткани от одного диффузора составил не более $3,57 \pm 0,32$ см³.

Оценка клинических результатов

Оценка клинического результата у пациентов проводилась по данным изменения в соматическом и неврологическом статусе в течение всего пребывания пациента в стационаре и на протяжении всего периода катамнеза. Пациентам в послеоперационном периоде выполнялись ЭЭГ, ЭКГ, также пациенты осматривались офтальмологом, неврологом и терапевтом не менее 2 раз до выписки из стационара и ежемесячно 1 раз в месяц на протяжении последующих 6 месяцев. Осложнений или побочных эффектов связанных с введением ФС (аллергических реакций различного типа), у пациентов в раннем послеоперационном периоде согласно критериям СТАСЕ не отмечено. Транзиторное нарастание неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде было отмечено у 2 (22,2%) из 9 пациентов и было связано с нарастанием зоны перифокального отека и/или появлением зоны геморрагической имбиции в области проводимой иФДТ. Так, у одного пациента отмечено нарастание гемипареза с 4 баллов до 2 баллов, у второго пациента — появление дизартрии и дисфазии. При этом у одного пациента с гемипарезом неврологический дефицит после операции, сохранялся более пяти недель после иФДТ, но отмечался значительный регресс симптоматики в последующие пять недель. От использования гормонов с целью уменьшения перифокального отека старались воздерживаться из-за их снижения иммунологических эффектов ФДТ. Соматический статус пациентов при этом оставался на прежнем уровне. У одного пациента была диффузная, давящего характера головная боль в течение 3 дней после оперативного лечения, которая купировалась приемом таблетки анальгина. У одного пациента на 2 день после операции в течение дня отмечалась тошнота и легкое головокружение. Симптомы купировались на 5 сутки после операции, однократно пациент получил таблетку метоклопрамида.

Оценка отдаленных результатов

Катамнез прослежен у всех 9 пациентов. Продолжительность наблюдения после иФДТ составила 61 месяц. Основной причиной смерти у всех 9 пациентов было прогрессирование опухоли. Медиана общей выживаемости всей группы пациентов от момента постановки диагноза глиобластома до летального исхода составила 29,1 месяца. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,3 месяца. Медиана времени между от момента первой постановки диагноза и курсом иФДТ составила 9,8 месяцев.

Не было обнаружено значительного влияния возраста на величину безрецидивной и общей выживаемости у пациентов. Промотор MGMT сыграл значимую роль на исход заболевания у пациентов с иФДТ. Так, промотор MGMT был метилирован у 4 (44,4%) пациентов, у 5 (55,6%) пациентов промотор MGMT был не метилирован. Неме-

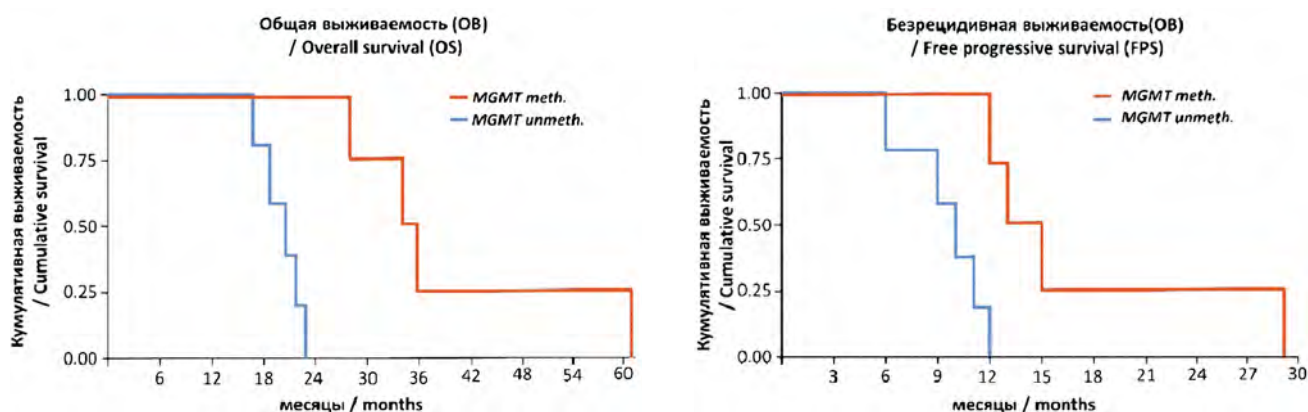


Рисунок 5. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов

Figure 5. Overall and relapse-free survival of patients

тилованный MGMT связан с худшей выживаемостью по сравнению с метилированным MGMT ($p < 0,01$).

Пациенты с метилированным промотором MGMT жили дольше, чем пациенты с неметилированным промотором MGMT, в среднем на 22,8 месяца (на основе медианных значений общей выживаемости), и у них не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение дополнительных 9,5 месяцев (на основе медианных значений безрецидивной выживаемости) (рис. 5). Медиана общей выживаемости у пациентов метилированным промотором MGMT составила 39,8 месяца, а для пациентов с неметилированным промотором MGMT — 19,7 месяца ($p < 0,003$). Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов метилированным промотором MGMT составила 17,3 месяца, для пациентов с неметилированным промотором MGMT — 9,1 месяца ($p < 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерстициальная ФДТ имеет много сильных сторон, которые могут улучшить результаты лечения у пациентов с глиобластомами. иФДТ может быть дополнительной терапией при неоперабельном варианте глиобластомы и/или при рецидиве опухоли [3,6,9,11,20,28,30,35,44]. Во-первых, иФДТ является минимально инвазивным методом лечения, которое проводится без краниотомии и без рассечения мозговой паренхимы. Как следствие, иФДТ снижает риск осложнений. Так, Lietke S. с соавт. недавно сообщили о своем клиническом опыте у 44 пациентов с рецидивом глиобластомы, которым проведена иФДТ. В их серии только у одного пациента (2%) сообщалось о нарастании неврологического дефицита, который сохранялся и через 6 недель после лечения. Все другие зарегистрированные осложнения, вызванные отеком мозга или диапедезными кровоизлияниями в зоне проводимой иФДТ, носили временный характер [6].

Во-вторых, относительно низкая инвазивность процедуры предполагает, что иФДТ можно повторять по требованию, в зависимости от течения глиобластомы. иФДТ

может быть сосредоточена на областях рецидива опухоли, которые накапливают контраст после инфузии гадолиния.

В-третьих, оптические волокна могут достигать областей мозга, которые невозможно рассечь, таких как базальные ганглии (например, таламус) или ствол мозга.

В-четвертых, селективные терапевтические эффекты иФДТ помогают сохранить функциональные проводящие пути в функционально значимых областях мозга, в отличие от лазерной интерстициальной термической терапии (LITT), которая приводит к гибели всей ткани в целевой области [6,20,38]. Действительно, LITT не требует никакого ФС и полагается только на тепловой эффект, который не является селективным по отношению к клеткам.

В-пятых, иФДТ выступает в качестве адаптированной терапии для ослабленных пациентов или тех, кто не соответствует критериям большой операции на мозге. Фактически, даже если процедура иФДТ проводится под общим наркозом, она короче, чем открытая операция (ориентировочно на 2 часа), что обеспечивает более быстрое пробуждение пациента. Таким образом, иФДТ предоставляет пациентам с «нехирургическим вариантом глиобластомы» новый вариант лечения, будь то в случае de novo или рецидива опухоли.

Для разработки нашей методики мы использовали наш нейрохирургический опыт, особенно в области стереотаксических процедур. Вышеупомянутая иФДТ основана на определении целевого объема, будь то по данным T1-изображений после инфузии гадолиния или FLAIR-изображений, данных КТ головного мозга с контрастным усилением. Программа позволяет работать автоматически в стереотаксическом референте, т. е. каждая точка на экране определяется в соответствии с тремя координатами (x, y, z). Эти координаты впоследствии можно экспортировать в другие приложения.

В результате планирования мы сообщаем об объеме, обработанном при иФДТ, и индексе покрытия обработанной ткани. Использование определенного ФС, преимущественно локализованного в опухолевых клетках, делает иФДТ селективной методикой. Из этого следует, что облучение здоровых тканей без ФС не вызывает измене-

ния в нормальной паренхиме мозга. Поэтому имеет смысл планировать большую площадь облучения, чем целевая, чтобы достичь полного покрытия цели (т. е. индекса покрытия 100%).

Наибольший интерес представляет стандартизация и оптимизация процедуры иФДТ для лечения глиобластомы. Доступное на рынке программное обеспечение для планирования нацелено на определение целевого объема и размещение оптического волокна, но не обеспечивает расчетный объем обработки с помощью иФДТ. Наш алгоритм, основанный на моделировании в программном обеспечении Monte Carlo, включает оптические параметры всех тканей мозга и помогает позиционировать размещение волокна внутри поражения для достижения оптимального покрытия. Оно также помогает избегать нагрева между волокнами, соблюдая минимальное расстояние 7–9 мм между каждой рассеивающей частью [29]. Одним из ключевых моментов в разработке этого алгоритма было определение оптических параметров для каждой ткани мозга. Это потребовало систематического обзора. Согласованность этих параметров была подтверждена математическим моделированием, а также в интерфейсе программного обеспечения.

Один из основных аспектов эффективности и переносимости иФДТ зависит от уровня энергии, подаваемой в соседние ткани. В доступных литературных источниках информация о нем крайне скудна и неоднородна. Плотность потока (в Дж/см²), подаваемая во время иФДТ, варьировала от 32 до 1870 Дж/см² [16,34]. Тенденция к более высокой плотности потока появляется в недавней серии иФДТ [16,28,29,32,36,47], отчасти из-за использования более селективных ФС, которые уменьшают возникновение отека мозга после лечения. Предыдущие доклинические исследования сообщали, что доза 25 Дж/см² вызывает терапевтический эффект, вызывая гибель опухоли через воспалительные (некроз) и невоспалительные (апоптоз) процессы [35,38,49]. Однако эти результаты были получены с помощью оптического волокна прямого действия (не рассеивающего). В нашей работе мы использовали значение 180 Дж/см² в качестве терапевтической дозы и смоделировали объем, получающий дозу, равную или превышающую терапевтическую на 25 Дж/см². Используя указанные выше настройки (терапевтическая доза, оптические свойства), оптическое волокно с рассеивающей частью 3 см позволяет охватывать эффективный объем, обработанный иФДТ, в объеме около 1 см³.

Поскольку процедура выполняется под общим наркозом, мы считаем, что время облучения в 3 сеанса по 5 минут является достаточным.

Интраоперационная спектроскопия рекомендуется для мониторинга концентрации ФС внутри целевых тканей при выполнении индуцированной ФС иФДТ [6]. Поскольку терапевтический эффект зависит от присутствия ФС, можно продолжать освещение, пока присутствует ФС. Однако измерение локальной концентрации ФС воспроизводимым образом является сложным и зависит от расстояния между волокнами и наличия артефактов, маскирующих истинный

сигнал. Поскольку в нашей работе также учитывается концентрация ФС, мы рассматривали интраоперационную спектроскопию в операционном рабочем процессе.

Насколько нам известно, во всех сериях иФДТ у человека использовался непрерывный шаблон освещения [6,35]. В предыдущих доклинических исследованиях сообщалось об интересе к фракционированию света, чтобы позволило бы целевой ткани реоксигенироваться между периодами освещения [35,48,50]. Интервала в 2 минуты достаточно для достижения концентрации O₂ до иФДТ в обработанной ткани [30]. Мы также выступаем за 100% вентиляцию O₂ в течение всей процедуры. Использование схемы фракционированного света увеличивает невоспалительный ответ, вызывая избирательную гибель опухолевых клеток через апоптотический путь, и снижает воспалительный ответ с меньшим некрозом и периферическим отеком. Как сообщалось ранее, по данным анализа первых МРТ изображений после иФДТ, терапевтический эффект лечения также усиливается при использовании фракционирования света [35]. Индекс перфузии повышается в области, окружающей опухоль, что соответствует открытию гематоэнцефалического барьера, способствуя ответу иммунной системы и эффективности адъювантного лечения, такого как химиотерапия или иммунотерапия. Это открытие иллюстрирует потенциальную синергию иФДТ с современными методами лечения онкологии.

Другим вопросом в иФДТ является определение цели. При контурировании цели на МРТ головного мозга мы обычно придерживаемся периферического кольца усиления контрастного накопления на T1-изображениях после инфузии гадолиния. Это соответствует пролиферирующей границе опухоли. Клетки глиобластомы, в меньшей пропорции, расположены на расстоянии до 1–2 см от контрастного участка. Этот инфильтративный паттерн является причиной неизбежного рецидива опухоли, в основном через 12 месяцев, несмотря на полную первоначальную резекцию опухоли, за которой в лучшем случае следует сопутствующая лучевая и химиотерапия. Поэтому было бы сомнительно расширять объем мишени до периферического отека (на T2 Flair-изображениях), чтобы воздействовать на эти «изолированные» опухолевые клетки и снизить частоту рецидивов. Вопрос в том, эффективнее ли устанавливать волокна вокруг контрастного участка опухоли, а не внутри опухоли (потенциально внутри некроза, без эффекта из-за отсутствия кислорода). Krishnamurthy S. и соавт. сообщили о серии из 18 пациентов, прошедших лечение с помощью ФДТ с использованием неселективного ФС (производного гематопорфирина), размещая одно волокно в ядре опухоли и до 6 на периферии. Их уровень ответа составил 94% с многообещающими абластическими результатами. Тем не менее, Krishnamurthy S. сообщил о значительном уровне нарастания неврологического дефицита (более 28%) [43]. Это описание подчеркивает риски использования неселективного ФС, а также риск периферического размещения волокон с присущим повреждением функционально значимых областей мозга и проводящих путей.

С хирургической и технической точки зрения рабочий процесс, изображенный здесь, также является инновационным.

Что касается ведения пациентов после иФДТ, оно не отличается от фактического хирургического лечения. Введение кортикостероидов следует рассматривать только в случае значительного послеоперационного отека мозга в зоне операции после иФДТ, чтобы не нивелировать иммунологические эффекты после иФДТ. Послеоперационную МРТ головного мозга следует проводить для оценки эффекта иФДТ, для оценки изменения накопления контраста, нарастания отека мозга и изменения перфузии вокруг обработанного участка. Потенциальный риск кровотечения из-за введения оптического волокна может изменить оптические параметры целевой ткани и, следовательно, повлиять на эффективность иФДТ. Однако такое кровотечение невозможно предсказать, и его можно увидеть/оценить только при послеоперационной визуализации (КТ или МРТ). Пребывание в больнице может составлять 5–7 дней, что снижает стоимость госпитализации. Пациентам, прошедшим лечение с помощью иФДТ, может быть ускорена адъювантная терапия, такая как лучевая и химиотерапия, даже раньше, чем пациентам с открытой краниотомией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иФДТ сочетает в себе несколько качеств для улучшения результатов лечения глиобластомы. Во-первых, это селективная минимально инвазивная методика с многообещающими результатами. Во-вторых, иФДТ остается потенциальным вариантом для глубоко расположенных опухолей у пациентов с высоким хирургическим риском и для пациентов с рецидивом опухоли. У таких больных преимущество эффективного объема лечения, охватывающего объем солидной части опухоли, и для достижения инфильтративной части опухоли является актуальным. Интегрированный рабочий процесс, описанный в настоящей работе, помогает оптимизировать всю процедуру иФДТ с целью её стандартизации и воспроизводимости. Это включает использование предоперационного планирования с учетом МРТ, КТ изображений, а также специализированного программного обеспечения сопровождения сеанса иФДТ с учетом оптических параметров тканей мозга и с интраоперационным контролем 3D-визуализации. Подробное описание полностью интегрированного рабочего процесса иФДТ является шагом вперед к дальнейшему клиническому испытанию для оценки иФДТ в лечении глиобластом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
2. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2021;23: III1–III105, <https://doi.org/10.1093/NEURO-ONC/NOAB200>
3. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко* 2023;87(1):25–34, <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>.
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of malignant gliomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2023;87(1):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>
4. Stepp H., Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma. *Lasers Surg Med* 2018;50:399–419. <https://doi.org/10.1002/lsm.22933>
5. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко* 2021;85(4):20–28, <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>.
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2021;85(4):20–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>
6. Lietke S., Schmutzer M., Schwartz C. Interstitial Photodynamic Therapy Using 5-ALA for Malignant Glioma Recurrences. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1767, <https://doi.org/10.3390/cancers13081767>
7. Rynda A.Y., Rostovtsev D.M., Zabrodsкая Y.M., et al. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas - results. *J Neurooncol* 2024;166:309–319. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04559-1>
8. Foglar M., Aumiller M., Quach S., et al. Interstitial photodynamic therapy of glioblastoma: An MRI-based follow-up analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2024;46:104117. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104117>
9. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14(5):263–270. <https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.263>
10. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the structure of complex treatment of gliomas. *Neurosurgery* 2024;70(Suppl. 1):196. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002809_1244
11. Foglar M., Aumiller M., Bochmann K. Interstitial photodynamic therapy of glioblastomas: a long-term follow-up analysis of survival and volumetric MRI data. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2603. <https://doi.org/10.3390/cancers15092603>

12. Романишкин И.Д., Савельева Т.А., Оспанов А. и др. Сравнение оптико-спектральных характеристик глиобластомы при интраоперационной диагностике и оптической биопсии *ex vivo*. *Biomedical Photonics* 2024;13(4):4–12. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-4-12>.
Romanishkin I.D., Savelieva T.A., Ospanov A., et al. Comparison of optical-spectral characteristics of glioblastoma at intraoperative diagnosis and *ex vivo* optical biopsy. *Biomedical Photonics*. 2024;13(4):4–12. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-4-12>
13. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics* 2020;9(2):45–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54>
14. Ospanov A., Romanishkin I., Savelieva T., et al. Optical differentiation of brain tumors based on raman spectroscopy and cluster analysis methods. *Int J Mol Sci* 2023;24(19):14432. <https://doi.org/10.3390/ijms241914432>
15. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;1:5–14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>.
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;(1):5–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>
16. Johansson A., Faber F., Kniebühler G., et al. Protoporphyrin IX fluorescence and photobleaching during interstitial photodynamic therapy of malignant gliomas for early treatment prognosis. *Laser Surg Med* 2013;45(4):225–234. <https://doi.org/10.1002/lsm.22126>
17. Савельева Т.А., Романишкин И.Д., Оспанов А. и др. Методы машинного обучения для анализа спектрально-разрешенных изображений в нейроонкологии. *Biomedical Photonics* 2024;13(4):40–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-40-54>.
Savelieva T.A., Romanishkin I.D., Ospanov A., et al. Machine learning methods for spectrally-resolved imaging analysis in neuro-oncology. *Biomedical Photonics* 2024;13(4):40–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-40-54>
18. Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е. и др. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом. *Архив патологии* 2021;83(5):13–20. <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>.
Rynda A.Yu., Zabrodskaya Yu.M., Olyushin V.E., et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Russian Journal of Archive of Pathology* 2021;83(5):13–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>
19. Henker C., Niepel M.C., Kriesen T., et al. Volumetric assessment of glioblastoma and its predictive value for survival. *Acta Neurochir* 2019;161(8):1723–1732. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03966-6>
20. Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А., и др. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга. *Biomedical Photonics* 2018;7(2):37–49. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49>.
Tzerkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., et al. The role of photodynamic therapy in the treatment of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors. *Biomedical Photonics* 2018;7(2):37–49. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49>
21. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):35–43. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>.
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):35–43. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>
22. Kostron H., Obwegeser A., Jakober R. Photodynamic therapy in neurosurgery: a review. *J Photochem Photobiol B* 1996;36(2):157–168. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(96\)07364-2](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)07364-2)
23. Потапов А.А., Чобулов С.А., Никитин П.В. и др. Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко* 2019, 83(6): 21–34, <https://doi.org/10.17116/neiro20198306121>.
Potapov A.A., Chobulov S.A., Nikitin P.V., et al. Intraoperative vascular fluorescence in cerebral glioblastomas and vascular histological features. *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2019;83(6):21–34. <https://doi.org/10.17116/neiro20198306121>
24. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазин». *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2017;176(5):10–15. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>.
Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Fluorescence-guided resection of glioma using “photoditazin”. *Grekov's Bulletin of Surgery* 2017;176(5):10–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>

25. Rafaelian A., Martynov B., Chemodakova K., et al. Photodynamic interstitial stereotactic therapy for recurrent malignant glioma. *Asian J Oncol* 2023;9:14. [https://doi.org/10.25259/ASJO-2022-69-\(433\)](https://doi.org/10.25259/ASJO-2022-69-(433))
26. Baran T.M., Foster T.H. Comparison of flat cleaved and cylindrical diffusing fibers as treatment sources for interstitial photodynamic therapy. *Med Phys* 2014;41:1–8. <https://doi.org/10.1118/1.4862078>
27. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D. Fluorescence navigation in glioma surgery using 5 ALA and chlorin E6. *Neuro-Oncology* 2021;23(Suppl. 2):ii25. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab180.086>
28. Schwartz C., Rühm A., Tonn J.-C., Kreth S., Kreth F.W. Surg-25 interstitial photodynamic therapy of DE-NOVO glioblastoma multiforme WHO IV. *Neuro-Oncol* 2015;17:v219–v220. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25>
29. Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., et al. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. *Laser Surg Med* 2007;39(5):386–393. <https://doi.org/10.1002/lsm.20507>
30. Curnow A., Haller J.C., Bown S.G. Oxygen Monitoring during 5-Aminolaevulinic Acid Induced Photodynamic Therapy in Normal Rat Colon Comparison of Continuous and Fractionated Light Regimes. *J Photochem Photobiol B* 2000;58(2–3):149–155. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(00\)00120-2](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(00)00120-2)
31. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024;124(6):54–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):54–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>
32. Stummer W., Beck T., Beyer W., et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: case report. *J Neurooncol* 2008;87(1):103–109. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x>
33. Рафаелян А.А., Мартынов Б.В., Чемодакова К.А., и др. Стереотаксическая фотодинамическая терапия рецидивных злокачественных глиом. *Современные технологии в медицине*. 2024;16(2):58–67. <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.2.06>
Rafaelian A.A., Martynov B.V., Chemodakova K.A., Kholyavin A.I., Martynov R.S., Klimenkova E.Yu., Prokudin M. Yu., Papayan G.V., Et al. Stereotactic photodynamic therapy of recurrent malignant gliomas. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024;16(2):58 (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.2.06>
34. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy of malignant brain tumours. *Can J Neurol Sci* 1990;17(2):193–198. <https://doi.org/10.1017/s0317167100030444>
35. Leroy H.A., Vermandel M., Leroux B., et al. MRI assessment of treatment delivery for interstitial photodynamic therapy of high-grade glioma in a preclinical model. *Laser Surg Med* 2018;50(5):460–468. <https://doi.org/10.1002/lsm.22744>
36. Рында А.Ю., Олюшин Д.М., Ростовцев Д.М., и др. Результаты микрохирургической резекции глиобластом под эндоскопическим и флуоресцентным контролем. *Biomedical Photonics* 2024;13(3):20–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Results of microsurgical resection of glioblastomas under endoscopic and fluorescent control. *Biomedical Photonics* 2024;13(3):20–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>
37. Origitano T.C., Reichman O.H. Photodynamic Therapy for Intracranial Neoplasms. *Neurosurgery* 1993;32(4):587–596. <https://doi.org/10.1227/00006123-199304000-00015>
38. Rynda A.Y., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *Neurosci Behav Physi* 2024;54:1215–1221. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01717-4>
39. Savelieva T., Romanishkin I. Ospanov A. Machine learning and artificial intelligence systems based on the optical spectral analysis in neuro-oncology. *Photonics* 2025;12(1):37. <https://doi.org/10.3390/photonics12010037>
40. Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С., и др. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. *Biomedical Photonics* 2023;12(3):25–35. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>
Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., et al. Photodynamic therapy in neurooncology. *Biomedical Photonics* 2023;12(3):25–35. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>
41. Quach S., Schwartz C., Aumiller M., et al. Interstitial photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2023;162(1):217–223. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04284-9>
42. Рафаелян А.А., Алексеев Д.Е., Мартынов Б.В., и др. Стереотаксическая фотодинамическая терапия в лечении рецидива глиобластомы. *Случай из практики и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко* 2020;84(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>

- Rafaelyan A.A., Alekseev D.E., Martynov B.V., et al. Stereotactic photodynamic therapy for recurrent glioblastoma. Case report and literature review. *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2020;84(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>
43. Krishnamurthy S., Powers S.K., Witmer P., Brown T. Optimal light dose for interstitial photodynamic therapy in treatment for malignant brain tumors. *Laser Surg Med* 2000;27(3):224–234. [https://doi.org/10.1002/1096-9101\(2000\)27:3<224::aid-lsm4>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1096-9101(2000)27:3<224::aid-lsm4>3.0.co;2-#)
44. Powers S.K., Cush S.S., Walstad D.L., Kwock L. Stereotactic intratumoral photodynamic therapy for recurrent malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1991;29(5):688–695. <https://doi.org/10.1097/00006123-199111000-00008>
45. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas - results. *Neurosurgery* 2025;71(Supplement_1):54. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003360_209
46. Ramakrishnan D., Reppert M., Krycia M. Evolution and implementation of radiographic response criteria in neuro-oncology. *Neurooncology Adv* 2023;5(1):vdad118. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad118>
47. Myrzakhmetov B., Arnoux P., Mordon S., et al. Photophysical properties of protoporphyrin IX, pyropheophorbide-a, and Photofrin® in different conditions. *Pharmaceuticals* 2021;14(2):138. <https://doi.org/10.3390/ph14020138>
48. Leroy H., Vermandel M., Vignion-Dewalle A., et al. Interstitial photodynamic therapy and glioblastoma: light fractionation in a preclinical model. *Laser Surg Med* 2017;49(5):506–515. <https://doi.org/10.1002/lsm.22620>
49. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
50. Vermandel M., Quidet M., Vignion-Dewalle A., et al. Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for high-grade glioma in a preclinical model: An MRI Study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018;25(4):166–176. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.12.003>

ВКЛАД АВТОРОВ

- Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М.:** концепция и дизайн исследования;
- Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В.:** сбор и обработка материала;
- Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Папаян Г.В.:** статистическая обработка;
- Рында А.Ю., Олюшин В.Е.:** написание текста;
- Олюшин В.Е., Забродская Ю.М.:** редактирование текста

ORCID АВТОРОВ

- Рында Артемий Юрьевич**
<https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>
- Олюшин Виктор Емельянович**
<https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>
- Ростовцев Дмитрий Михайлович**
<https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>
- Забродская Юлия Михайловна**
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>
- Папаян Гарри Вазгенович**
<https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 07.04.2025, принята к публикации 11.06.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

- Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M.:** concept and design of the study;
- Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V.:** collection and processing of material;
- Rynda A. Yu., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V.:** statistical processing;
- Rynda A. Yu., Olyushin V. E.:** article writing;
- Olyushin V. E., Zabrodskaya Yu. M.:** article editing

ORCID OF AUTHORS

- Rynda Artemii Yuryevich**
<https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>
- Olyushin Victor Emelyanovich**
<https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>
- Rostovtsev Dmitrii Mikhailovich**
<https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>
- Zabrodskaya Yulia Mikhailovna**
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>
- Papayan Garry Vazgenovich**
<https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 07 April 2025.

Accepted for publication 11 June 2025