

Для цитирования: Складар С.С., Ситовская Д.А., Улитин А.Ю., Себелев К.И., Андреев Е.В., Нечаева А.С., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Диконенко М.В., Куканов К.К., Вершинин А.Э., Олюшин В.Е. Клинический случай успешного лечения пациента с метастатическим поражением головного мозга с применением фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 174–188. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-174-188

For citation: Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Ulitin A.Y., Sebelev K.I., Andreev E.V., Nechaeva A.S., Zorina E.Y., Konova A.M., Baknina A.K., Dikonenko M.V., Kukanov K.K., Vershinin A.E., Olyushin V.E. A clinical case of successful treatment of the patient with brain metastases using photodynamic therapy and fluorescence diagnostics. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 174–188. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-174-188

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

С.С. Складар¹, Д.А. Ситовская¹, А.Ю. Улитин^{1,2,3}, К.И. Себелев¹, Е.В. Андреев¹, А.С. Нечаева¹, Е.Ю. Зорина⁴, А.М. Конова⁴, А.К. Бакнина², М.В. Диконенко^{1,2}, К.К. Куканов¹, А.Э. Вершинин², В.Е. Олюшин¹

¹Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

²Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Коломяжский пр., 21

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Актуальность. Распространенность онкологических заболеваний продолжает увеличиваться, сопровождаясь ростом случаев вторичного поражения головного мозга. Это подчеркивает необходимость разработки эффективных методов терапии. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение пациентки, 49 лет, с плоскоклеточным раком нижнедолевого бронха правого легкого cT1bN2M1 (метастаз в головной мозг) IV стадии с локальным рецидивом метастаза в правой височной доле. Повторное нейрохирургическое удаление опухоли проведено под контролем флуоресцентной диагностики и биоспектроскопии с использованием волоконно-оптического зонда и программного обеспечения Ulo. Морфологическое исследование биопсийного материала с ИГХ подтвердило гистологический диагноз – метастаз плоскоклеточного рака. На ложе удаленной опухоли проведена фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием лазерной установки ЛФТ-02-Биоспект с применением биоспектроскопии. Терапия завершилась при достижении эффекта фотобликинга и снижения индекса флуоресценции по данным биоспектроскопии до значений, близких к нормальным тканям. Оценка перифокальной зоны после ФДТ при гистологическом исследовании продемонстрировала отсутствие опухолевых клеток и наличие выраженной инфильтрации лимфоцитами, что косвенно может свидетельствовать об активации локального иммунного ответа. В дальнейшем пациентка наблюдалась у онколога по месту жительства с проведением контрольных исследований. Противоопухолевая терапия не назначалась. **Заключение.** В данном клиническом случае после ФДТ регистрировались длительный локальный контроль отсутствия рецидива заболевания (более 11 мес), а также стойкая стабилизация основной опухоли с регрессом экстракраниальных очагов в течение 6 мес без противоопухолевой терапии. ФДТ – метод лечения, избирательно и локально уничтожающий опухолевые клетки, пред-

ставляется безопасным, обнадеживающим и перспективным, особенно для пациентов с вторичным поражением головного мозга.

Ключевые слова: церебральный метастаз, вторичное поражение головного мозга, фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, биоспектроскопия, химиотерапия, рак легкого.

A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF THE PATIENT WITH BRAIN METASTASES USING PHOTODYNAMIC THERAPY AND FLUORESCENCE DIAGNOSTICS

S.S. Sklyar¹, D.A. Sitovskaya¹, A.Y. Ulitin^{1,2,3}, K.I. Sebelev¹, E.V. Andreev¹,
A.S. Nechaeva¹, E.Y. Zorina⁴, A.M. Konova⁴, A.K. Baknina², M.V. Dikonenko^{1,2},
K.K. Kukanov¹, A.E. Vershinin², V.E. Olyushin¹

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

²Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia
21, Kolomyazhsky Ave., Saint Petersburg, 197341, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

⁴National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia
2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Background. Cancer incidence is steadily increasing every year, and an estimated 20 % of cancer patients will develop brain metastases. This dictates the need to develop effective treatment modalities. **Clinical case description.** A 49-year-old female patient was admitted to the Russian Research Neurosurgical Institute with stage IV cT1bN2M1 squamous cell carcinoma of the right lower-lobe bronchus (metastases in the brain) with a local recurrence of metastasis in the right temporal lobe. Removal of the tumor was performed under fluorescent guidance and biospectroscopy using a fiber-optic probe and Uno software. Histopathological examination of the biopsy sample and IHC staining confirmed metastatic squamous cell carcinoma. Photodynamic therapy (PDT) of the bed of the removed tumor was performed using the LFT-02-Biospect laser system (Biospec, Russia) with biospectroscopy. The therapy was completed upon achieving the photobleaching effect and reducing the fluorescence index to values close to normal tissues. The histological examination of the perifocal zone after PDT demonstrated the absence of tumor cells and the presence of pronounced lymphocyte infiltration, which may indicate activation of the immune system. Evaluation of the perifocal zone after PDT by means of histological examination demonstrated the absence of tumor cells and the presence of pronounced lymphocyte infiltration, which may indirectly indicate activation of the local immune response. The patient was subsequently observed by an oncologist at her place of residence with follow-up examinations. Antitumor therapy was not prescribed. **Conclusion.** In this case, no disease recurrence during a follow-up of 11 months, as well as persistent stabilization of the primary tumor with regression of extracranial foci for 6 months was observed. PDT, a treatment method that selectively and locally destroys tumor cells, appears to be safe and promising especially for patients with brain metastases.

Key words: cerebral metastasis, secondary brain damage, photodynamic therapy, fluorescence diagnostics, biospectroscopy, chemotherapy, lung cancer.

Фундаментальные исследования значительно расширили представление о механизмах метастазирования злокачественных опухолей в структуры центральной нервной системы (ЦНС), в настоящее время данный процесс рассматривается не как случайное, а как генетически запрограммированное событие [1–3]. Согласно статистическим данным последних лет, у 20 % пациентов со злокачественными опухолями регистрируется поражение

головного мозга [3, 4]. Результаты аутопсийных исследований демонстрируют более высокую частоту метастазирования в ЦНС у пациентов с различными новообразованиями (до 40 %) [4, 5].

Существующие опции лечения пациентов с онкологической патологией при IV стадии заболевания, особенно при вторичном поражении головного мозга, отличаются низкой эффективностью [4, 6]. Учитывая диссеминацию процесса, ведущим

методом лечения является противоопухолевая лекарственная терапия [6]. При церебральном метастатическом поражении эффективность данного подхода весьма ограничена, что объясняется не только существованием гематоэнцефалического барьера, но и формированием гемато-опухолевого барьера, молекулярно-генетическими отличительными особенностями вторичных очагов и иммуносупрессивным микроокружением [7–11]. Лучевая терапия является важной лечебной опцией у пациентов с метастатическим поражением головного мозга [6]. Тем не менее средняя однолетняя выживаемость даже при проведении специфического противоопухолевого лечения остается низкой и в среднем не превышает 20 % [3, 4].

Одним из основных методов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга является хирургическое удаление опухоли [6]. Внедрение методов интраоперационного контроля, таких как нейрофизиологический мониторинг с картированием функционально значимых зон, ультразвуковая и магнитно-резонансная навигация, не только позволяют максимально радикально удалить опухоль, но и уменьшить риск послеоперационного неврологического дефицита. Однако хирургическое лечение не снижает высокую вероятность местного рецидива или возникновения вторичного очага в другой области головного мозга. Таким образом, возникла острая необходимость поиска метода лечения, который будет не только избирательно разрушать опухолевые клетки, но и индуцировать системные противоопухолевые иммунные реакции, не оказывая токсического эффекта как на организм, так и на мозговое вещество.

В последнее десятилетие в клинической онкологии отмечается возрастающий интерес к фотодинамической терапии (ФДТ) [12–16], которая представляется органосохраняющим методом локального воздействия на опухолевые клетки, основанным на сочетанном использовании фотосенсибилизатора и лазерного излучения определенной длины волны. Особое место ФДТ заняла в нейроонкологии [16, 17]. В ряде крупных исследований применение ФДТ после удаления глиальных опухолей grade 3–4 продемонстрировало длительный локальный контроль [16–19].

При ФДТ ключевым фактором, определяющим ее длительность и эффективность, является контроль накопления фотосенсибилизатора в опухолевых клетках. Длительное время с этой целью применяется оценка интенсивности видимой флуоресценции, что представляется субъективным методом с низкой чувствительностью. Биоспектроскопический абсолютных показателей флуоресценции (индекс флуоресценции) позволила достоверно определять наличие опухолевых клеток с измененным метаболизмом [16].

Благодаря проведенным исследованиям установлено не только прямое цитотоксическое

действие ФДТ на опухолевые клетки, но и факт активации специфического иммунного ответа [12, 16, 20–22]. Уничтожение опухолевых клеток приводит к развитию острого воспаления и, как следствие, привлечению клеток иммунной системы, таким образом, инициируя системный противоопухолевый иммунный ответ. Учитывая существующее на данное время представление о механизмах действия и безопасности применения, ФДТ представляется уникальным и весьма перспективным методом лечения для пациентов с метастатическим поражением ЦНС и диссеминированным онкологическим процессом в целом.

Описание клинического случая

Большая 3., 49 лет, поступила 21.03.23 в нейрохирургическое отделение № 4 Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова.

Инициация заболевания произошла с верификации объемного образования правой височной доли, 08.02.22 по экстренным показаниям выполнено хирургическое вмешательство в объеме костнопластической трепанации черепа в правой височной области, удаления образования. В дальнейшем пациентка наблюдалась у онколога по месту жительства, при обследовании диагностирован центральный плоскоклеточный рак нижнедолевого бронха справа с переходом на среднедолевой бронх с вовлечением сегментарной легочной артерии сT1bN2M1 IV ст. В мае 2022 г. проведен курс лучевой терапии на область удаленного метастаза СОД 27 Гр, а также химиотерапия по схеме ТС (карбоплатин АUC5–6 + паклитаксел) 6 циклов с июля по декабрь 2022 г. Описываемое прогрессирование заболевания выявлено в марте 2023 г. в виде локального рецидива метастаза в правой височной доле (рис. 1).

24.03.23 в плановом порядке проведено удаление образования задних отделов правой височной доли и ФДТ на ложе удаленной опухоли с применением флуоресцентной диагностики и биоспектроскопическим контролем. За 6 ч до операции пациентка перорально приняла раствор фотосенсибилизатора (препарат 5-аминолевулиновой кислоты) в дозировке 20 мг/кг. Для интраоперационной визуальной (качественной) оценки интенсивности флуоресценции опухоли использовался источник синего света с длиной волны 400 нм (стационарный флуоресцентный модуль на операционном микроскопе Leica, Германия). Помимо качественной оценки интенсивности флуоресценции осуществлялась количественная ее оценка (расчет индекса флуоресценции) с помощью биоспектроскопического исследования на лазерной электронно-спектральной установке ЛЭСА-01-Биоспект (Биоспект, Россия) с использованием волоконно-оптического зонда и программного обеспечения Uno. Индекс флуоресценции (ИФ) тканей вычислялся как отношение

интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора к интенсивности отраженного лазерного сигнала и выражался в условных единицах (УЕ). Центральная зона патологической ткани характеризовалась отсутствием видимой флуоресценции и низким ИФ по данным спектроскопии (2 УЕ), макроскопически данная область была представлена некрозом. После удаления новообразования в ложе выявлено яркое розовое свечение фотосенсибилизатора с повышением ИФ (рис. 2).

Учитывая регистрацию флуоресценции, что подразумевает под собой наличие метаболически

измененных клеток, принято решение о проведении ФДТ на ложе удаленной опухоли с использованием лазерной установки ЛФТ-02-Биоспект (Биоспект, Россия) мощностью 2 Вт и длиной волны излучения 635 нм с моноволоконным гибким световодом с цилиндрическим концевым излучателем. Площадь облучаемого ложа составила 25 см², для достижения терапевтического эффекта потребовалось 2 сеанса ФДТ по 2 и 3 мин соответственно с перерывом 3 мин для выполнения спектроскопических измерений, плотность мощности 80 мВ/см², итоговая световая доза при суммарном времени

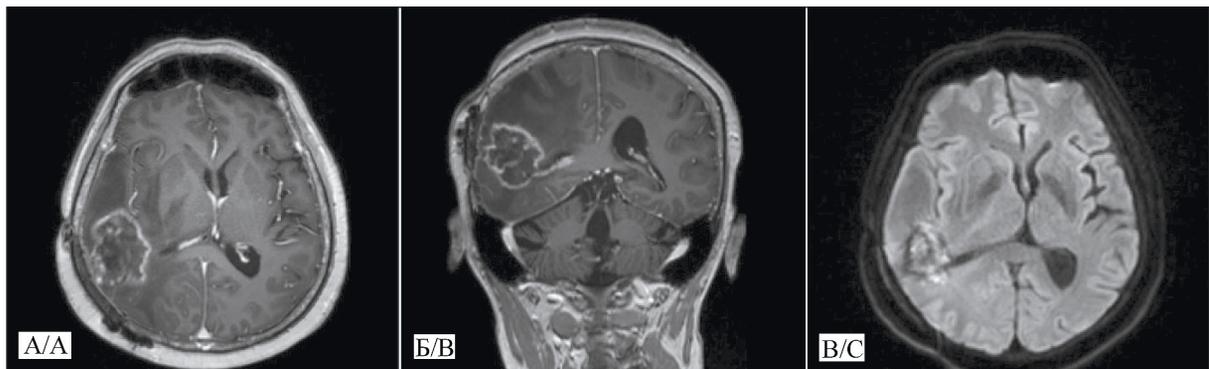


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением (22.03.23): А – аксиальная проекция, постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1 ВИ; Б – коронарная проекция, постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1 ВИ; В – сагиттальная проекция в режиме DWI. Патологическое кистозно-солидное образование в задних отделах правой височной доли, размерами 37×28×30 мм, интенсивно накапливающее контрастное вещество, сопровождающееся выраженным перифокальным отеком и смещением срединных структур до 10 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement (22.03.23). А – axial projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1 VI, В – coronary projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1 VI, С – sagittal projection in DWI mode. Pathological cystic solid lesion in the posterior parts of the right temporal lobe, measuring 37×28×30 mm, intensively accumulating contrast agent, accompanied by pronounced perifocal edema and displacement of median structures up to 10 mm. Note: created by the authors

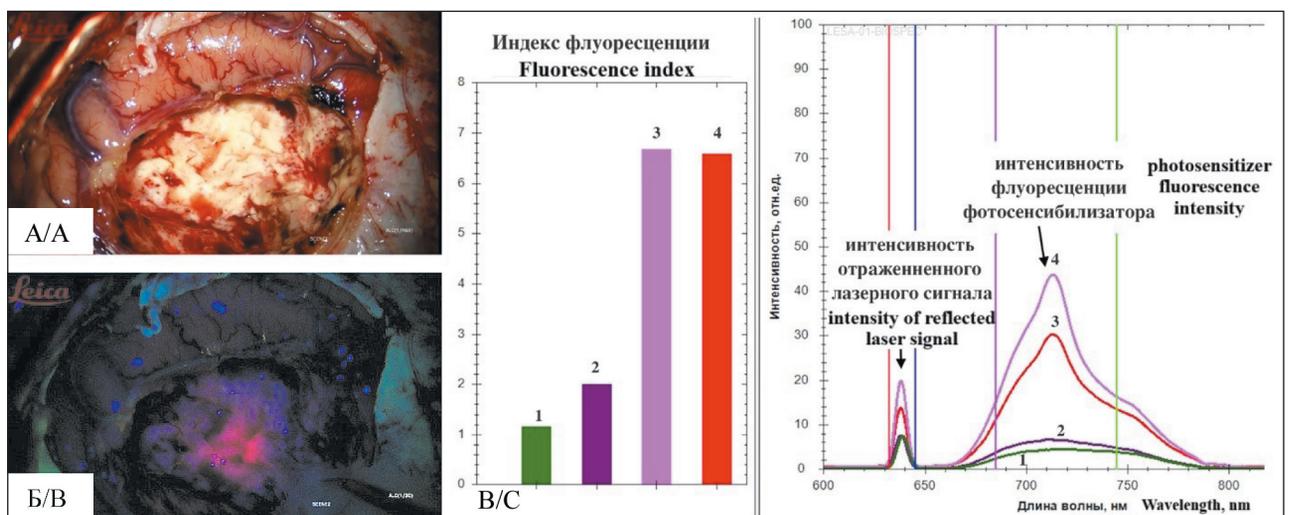


Рис. 2. А – интраоперационная фотография ложа удаленного новообразования в белом свете; Б – интраоперационная визуализация ярко-розовой флуоресценции стенок ложа удаленного новообразования до ФДТ в синем свете (400 нм); В – данные биоспектроскопического исследования до ФДТ: 1 – ИФ интактной коры головного мозга составил 1 УЕ.; 2 – ИФ центральной зоны патологического новообразования – 2 УЕ.; 3 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона (дно ложа) – 6,8 УЕ.; 4 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона (стенки ложа) – 6,7 УЕ. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. А – intraoperative photograph of the bed of the removed tumor in white light; В – intraoperative visualization of the bright pink fluorescence of the walls of the bed of the removed tumor before PDT in blue light (400 nm). В – data of the biospectroscopic examination before PDT: 1 – IF of the intact cerebral cortex was 1 Cu.E.; 2 – IF of the central zone of pathological neoplasm – 2 Cu.E.; 3 – IF of the bed of the removed tumor/perifocal zone (bottom of the bed) – 6.8 Cu.E.; 4 – IF of the bed of the removed tumor/perifocal zone (the walls of the bed) – 6.7 Cu. Note: created by the authors

ФДТ 5 мин составила 24 Дж/см². Терапия завершилась при достижении фотодеградации молекул фотосенсибилизатора (эффект фотобликинга) и снижении индекса флуоресценции до значений, близких к нормальным тканям, – 1 UE (рис. 3).

Исследован биопсийный материал фрагментов опухоли до проведения ФДТ и перифокальной зоны после проведения ФДТ (рис. 4, 5). Материал

фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезвоживали стандартным способом и заливали в парафин. Изучались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических (ИГХ) реакций с антителами к пан-цитokerатину, CD68 и маркеру пролиферативной активности Ki67 (антитела фирмы Dako (Дания), система

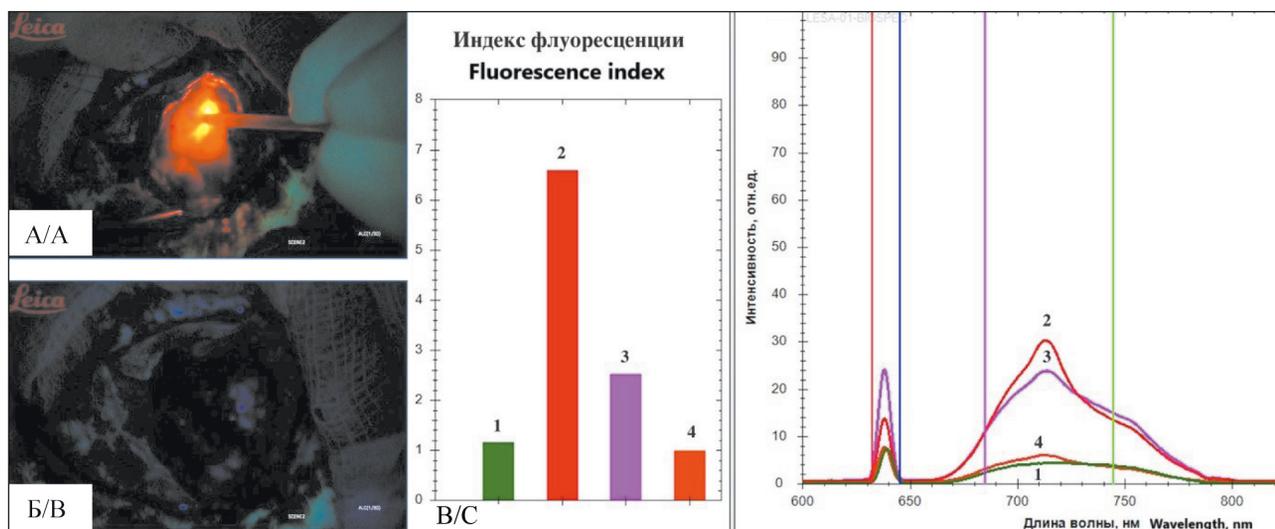


Рис. 3. А – интраоперационная фотография проведения ФДТ на ложе удаленного новообразования с использованием световода с цилиндрическим концевым излучателем; Б – интраоперационная визуализация эффекта фотобликинга (отсутствие видимой флуоресценции) в синем свете после завершения ФДТ; В – данные биоспектроскопического исследования во время ФДТ: 1 – ИФ интактной коры головного мозга – 1 UE; 2 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона до начала 1-го сеанса ФДТ – 6,7 UE.; 3 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона после 1-го сеанса ФДТ – 2,6 UE; 4 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона после 2-го сеанса ФДТ – 1 UE.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. A – intraoperative photo of PDT of the bed of a removed tumor using a light guide with a cylindrical end emitter; B – intraoperative visualization of the photobleaching effect (absence of visible fluorescence) in blue light after completion of PDT. B – data from a biospectroscopic examination during PDT: 1 – IF of the intact cerebral cortex – 1 UE; 2 – IF the bed of the removed tumor/perifocal zone before the start of the 1st PDT session – 6.7 CU.; 3 – IF the bed of the removed tumor/perifocal zone after the 1st PDT session – 2.6 CU.; 4 – IF the bed of the removed tumor/perifocal zone after the 2nd session of PDT – 1 UE. Note: created by the authors

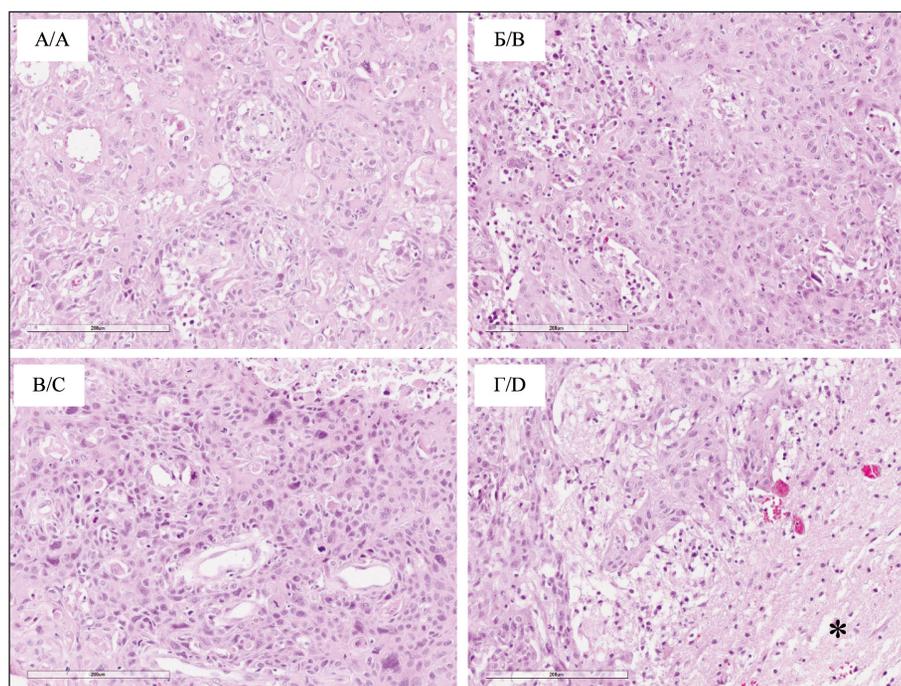


Рис. 4. Микрофото. Гистологическое исследование опухоли до ФДТ, окраска гематоксилином и эозином, ×200: А–В – метастаз плоскоклеточного рака; Г – граница опухоли с тканью мозга (*). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Histological examination of tumor specimen before PDT. Staining with hematoxylin and eosin, ×200. A–C – Metastases of squamous cell carcinoma; D is the border of the tumor with brain tissue (*).

Note: created by the authors

визуализации EnVision). Гистологический анализ и микрофотографирование проводились с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 с использованием менеджера изображений AperioImageScope (Leica Microsystems, США).

По результатам гистологического исследования материала фрагментов опухоли выявлен метастаз плоскоклеточного рака (рис. 4), представленный

пластами и гнездами полиморфных эпителиальных клеток. Опухолевые клетки округло-овальной формы, с крупными ядрами; хроматин в ядрах зернистый, также визуализируются крупные эозинофильные ядрышки. Умеренно выраженный клеточно-ядерный полиморфизм с наличием дву- и многоядерных клеток. Обнаруживаются многочисленные фигуры митозов, в том числе атипических, очаги некрозов.

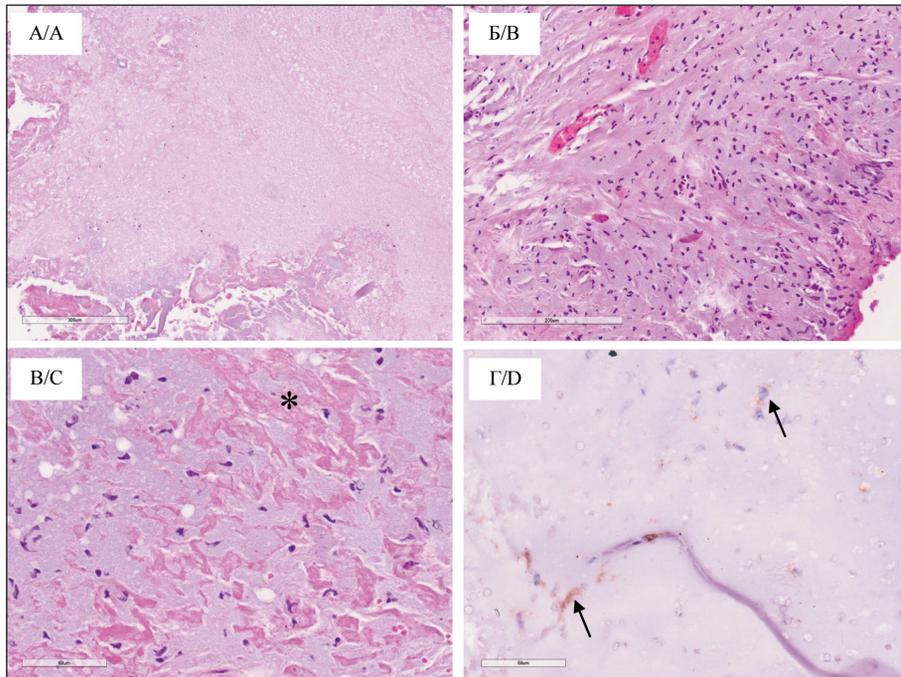


Рис. 5. Микрофото. Гистологическое исследование перифокальной зоны после ФДТ: А – поля ишемического некроза с явлениями организации, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – гистиоцитарная инфильтрация по краю единичных фрагментов ткани, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В – гистиоцитарная инфильтрация и явления коллагенизации некротических масс, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Г – иммуногистохимическая реакция с маркером CD68, окрашивание части гистиоцитарных клеток (указано стрелкой). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Histological examination of the perifocal zone sample after PDT: A – fields of ischemic necrosis, staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$; B – histiocytic infiltration along the margin of single tissue fragments, staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$; B – histiocytic infiltration and the phenomena of collagenization of necrotic masses, staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$; G – immunohistochemical reaction with CD68 marker, staining of part of histiocytic cells (indicated by arrow). Note: created by the authors

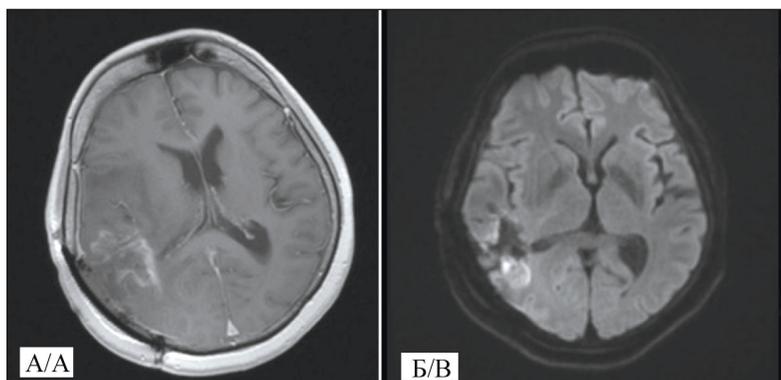


Рис. 6. МРТ головного мозга с контрастным усилением (28.03.23): А – аксиальная проекция, постконтрастный T1 В1; Б – аксиальная проекция в режиме DWI. Отмечается накопление контраста вдоль стенок постоперационной полости.

По периферии ложа удаленной опухоли наблюдается снижение коэффициента диффузии на толщину 1–2 мм. Смещение срединных структур до 4 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. MRI of the brain with contrast enhancement (28.03.23): A – axial projection, post-contrast T1 VI; B – axial projection in DWI mode. There is an accumulation of contrast along the walls of the postoperative cavity. Along the periphery of the bed of the removed tumor, a decrease in the diffusion coefficient by a thickness of 1–2 mm is observed. The displacement of the median structures is up to 4 mm. Note: created by the authors

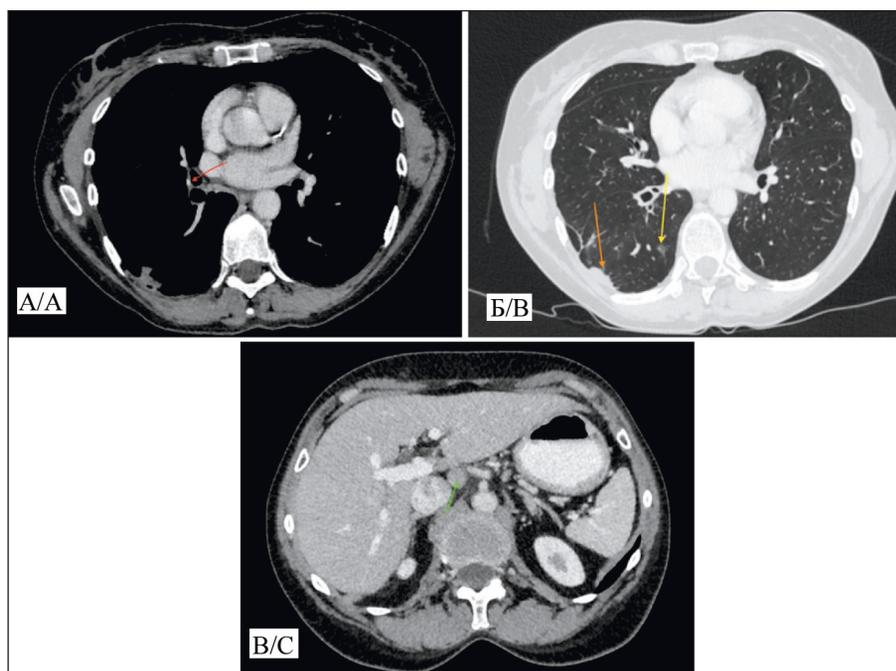


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости в аксиальной проекции (29.06.23): А – в корне правого легкого визуализируется обызвествленное образование, размерами 6×3 мм (отмечено красной стрелкой); Б – в субплевральных отделах нижней доли левого легкого определяется зона консолидации легочной ткани, размерами 25×14 мм (отмечено оранжевой стрелкой); в S6, S8, S9 правого легкого на фоне тязисто измененной легочной паренхимы визуализируются солидные и суб-солидные очаги, размерами от 2 до 9 мм (отмечено желтой стрелкой); в S6 и S8 правого легкого визуализируются единичные кальцинированные очаги, диаметром до 4 мм. Пройодимость трахео-бронхиального дерева не нарушена. Лимфатические узлы средостения, подмышечных и надключичных областей не увеличены; В – сохраняется увеличенный лимфатический узел группы печеночной артерии (отмечено зеленой стрелкой). По сравнению с исследованием в январе 2023 г. – без значимой динамики. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. MSCT of the chest and abdominal organs in an axial section (29.06.23). A – calcified lesion measuring 6×3 mm is visualized in the root of the right lung, (marked with a red arrow). B – in the subpleural sections of the lower lobe of the left lung, a zone of consolidation of lung tissue with dimensions of 25×14mm is determined (marked with an orange arrow); in S6, S8, S9 of the right lung, solid and sub-solid foci ranging in size from 2 to 9 mm are visualized against the background of severely altered pulmonary parenchyma (marked with a yellow arrow). Single calcified foci with a diameter of up to 4mm are visualized in S6 and S8 of the right lung. The course and patency of the trachea and bronchi are not impaired. The lymph nodes of the mediastinum, axillary and supraclavicular regions are not enlarged. C – the enlarged lymph node of the hepatic artery group remains (marked with a green arrow). According to medical records, compared with the study in January 2023, there were no significant changes. Note: created by the authors

По результатам гистологического исследования перифокальной зоны после проведения ФДТ: 98 % материала представлено полями ишемического некроза с явлениями организации (рис. 5), 2 % – перифокальной зоной в виде белого вещества головного мозга. По краю единичных фрагментов выявлена гистиоцитарно-макрофагальная инфильтрация (рис. 5 Б–В). Опухолевые клетки в объеме исследованного материала отсутствуют. При проведении иммуногистохимического исследования экспрессия пан-цитокератина не обнаружена, пролиферативная активность по Ki67 отсутствует, клетки лимфоидного ряда экспрессировали маркер CD68.

28.03.23 выполнено контрольное МРТ головного мозга (рис. 6)

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана в компенсированном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства. Противоопухолевое лечение не проводилось.

Первые контрольные исследования органов грудной клетки и брюшной полости после повтор-

ного хирургического лечения выполнены в июне 2023 г. (рис. 7). Также в июне 2023 г. выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 8). Пациентка продолжила наблюдаться у онколога по месту жительства. Противоопухолевое лечение не проводилось.

В октябре 2023 г. больной планово выполнено очередное обследование – МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 9) и МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 10). Из-за незначительных размеров впервые выявленное образование (по данным МСКТ органов грудной клетки от 06.10.23) в S10 взято под динамическое наблюдение без проведения противоопухолевого лечения. Очередное плановое обследование, в объеме МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости, было выполнено 04.04.24 (рис. 11). Пациентка продолжила наблюдение у районного онколога. Специфическое противоопухолевое лечение не назначено.

Анализируя данное клиническое наблюдение, необходимо отметить, что даже при макроскопи-

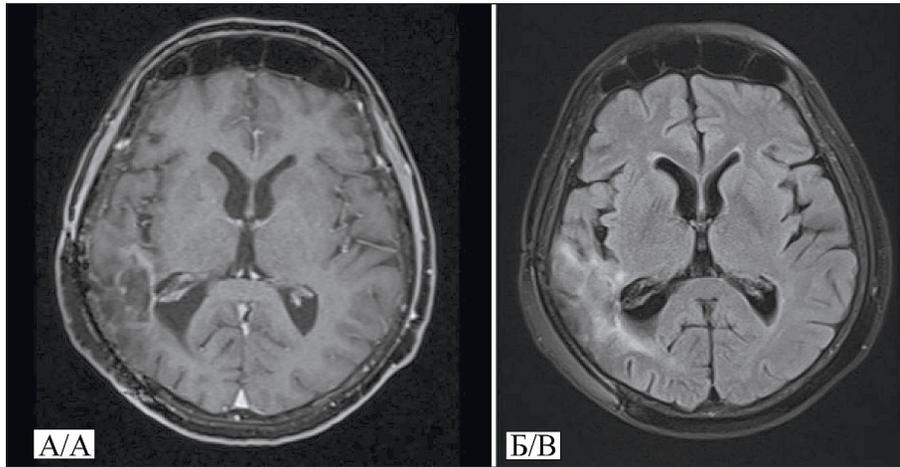


Рис. 8. МРТ головного мозга с контрастным усилением (08.06.23):

А – аксиальная проекция постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1 ВИ; Б – аксиальная проекция в режиме FLAIR. Сохраняется накопление контрастного вещества вдоль стенок послеоперационной полости с уменьшением его интенсивности и снижением степени перифокального отека. Признаков прогрессирования заболевания нет. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. MRI of the brain with contrast enhancement (08.06.23). A – axial projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1 VI, B – axial projection in FLAIR mode. There is an accumulation of contrast agent along the walls of the postoperative cavity with a decrease in its intensity and a decrease in the degree of perifocal edema. There are no signs of disease progression. Note: created by the authors

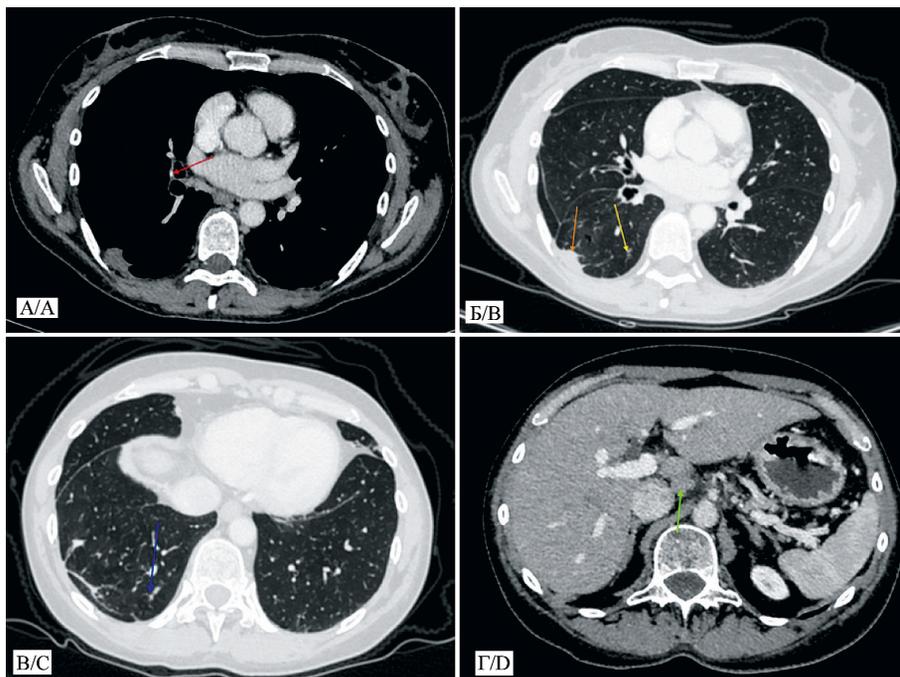


Рис. 9. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости в аксиальной проекции (06.10.23): А – в корне правого легкого сохраняется обызвествленное образование, прежними размерами 5×4 мм (отмечено красной стрелкой); Б – в субплевральных отделах нижней доли левого легкого сохраняется зона консолидации легочной ткани прежними размерами (25×14 мм) (отмечено оранжевой стрелкой); В и С – в нижней доле правого легкого отмечается уменьшение в размерах очага в S8 до 6 мм (ранее 9,5 мм), полный регресс очага в S6 (ранее до 9 мм), некоторое уменьшение очага в латеральных отделах S6 до 8×3 мм (ранее 10×4 мм) (отмечено желтой стрелкой). Определяется появление нового очага в S10 правого легкого, диаметром до 4 мм (отмечено синей стрелкой); Г – сохраняется лимфатический узел вдоль общей печеночной артерии (отмечено зеленой стрелкой).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 9. MSCT of the chest and abdominal organs in an axial section (06.10.23). A – calcified lesion in the root of the right lung with the same dimensions of 5×4 mm (marked with a red arrow). B – in the subpleural sections of the lower lobe of the left lung, the zone of consolidation of lung tissue remains at the same size (25×14 mm) (marked with an orange arrow). B and C – in the lower lobe of the right lung, there is a decrease in the size of the focus in the S8 to 6 mm (previously 9.5 mm), a complete regression of the focus in the S6 (previously to 9 mm), a slight decrease in the focus in the lateral sections of S6 to 8×3 mm (previously 10×4 mm) (marked with a yellow arrow). The appearance of a new lesion in S10 of the right lung with a diameter of up to 4 mm is determined (marked with a blue arrow). D – the lymph node remains along the common hepatic artery (marked with a green arrow). Note: created by the authors

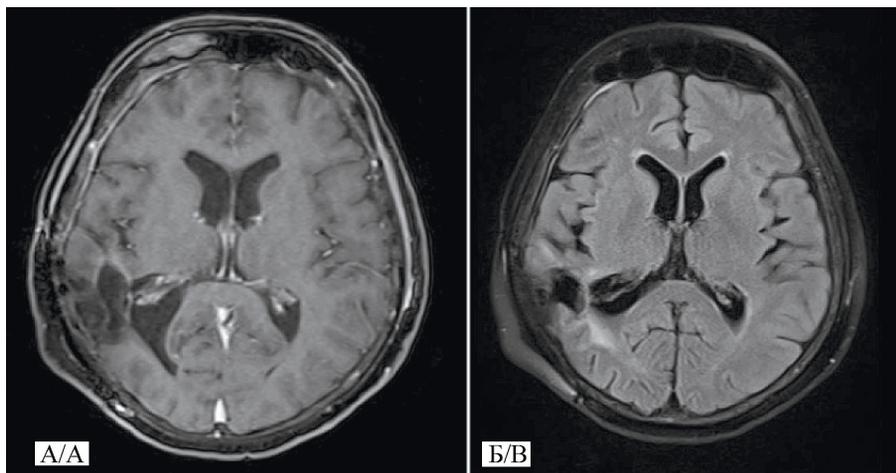


Рис. 10. МРТ головного мозга с контрастным усилением (14.10.23): А – аксиальная проекция, постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1, ВИ; Б – аксиальная проекция в режиме FLAIR. Определяются кистозно-глиозные изменения в зоне удаленной опухоли. Данных за прогрессирование опухоли нет. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 10. MRI of the brain with contrast enhancement (14.10.23). A – axial projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1, VI, B – axial projection in FLAIR mode. Cystic-gliotic changes in the area of the removed tumor are determined. There is no data for the progression of the disease. Note: created by the authors

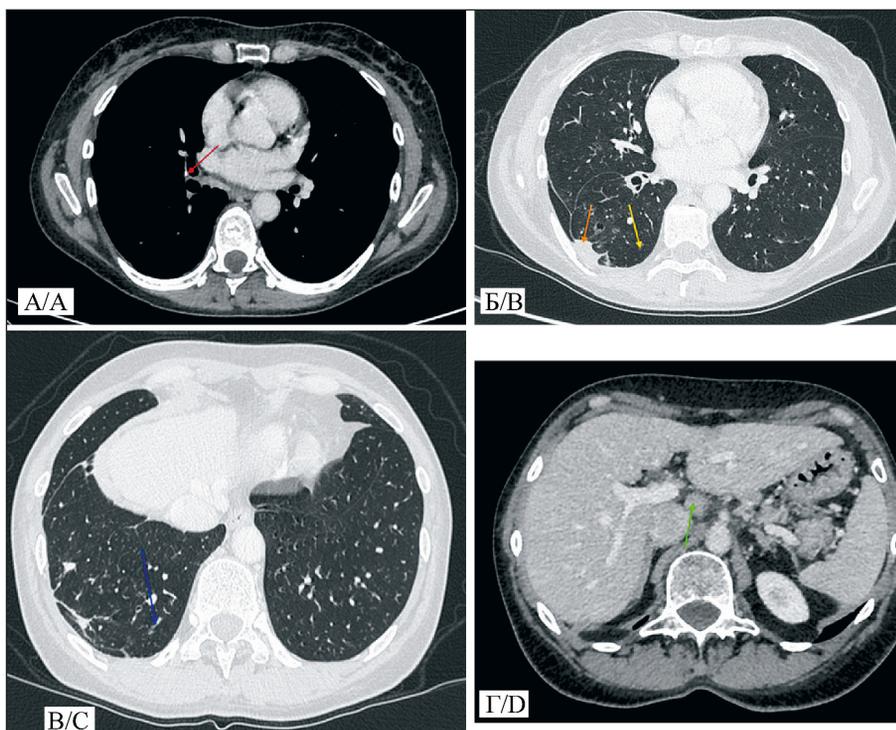


Рис. 11. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости (04.04.24): А–В – МСКТ органов грудной клетки; Г – МСКТ органов брюшной полости. Ранее выявляемые солидные очаги в нижних отделах легких по сравнению с МСКТ от 06.10.23 стабильные, однако их структура трансформировалась из солидной в субсолидную, в остальном без динамики. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 11. MSCT of the chest and abdominal organs 04.04.2024. A–C – MSCT of the chest organs. G – MSCT of abdominal organs. Previously detected solid foci in the lower lung compared with MSCT from 06.10.2023 are stable, but their structure has transformed from solid to subsolid, otherwise without dynamics. Note: created by the authors

чески радикальном удалении метастатического очага опухолевые клетки могут сохраняться в перифокальной зоне. В представленном случае после резекции рецидива метастаза проведение как качественной, так и количественной оценки накопления фотосенсибилизатора подтвердило наличие опухолевых клеток, в связи с чем прове-

дена интраоперационная ФДТ на ложе удаленной опухоли. Сравнительный анализ метаболических изменений до и после ФДТ (эффект фотобликинга) с использованием биоспектроскопии позволил достоверно убедиться в эффективности терапии. Это подтвердилось при гистологическом исследовании биопсийного материала перифокальной зоны

(рис. 5). После ФДТ регистрировался длительный локальный контроль в виде отсутствия рецидива метастаза на протяжении более чем 11 мес.

Обсуждение

Метастатическое церебральное поражение является крайне актуальной проблемой в онкологии. За последнее время отмечается увеличение частоты выявления церебральных метастазов, а существующие подходы к терапии не позволяют достигнуть желаемого результата [3, 4], что диктует острую необходимость поиска альтернативных и эффективных методов лечения.

Фотодинамические реакции были открыты более века назад студентом-медиком Оскаром Раабом [23]. Однако активное клиническое применение данной лечебной опции началось только с 1970-х гг., и в настоящее время ФДТ является перспективным и быстро развивающимся методом лечения различных заболеваний, в том числе онкологических. Высокая эффективность данного метода лечению уже продемонстрирована при опухолях кожи, злокачественных новообразованиях шейки матки, полости рта, предстательной железы [13–15, 23]. ФДТ одобрена для пациентов с раком легкого, для паллиативного лечения больных с раком пищевода [15, 23]. Сегодня ФДТ является важным инструментом в лечении опухолей ЦНС [16, 17]. Учитывая диффузный рост опухолей, нередкое их распространение в функционально значимые зоны (что затрудняет радикальное удаление опухоли), выраженную молекулярно-генетическую

гетерогенность, ограничивающую эффективность химиотерапии, ФДТ стала особенно актуальным подходом в лечении, а флуоресценция – результативным методом диагностики для пациентов с астроцитомами [18, 19]. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность данной терапии и для пациентов с метастатическим поражением головного мозга [17, 24]. Во-первых, применение ФДТ и флуоресцентной диагностики увеличивает радикальность удаления опухоли, что является важным прогностическим фактором для пациентов с вторичным поражением головного мозга. Во-вторых, доказано, что медиана выживаемости пациентов достоверно выше при проведении данного вида лечения [17].

Принцип ФДТ прост, но обладает распространенными и разнонаправленными механизмами действия. ФДТ включает три важных компонента: фотосенсибилизатор, свет определенной волны и молекулярный кислород [16]. Избирательно накапливаясь в опухолевых клетках, фотосенсибилизатор под действием внешнего лазерного излучения стимулирует формирование активных форм кислорода и фотохимическое окисление липидов клеточных мембран опухоли, что вызывает некроз и/или апоптоз опухолевых клеток. Учитывая воздействие на клеточном уровне, важным является сопровождение диагностической методикой оценки эффективности ФДТ. Уже длительное время для определения наличия «живых» опухолевых клеток применяется флуоресцентная диагностика, основанная на субъективном ана-

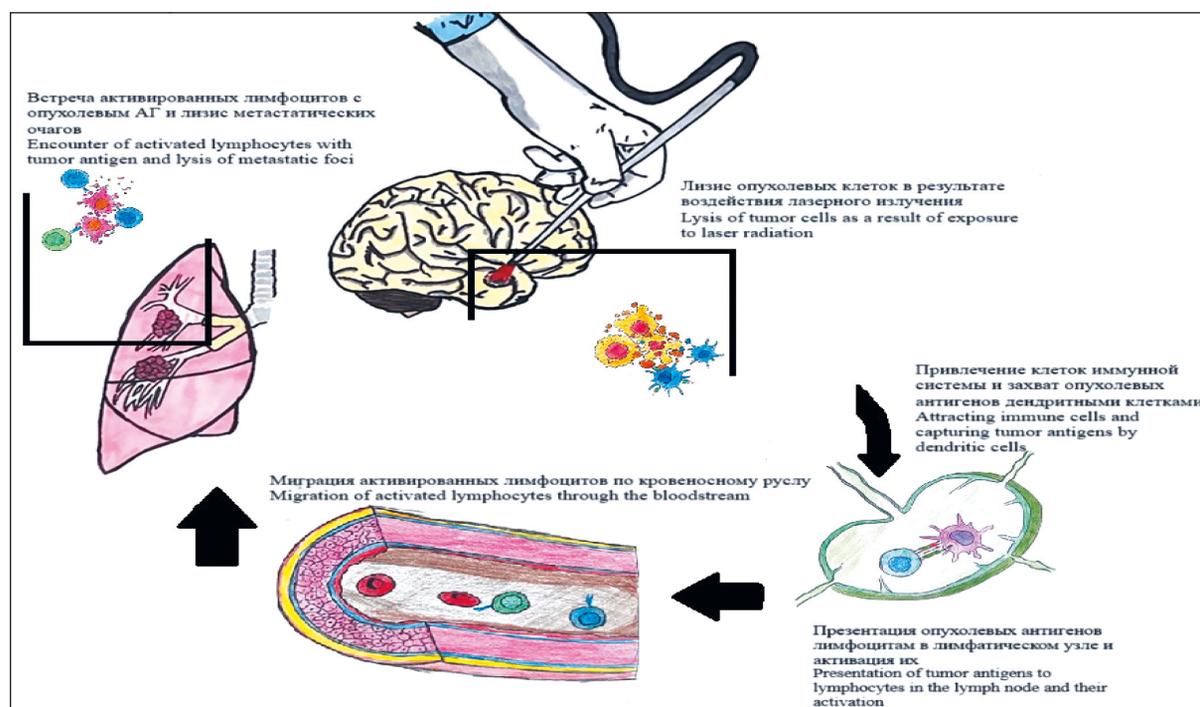


Рис. 12. Реализация адаптивного системного иммунного ответа при проведении ФДТ на очаг в головном мозге. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 12. The implementation of an adaptive immune system response during PDT of the brain tumor. Note: created by the authors

лизе, что делает ее недостаточно достоверной [16, 18]. В нашем клиническом случае для оценки достижения терапевтического эффекта ФДТ проводилась флуоресцентная диагностика с биоспектроскопическим контролем. После первого сеанса ФДТ индекс флуоресценции значительно снизился, а проведение второго сеанса позволило достичь контрольных показателей интактной, нормальной коры головного мозга по данным спектроскопии.

Фотодинамическая терапия действует и на опухолевый эндотелий, приводя к дезорганизации клеточных мембран и ферментативных систем, тем самым разрушая сосудистые стенки, нарушая кровоснабжение и питание новообразований, инициируя воспаление с экспрессией интерлейкинов и цитокинов, что служит пусковым фактором развития иммунных реакций [12, 21, 22, 25]. Привлеченные дендритные клетки захватывают опухолевые антигены и мигрируют в лимфатические узлы, где происходит активация наивных лимфоцитов и дифференцировка их в CD4+Т-хелперы, CD8+Т-цитотоксические клетки и Т-клетки памяти. Активированные лимфоциты покидают лимфатические узлы и мигрируют по организму в поисках представленных им антигенов, «встреча» с которыми приводит к лизису опухолевых клеток. Таким образом, реализуется адаптивный иммунный ответ (рис. 12). Весьма логичным является предположение, что активированные лимфоциты способны воздействовать и на отдаленные опухолевые очаги, не подвергшиеся ФДТ. Подтверждение данному феномену есть в ряде научных публикаций [12, 20–22]

В представленном клиническом случае после ФДТ на ложе удаленной опухоли регистрировался

длительный локальный контроль в виде отсутствия рецидива церебрального поражения, а также уменьшение размеров очагов в легких. Действие противоопухолевого лечения исключено, так как пациентка закончила данную системную терапию за 4 мес до проведения ФДТ и не получала после. Следует отметить, что основным диагнозом в представленном клиническом наблюдении является плоскоклеточный рак легкого. По данным литературы, прогноз для больных с данной онкологической патологией при вторичном поражении ЦНС крайне неблагоприятный, и общая выживаемость редко превышает 7 мес, даже при новейших методах лечения [26]. Период наблюдения за данной пациенткой составил более 11 мес. Необходимо подчеркнуть, что плоскоклеточный рак легкого представляется «иммунологически теплой» опухолью, для которой характерна слабая резистентность к активированной иммунной системе [3, 25]. Таким образом, опираясь на фундаментальные и клинические исследования [12, 20, 21, 23, 25], учитывая длительный безрецидивный период с регрессированием экстракраниальных очагов, в данном клиническом случае можно выдвинуть предположение о способности ФДТ активировать специфический иммунный ответ организма. Несомненно, для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности ФДТ при различной онкологической патологии, различных стадиях опухолевого процесса, особенностях клинических параметров пациентов и др. В целом, уже сегодня ФДТ можно отнести к перспективным и актуальным методам лечения рака, особенно при диссеминированном процессе, в частности при церебральном метастатическом поражении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Obenauf A.C., Massagué J. Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis. *Trends Cancer*. 2015; 1(1): 76–91. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.009.
2. Budczies J., von Winterfeld M., Klauschen F., Bockmayr M., Lenzner J.K., Denkert C., Wolf T., Warth A., Dietel M., Anagnostopoulos I., Weichert W., Witschiesberger D., Stenzinger A. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget*. 2015; 6(1): 570–83. doi: 10.18632/oncotarget.2677.
3. Скляр С.С., Сафаров Б.И., Трашков А.П., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Кушнирова В.С., Кузанов К.К., Нецаева А.С., Олюшин В.Е., Самочерных К.А., Васильев А.Г., Васильева А.В. Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг. *Педиатр*. 2023; 14(6): 59–69. [Sklyar S.S., Safarov B.I., Trashkov A.P., Zorina E.Yu., Konova A.M., Kushnirova V.S., Kuzanov K.K., Nechaeva A.S., Olyushin V.E., Samochnykh K.A., Vasiliev A.G., Vasilyeva A.V. Mechanisms of metastasis of solid tumors to the brain. *Pediatrician*. 2023; 14(6): 59–69. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED626396. EDN: NOYQKT.
4. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C., Soffiotti R., Ahluwalia M.S., Nayak L., Peters S., Arvold N.D., Harsh G.R., Steeg P.S., Chang S.D. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y.
5. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983; 52(12): 2349–54. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::aid-cnrc2820521231>3.0.co;2-b.
6. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л., Пронин А.И., Смолин А.В. Метастатическое поражение центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024;

- 14(3s2): 212–20. [Naskhletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Zaitsev A.M., Kobayakov G.L., Pronin A.I., Smolin A.V. Metastatic lesions of the central nervous system. RUSSCO practical recommendations, part 1.1. Malignant tumors. 2024; 14(3s2): 212–20. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-11. EDN: OQLMCU.
7. Dinglin X.X., Huang Y., Liu H., Zeng Y.D., Hou X., Chen L.K. Pemterex and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Neurooncol*. 2013; 112(3): 461–66. doi: 10.1007/s11060-013-1079-5.
8. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W., Ou S.I., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zeaiter A., Mitry E., Golding S., Balas B., Noe J., Morcos P.N., Mok T.; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 829–38. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
9. Bachelot T., Romieu G., Campone M., Diéras V., Cropet C., Dalenc F., Jimenez M., Le Rhun E., Pierga J.Y., Gonçalves A., Leheurteur M., Domont J., Gutierrez M., Curé H., Ferrero J.M., Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(1): 64–71. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
10. Freedman R.A., Gelman R.S., Anders C.K., Melisko M.E., Parsons H.A., Cropp A.M., Silvestri K., Cotter C.M., Compositeschi K.P., Marte J.M., Connolly R.M., Moy B., Van Poznak C.H., Blackwell K.L., Puhalla S.L., Jankowitz R.C., Smith K.L., Ibrahim N., Moynihan T.J., O'Sullivan C.C., Nangia J., Niravath P., Tung N., Pohlmann P.R., Burns R., Rimawi M.F., Krop I.E., Wolff A.C., Winer E.P., Lin N.U.; Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 022: A Phase II Trial of

Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2019; 37(13): 1081–89. doi: 10.1200/JCO.18.01511.

11. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Конева А.Л., Копалева М.Ю., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Воинов Н.Е., Васильев А.Г. Гематоэнцефалический барьер: особенности измененной структурно-функциональной организации у больных с глиобластомой. *Педиатр.* 2022; 13(5): 99–108. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., Konevega A.L., Kopaeva M.Yu., Cherepov A.B., Tsygan N.V., Safarov B.I., Voinov N.E., Vasiliev A.G. Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma. *Pediatrician.* 2022; 13(5): 99–108. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED13599-108. EDN: OIIFLS.

12. Анохин Ю.Н., Абакушина Е.В. Опухольеспецифический иммунный ответ после фотодинамической терапии. *Медицинская иммунология.* 2016; 18(5): 405–16. [Anokhin Yu.N., Abakushina E.V. Tumor-specific immune response after photodynamic therapy. *Medical immunology.* 2016; 18(5): 405–16. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-405-416. EDN: WLXDMD.

13. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища. *Biomedical Photonics.* 2020; 9(4): 31–39. [Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina. *Biomedical Photonics.* 2020; 9(4): 31–39. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39. EDN: LYSKKC.

14. Ji B., Wei M., Yang B. Recent advances in nanomedicines for photodynamic therapy (PDT)-driven cancer immunotherapy. *Theranostics.* 2022; 12(1): 434–58. doi: 10.7150/tno.67300.

15. Ikeda N., Usuda J., Maehara S. Photodynamic therapy for central-type early-stage lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 68(7): 679–83. doi: 10.1007/s11748-019-01240-1.

16. Олюшин В.Е., Кужанов К.К., Нечаева А.С., Скляр С.С., Вершинин А.Э., Диконенко М.В., Голикова А.С., Мансуров А.С., Сафаров Б.И., Рында А.Ю., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. *Biomedical Photonics.* 2023; 12(3): 25–35. [Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., Sklyar S.S., Vershinin A.E., Dekonenko M.V., Golikova A.S., Mansurov A.S., Safarov B.I., Rynda A.Yu., Papayan G.V. Photodynamic therapy in neuro-oncology. *Biomedical Photonics.* 2023; 12(3): 25–35. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35. EDN: LENXOF.

17. Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А., Семак И.А., Протопович Е.Л., Чиж А.Г., Татур А.А., Фоменков И.С., Ступак Д.С. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга. *Biomedical Photonics.* 2018; 7(2): 37–49. [Tserkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., Semak I.A., Protopovich E.L., Chizh A.G., Tatur A.A., Fomenkov I.S., Stupak D.S. The role of photodynamic therapy in the treatment

of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors. *Biomedical Photonics.* 2018; 7(2): 37–49. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49. EDN: YSNNBR.

18. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Улитин А.Ю., Папаян Г.В. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2023; 87(1): 25–34. [Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Ulitin A.Yu., Papayan G.V. Application of intraoperative photodynamic therapy in the structure of complex treatment of malignant gliomas. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko.* 2023; 87(1): 25–34. (in Russian)]. doi: 10.17116/neiro20238701125. EDN: ZTSNFF.

19. Schipmann S., Muther M., Stögbauer L., Zimmer S., Brokinkel B., Holling M., Grauer O., Suero Molina E., Warneke N., Stummer W. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J Neurosurg.* 2020; 134(2): 426–36. doi: 10.3171/2019.11.JNS192443.

20. Thong P.S., Ong K.W., Goh N.S., Kho K.W., Manivasager V., Bhuvanavari R., Olivo M., Soo K.C. Photodynamic-therapy-activated immune response against distant untreated tumours in recurrent angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2007; 8(10): 950–2. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70318-2.

21. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21(2): 123–36. doi: 10.2174/1871520620666200318101037.

22. Jung A.C., Moinard-Butot F., Thibaudeau C., Gasser G., Gaiddon C. Antitumor Immune Response Triggered by Metal-Based Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Where Are We? *Pharmaceutics.* 2021; 13(11): 1788. doi: 10.3390/pharmaceutics13111788.

23. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(5): 380–7. doi: 10.1038/nrc1071.

24. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потанова Е.А., Курсанова О.Н. Лечение метастатического поражения головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 8–14. [Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Potanova E.A., Kirsanova O.N. Treatment of metastatic brain lesion. *Research'n practical medicine journal.* 2015; 2(2): 8–14. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14. EDN: TXKPWF.

25. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Сафаров Б.И., Васильев А.Г. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр.* 2022; 13(2): 49–60. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., Safarov B.I., Vasiliev A.G. Immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician.* 2022; 13(2): 49–60. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED13249-60. EDN: ECUURM.

26. Wang B., Guo H., Xu H., Yu H., Chen Y., Zhao G. Research Progress and Challenges in the Treatment of Central Nervous System Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells.* 2021; 10(10): 2620. doi: 10.3390/cells10102620.

Поступила/Received 18.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2024

Принята к публикации/Accepted 19.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скляр Софья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, нейрохирург, онколог, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4679-3548. Researcher ID (WOS): AIF-1772-2022. ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Ситовская Дарья Александровна, патологоанатом, научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3090-4740. Researcher ID (WOS): V-7015-2017. ORCID: 0000-0001-9721-3827.

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета здравоохранения СПб, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7709-9500. ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Себелев Константин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1972-3545. ORCID: 0000-0003-0076-7807.

Андреев Евгений Валерьевич, рентгенолог, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; рентгенолог, СПб ГБУЗ

«Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9199-2917. ORCID: 0000-0003-3495-9036.

Нечаева Анастасия Сергеевна, нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2935-0745. ORCID: 0000-0001-9898-5925.

Зорина Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, онколог высшей квалификационной категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3132-7676. Researcher ID (WOS): KRQ-9232-2024. ORCID: 0000-0002-5928-9625.

Конова Александра Михайловна, онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6768-5550. Researcher ID (WOS): KRQ-9240-2024. ORCID: 0009-0004-7104-8447.

Бакнина Алиса Константиновна, ординатор, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0008-4034-4517.

Диконенко Михаил Викторович, младший научный сотрудник группы стереотаксической и функциональной нейрохирургии НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; нейрохирург, аспирант кафедры нейрохирургии, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6920-5656. ORCID: 0000-0002-8701-1292.

Куканов Константин Константинович, кандидат медицинских наук, нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8938-0675. ORCID: 0000-0002-1123-8271.

Вершинин Александр Эдуардович, нейрохирург, аспирант кафедры нейрохирургии, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4122-8426.

Олюшин Виктор Емельянович, доктор медицинских наук, профессор, нейрохирург, заслуженный врач России, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9960-081X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скляр Софья Сергеевна: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы.

Ситовская Дарья Александровна: написание черновика статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Улитин Алексей Юрьевич: написание черновика статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Себелев Константин Иванович: утверждение публикуемой версии статьи.

Андреев Евгений Валерьевич: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

Нечаева Анастасия Сергеевна: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы.

Зорина Екатерина Юрьевна: утверждение публикуемой версии статьи.

Конова Александра Михайловна: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

Бакнина Алиса Константиновна: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

Диконенко Михаил Викторович: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы, подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала, создание иллюстраций.

Куканов Константин Константинович: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы.

Вершинин Александр Эдуардович: подготовка статьи к требованиям журнала.

Олюшин Виктор Емельянович: утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менигиомами».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 22.03.23).

ABOUT THE AUTHORS

Sofia S. Sklyar, MD, PhD, Senior Researcher, Neurooncology Research Laboratory, Neurosurgeon, Oncologist, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AIF-1772-2022. ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Darya A. Sitovskaya, MD, Pathologist, Researcher, Nervous System Pathomorphology Research Laboratory, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): V-7015-2017. ORCID: 0000-0001-9721-3827.

Aleksey Y. Ulitin, MD, DSc, Professor, Chief Neurosurgeon of the Saint Petersburg Health Committee, Head of the Department, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Head of Neurosurgical Department No. 4, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Konstantin I. Sebelev, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0076-7807.

Evgeny V. Andreev, MD, Radiologist, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Radiologist, City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3495-9036.

Anastasia S. Nechaeva, MD, Neurosurgeon, Junior Researcher, Neurooncology Research Laboratory, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Junior Researcher, Translational Oncology Research Institute, Personalized Oncology Research Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9898-5925.

Ekaterina Y. Zorina, MD, PhD, Oncologist, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KRQ-9232-2024. ORCID: 0000-0002-5928-9625.

Alexandra M. Konova, MD, Oncologist, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KRQ-9240-2024. ORCID: 0009-0004-7104-8447.

Alisa K. Baknina, Resident, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-4034-4517.

Mikhail V. Dikonenko, Junior Researcher of the Stereotactic and Functional Neurosurgery Group, Neurooncology Research Laboratory, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Neurosurgeon, postgraduate student, Neurosurgery Department, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8701-1292.

Konstantin K. Kukanov, MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1123-8271.

Aleksandr E. Vershinin, MD, Neurosurgeon, postgraduate student, Department of Neurosurgery, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4122-8426.

Viktor E. Olyushin, MD, DSc, Professor, Neurosurgeon, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9960-081X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sofia S. Sklyar: study conception and design, data analysis and interpretation.

Darya A. Sitovskaya: drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Aleksey Y. Ulitin: drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Konstantin I. Sebelev: final approval of the published version of the manuscript.

Evgeny V. Andreev: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Anastasia S. Nechaeva: study conception and design, data analysis and interpretation.

Ekaterina Y. Zorina: final approval of the published version of the manuscript.

Alexandra M. Konova: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Alisa K. Baknina: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Mikhail V. Dikonenko: study conception and design, data analysis and interpretation, preparation of the manuscript for the requirements of the journal, creation of illustrations.

Konstantin K. Kukanov: study conception and design, data analysis and interpretation.

Aleksandr E. Vershinin: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Viktor E. Olyushin: final approval of the published version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was carried out within the framework of state task No. 123021000128-4 «Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas».

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 22/03/2023).