

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ КАК РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ

Д.А. Церковский

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Резюме

В статье обобщены основные механизмы, лежащие в основе радиосенсибилизирующего эффекта фотосенсибилизаторов. Как показал анализ литературных данных, многие авторы считают, что ключевым звеном в реализации противоопухолевого эффекта ионизирующего излучения, переводящего молекулу фотосенсибилизатора из основного состояния в возбужденное, является образование активных форм кислорода. Их образование приводит к развитию окислительного стресса. Следствием реализации индуцированного ионизирующим излучением окислительного стресс-синдрома является апоптоз опухолевых клеток.

Первыми фотосенсибилизаторами, радиосенсибилизирующая активность которых была подтверждена в экспериментальных исследованиях, были гематопротопирин и фотофрин II. В обзоре произведен подробный анализ результатов экспериментальных исследований радиосенсибилизирующего действия фотосенсибилизаторов на культурах клеток и лабораторных животных с перевивными штаммами злокачественных глиом (глиома C6, глиосаркома 9L, глиобластома U87-MG).

В ряде онкологических центров метод радиосенсибилизации опухолей введением фотосенсибилизаторов апробирован у пациентов с рецидивными глиомами головного мозга grade III-IV. Полученные результаты свидетельствуют о его хорошей переносимости и противоопухолевой эффективности.

В доступных источниках литературы нами не были найдены публикации, в основе которых лежит изучение радиосенсибилизирующего эффекта фотосенсибилизаторов хлоринового ряда, что делает актуальными дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, лучевая терапия, радиосенсибилизирующий эффект, свободнорадикальное окисление.

Для цитирования: Церковский Д.А. Фотосенсибилизаторы как радиосенсибилизирующие агенты в экспериментальной и клинической нейроонкологии // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 27–33.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

PHOTOSENSITIZERS AS RADIOSENSITIZING AGENTS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL NEUROONCOLOGY

Tzerkovsky D.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

The article summarizes the main mechanisms underlying the radiosensitizing effect of photosensitizers.

According to literature data many authors consider the formation of reactive oxygen species to be the key element in the implementation of the antitumor effect of ionizing radiation, which transfers the photosensitizer molecule from the ground state to the excited state. Their formation leads to the development of oxidative stress. The consequence of the realization of the oxidative stress induced by ionizing radiation is apoptosis of tumor cells.

The first photosensitizers, which radiosensitizing activity was confirmed, were hematoporphyrin and photophryn II. A detailed analysis of the results of experimental studies of radiosensitizing effect of photosensitizers on cell culture and laboratory animals with transplanted lines of malignant gliomas (glioma C6, gliosarcoma 9L, glioblastoma U87-MG) was made.

The method of tumor radiosensitizing by administration of photosensitizers has been tested in patients with recurrent gliomas grade III-IV in a number of oncological centers. The obtained results show its good tolerability and antitumor efficacy.

We have not found publications on the study of the radiosensitizing effect of chlorine-based photosensitizers in the available literature, that makes following studies in this field relevant.

Key words: photosensitizer, radiation therapy, radiosensitizing effect, free radical oxidation.

For citations: Tzerkovsky D.A. Photosensitizers as radiosensitizing agents in experimental and clinical neurooncology, Biomedical Photonics, 2017, T. 6, No. 2, pp. 27-33 (in Russian).

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Злокачественные глиомы являются серьезной проблемой современной нейроонкологии. Наиболее распространенной глиальной опухолью с наименее благоприятным прогнозом является глиобластома высокой степени злокачественности. Глиобластомы являются самой частой причиной смерти при патологии центральной нервной системы. По данным А. Omuro и L.M. DeAngelis, заболеваемость злокачественной глиомой в странах Европы в 2013 г. составила 5-7 случаев на 100 тыс. человек [1].

На данный момент «золотым» стандартом в лечении первичных форм глиобластомы является комплексный подход, включающий хирургическое удаление опухоли в сочетании с химиолучевой терапией. Несмотря на очевидные достижения медицинской науки последних десятилетий, результаты лечения пациентов с глиобластомой остаются неутешительными. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, показатель 5-летней выживаемости у пациентов с данной патологией составляет в среднем 4-5%, а медиана выживаемости с момента гистологической верификации – от 12,6 до 19 мес [2-4]. Основной причиной высоких показателей летальности является возникновение локальных рецидивов в области первичного опухолевого очага. Так, глиомы grade IV рецидивируют в 100% случаев, чаще всего в пределах 2-3 см от места резекции первичной опухоли [5].

Стандартного подхода к лечению пациентов с рецидивами злокачественных глиом не существует. Основными методами лечения являются повторное оперативное вмешательство, системная химиотерапия, повторное облучение и симптоматическое лечение. Основополагающим является хирургический метод, направленный на резекцию рецидивной опухоли. Объем хирургического вмешательства во многом определяет прогноз заболевания и показатели выживаемости. Системная химиотерапия в большинстве случаев не обеспечивает достоверного увеличения медианы выживаемости после операции [2,3,5].

Лучевая терапия в лечении злокачественных глиом

Следует отметить, что в последние годы достигнуты определенные успехи в применении лучевой терапии (ЛТ) первичных и рецидивных форм злокачественных глиом. Как компонент комплексного лечения первичных форм злокачественных глиом ЛТ широко применяется в различных режимах фракционирования дозы облучения. Вместе с тем, стоит отметить, что возможности ЛТ в лечении рецидивных форм заболевания ограничены, поскольку многие пациенты к моменту верификации рецидива уже получили курс облучения, а последующее лучевое воз-

действие ассоциировано с высоким риском нежелательных реакций и явлений [6-8].

Стандартной схемой ЛТ является вариант дистанционной гамма-терапии с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 1,2-2,65 Гр и суммарной очаговой дозы (СОД) 60-65 Гр. Медиана выживаемости данной категории пациентов составляет 10 мес [9].

Ряд авторов изучали возможность повышения СОД с 60 Гр до 80-90 Гр. Медиана выживаемости пациентов с глиобластомой, получивших облучение в СОД = 90 Гр, достигла 16,2 мес, а после СОД = 60 Гр – 12,4 мес. Двухлетняя выживаемость составила 38,4% и 11,4%, соответственно [10].

C.G. Rusthoven и соавт. оценили эффективность применения адьювантной ЛТ у 12 115 пациентов с глиобластомами после оперативного вмешательства. Авторы пришли к выводу, что включение ЛТ в схему лечения достоверно повышает показатель 2-годичной выживаемости с 7% до 17% по сравнению с пациентами, получившими только хирургическое лечение ($p < 0,001$) [11].

Следует отметить, что применяемые традиционные методики облучения в большинстве случаев характеризуются недостаточной эффективностью, частым развитием постлучевых нежелательных реакций и явлений, что существенно влияет на качество жизни пациентов. Дальнейшие успехи ЛТ связывают с разработкой методов селективного воздействия на основании различной радиочувствительности опухолевой и нормальной тканей.

Альтернативу открытым хирургическим вмешательствам при злокачественных опухолях головного мозга составляет стереотаксическая радиохирургия, которую проводят с помощью гамма-ножа, линейного ускорителя или циклотрона путем прецизионного воздействия на опухолевый очаг излучения в высокой дозе с минимальным лучевым повреждением смежных мозговых структур.

Метод стереотаксической радиохирургии применяют при опухолях, диаметр которых не превышает 3 см, расположенных в труднодоступных для хирургического удаления отделах и критических зонах головного мозга. Метод является высокоэффективным при лечении доброкачественных (невринома, менингиома, пинеалома, аденома гипофиза) и злокачественных (анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома) опухолях и метастазах рака [12].

С целью расширения возможностей применения ЛТ ведется активный поиск новых направлений, модифицирующих лучевое воздействие на опухолевые клетки, одним из которых является использование радиомодифицирующих агентов.

Применение радиомодификаторов в клинической онкологии

Радиомодифицирующие агенты применяют с целью избирательного усиления повреждающего

противоопухолевого действия ЛТ или ослабления ее негативного воздействия на нормальные ткани [13]. К основным радиомодифицирующим агентам относят электроноакцепторные соединения (метронидазол, мезонидазол и др.), локальную и общую гипертермию, искусственную гипергликемию, гипоксические газовые смеси (8-10% кислорода и 90-92% азота) и др. В качестве химических и физических факторов, способных модифицировать радиочувствительность опухолей, используют также химиотерапевтические препараты, ультразвуковое излучение, микроволны, лазерное излучение, магнитные и электрические поля [14]. Использование перечисленных выше агентов позволяет повысить радиочувствительность гипоксических опухолевых клеток без влияния на степень радиационного повреждения нормальных оксигенированных клеток.

Физиология опухолей характеризуется низким напряжением кислорода (гипоксия и аноксия), высоким содержанием лактата и низким содержанием глюкозы, внеклеточным ацидозом, интерстициальной гипертензией и дефицитом энергии. Сосудистая сеть опухоли характеризуется мощной пролиферацией эндотелиоцитов, что приводит к дефектам структуры и функциональной несостоятельности микрокапилляров. В результате этих изменений внутриопухолевый кровоток характеризуется гетерогенностью и хаотичностью с наличием зон недостаточной васкуляризации [15]. Именно опухолевые клетки, находящиеся в состоянии выраженной гипоксии, обладают повышенной устойчивостью к действию ионизирующего излучения и требуют использования высоких доз радиации или препаратов, полностью или частично сглаживающих этот эффект. Эффект радиомодифицирующего действия многих модификаторов основан на преодолении этой неблагоприятной ситуации [15].

В клинической практике широко используют электроноакцепторные соединения, в частности, метронидазол, способный повышать чувствительность гипоксических клеток опухоли к лучевой терапии и воздействию ряда химиотерапевтических препаратов. При применении низких доз препарата наблюдается эффект химиосенсибилизации. Результатами экспериментальных и клинических исследований подтвержден выраженный эффект химиосенсибилизации метронидазолом для производных платины, циклофосфана, блеомицина, оксимочевины, мелфалана и ряда других лекарственных препаратов [16].

По мнению профессора И.А. Гладилиной (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), использование химиотерапевтических препаратов, обладающих радиосенсибилизирующими свойствами, одновременно с ЛТ, является перспективным направлением клинических исследований [17].

В настоящее время активно рассматривается вопрос об использовании фотосенсибилизаторов (ФС) в качестве радиосенсибилизирующих агентов.

Радиосенсибилизирующий эффект фотосенсибилизаторов

Первыми ФС, радиосенсибилизирующая активность которых была подтверждена в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, были гематопорфирин и фотофрин II [18-23]. В ряде работ сообщается о клинических исследованиях, доказавших эффективность применения в качестве радиосенсибилизатора ароматического металлопорфирина тексафирина гадолиния (Gd-Tex) [24]. Рядом авторов отмечена меньшая радиосенсибилизирующая активность 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) при однократном облучении опухолевых клеток по сравнению с гематопорфирином и фотофрином II, что объясняется низкой концентрацией этих препаратов во внутриклеточном матриксе [25].

При объяснении основных механизмов, лежащих в основе повреждения опухолевой клетки, многие авторы приходят к выводу, что ключевым звеном в реализации противоопухолевого эффекта ионизирующего излучения, переводящего молекулу ФС из основного состояния в возбужденное, являются активные формы кислорода [26].

Результатом данного взаимодействия является образование промежуточных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с кислородом тканей с образованием высокоактивных продуктов, запускающих окислительный стресс. Наиболее токсичными продуктами окисления являются гидроксил-радикал (ОН[•]) и супероксид-анион (O₂⁻) [27]. Обладая высоким окислительным потенциалом, активные формы кислорода взаимодействуют с липидами мембран органелл опухолевой клетки с образованием продуктов окисления, дестабилизацией и последующим разрушением клетки в целом.

Следствием реализации индуцированного ионизирующим излучением окислительного стресс-синдрома является апоптоз.

В основе апоптотической гибели клетки лежит активация специальных ферментов, ответственных за разрушение ее компонентов (нуклеазы, протеазы, липазы). Их инициация осуществляется каскадами каспаз (каспазы 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12). Запуск каскада каспазных ферментов, ответственных за основные процессы, происходящие при апоптозе, происходит двумя путями. Во-первых, процесс гибели клетки начинается со связывания специальных лигандов (TNF- α : tumor necrosis factor- α ; FasL: fas-ligand; TNF-related apoptosis-inducing ligand и др.) с мембранными рецепторами tumor necrosis factor 1; Fas и TRAIL R. Результатом чего является последовательная активация

каспазы-8 и далее каспазы-3 и дальнейшее развитие апоптотической гибели клетки [28].

Также инициация апоптоза возможна при получении соответствующих сигналов из внутриклеточных органелл. Так, при повреждении мембран митохондрий в цитоплазму высвобождаются специальные белки-активаторы апоптоза: цитохром С, SMAC-DIABLO, AIF, OMI-Htr и ряд других, каждый из которых играет важную роль в реализации клеточной гибели [28].

Из разрушенных лизосом в цитоплазму опухолевой клетки поступают протеолитические белки – катепсины, функцией которых является активация каспазы-3 и белка Bid, стимулирующего выход цитохрома С из митохондрий, с развитием митохондриального пути апоптоза.

Результатом повреждения структур эндоплазматического ретикула является высвобождение большого количества ионов Ca^{2+} , стимулирующего фермент кальпаин, активирующий каспазу-3 и каспазу-12 [28]. Ключевым моментом в развитии апоптотической гибели опухолевой клетки является активация каспазы-3, имеющая место, как при первом, так и втором путях запуска запрограммированной гибели клетки.

Интерпретация основных результатов экспериментальных исследований, обзор имеющейся литературы и объяснение механизмов радиосенсибилизирующих свойств фотофрина II представлены в обзоре M. Schaffer и соавт. Особое внимание авторами уделено тому факту, что ионизирующее излучение в комбинации с фотофрином II оказывает выраженное цитотоксическое воздействие на радиорезистентные, находящиеся в гипоксических зонах опухолевые клетки. Проанализированные данные свидетельствуют о значительных перспективах данного направления в экспериментальной нейроонкологии [29].

Радиосенсибилизирующий эффект фотосенсибилизаторов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

J. Yamamoto и соавт. (Department of Neurosurgery, University of Occupational and Environmental Health, Фукуока, Япония) в эксперименте *in vitro* на клеточных линиях глиомы С6 и глиосаркомы 9L изучили возможность использования 5-АЛК в качестве радиосенсибилизирующего агента при осуществлении ЛТ. Облучение производили как в однократном режиме через 4 ч инкубации опухолевых клеток с 5-АЛК (1 мкл), СОД = 8 Гр на γ -излучателе (Gammacell 40 Extractor; Nordion International, Inc., Канада), так и при многократном режиме – ежедневное облучение в течение 4 дней, РОД = 2 Гр/день, СОД = 8 Гр. Полученные результаты свидетельствуют о чувствительности глиосаркомы 9L к ионизирующему лечению в сочетании с добавлением в питательную среду 5-АЛК при однократном воздействии ($p < 0,05$). Количество жизнеспособных

клеток глиомы С6 при этом же режиме воздействия статистически не отличалось от контрольной группы ($p = 0,096$). В случае применения многократного режима облучения (СОД = 8 Гр), радиочувствительность была выше в обеих клеточных линиях ($p < 0,05$) [30].

Этими же исследователями на подкожной модели глиосаркомы 9L была подтверждена высокая эффективность комбинированного использования ионизирующего излучения (РОД = 2 Гр, СОД = 10 Гр) и 5-АЛК. Авторы пришли к выводу, что предложенная схема лечения оказывает как прямой цитотоксический эффект на опухоли, так и приводит к развитию выраженного иммунного ответа за счет Iba1-позитивных макрофагов [30].

T. Kitagawa (Department of Neurosurgery, University of Occupational and Environmental Health, Фукуока, Япония) объясняет этот феномен значительным увеличением внутриклеточной продукции свободных радикалов кислорода, приводящих к радиосенсибилизации опухолевых клеток [31].

Группой авторов из Institute of Oncology, Vilnius University (Литва) исследованы радиосенсибилизирующие свойства деривата гематопорфирина (1 мкг/мл) и темопорфина (0,1 мкг/мл) на культуре клеток глиомы С6. Облучение культуры клеток в монослое осуществляли γ -лучами с использованием кобальта-60 (мощность дозы 1,1 Гр/мин) с варьированием РОД от 2 до 8 Гр. Показано, что применение ФС без облучения не оказывало токсического действия на глиому С6. Облучение без ФС в СОД = 2 Гр сокращало количество жизнеспособных клеток на 20%, в СОД = 4 Гр – на 50%. Радиосенсибилизация гематопорфирином в сочетании с облучением в СОД = 2-8 Гр достоверно сокращало данный показатель по сравнению с группой облучения ($p < 0,05$). Темопорфин не проявил радиосенсибилизирующих свойств [32].

Авторы предположили, что в основе повреждения опухолевой клетки лежит повреждение мембраны митохондрий, в которых в значительных концентрациях аккумулируется протопорфирин IX. Дополнительное воздействие на клетку ионизирующим излучением приводит к образованию активных форм кислорода, инициирующих развитие оксидативного стресса, результатом чего является сублетальное или летальное повреждение клеток, которые, по всей видимости, включают пути сигнальной трансдукции, вызывающие апоптоз [32].

Группа израильских исследователей под руководством L. Venayoum в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и на подкожной модели глиобластомы U-87 MG изучили противоопухолевую эффективность сочетанного использования ионизирующего излучения и ФС фотофрин II (Axcap Pharma, Канада). В эксперименте *in vitro* фоторин II добавляли в питательную среду Dulbecco, модифицированную Eagle's medium

(DMEM), в дозе 1 мкг/мл (0,166 μ M). Затем на линейном ускорителе Elekta Precise (Elekta Oncology Systems, Швеция) производили облучение в РОД = 5 Гр. В эксперименте *in vivo* после подкожной перевивки $5 \cdot 10^6$ клеток глиобластомы U-87 MG и достижения опухолью объема в 50 мм³, лабораторным животным внутривенно капельно вводили раствор фотофрина II в дозе 10 мг/кг. Через 48 ч производили облучение в РОД = 5 Гр до достижения СОД = 10 Гр. Полученные *in vitro* и *in vivo* результаты свидетельствуют о выраженном радиосенсибилизирующем эффекте фотофрина II при данных режимах. Авторы пришли к выводу, что предложенная схема лечения экспериментальной глиомы приводит к торможению роста опухоли, нарушениям в процессах ангиогенеза и васкулогенеза и существенной инициации апоптоза в опухолевых клетках [33].

Радиосенсибилизирующий эффект фотосенсибилизаторов в клинической нейроонкологии

В начале 2000-х гг. начато использование фотосенсибилизирующих агентов в сочетании с ионизирующим излучением с целью терапии злокачественных глиом.

В 2002 г. L. Blozelytė-Plėnienė и A. Stančius (Lithuanian Oncology Centre, Литва) опубликовали первые клинические результаты лечения пациента с рецидивной формой глиобластомы. В качестве фотосенсибилизатора применяли гематопорфирин, который вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг. Через 24, 48 и 72 ч после введения фотосенсибилизатора опухоль облучали гамма-излучением в РОД = 2 Гр до достижения СОД = 6 Гр (3 фракции). При контрольном МРТ-исследовании у пациента зарегистрирована частичная регрессия опухоли. Авторы отметили хорошую переносимость проведенного лечения, подтвержденную отсутствием нежелательных реакций. В данной публикации впервые введен термин «гамма-динамическая терапия» (ГДТ) или «gammadynamic therapy» – метод терапии, основанный на усилении цитотоксичности лечения при воздействии на опухолевый очаг ионизирующим излучением, с радиосенсибилизацией фотосенсибилизаторами (в данной статье – гематопорфирином) [34].

Этими же исследователями представлены результаты использования ГДТ у 48 пациентов с первичными и метастатическими злокачественными опухолями головного мозга и других локализаций. Через 24, 48 и 72 ч после введения ФС деривата гематопорфирина в дозе 5 мг/кг опухоли подвергали облучению гамма-излучением радиоактивного кобальта-60 в РОД = 2 Гр до достижения СОД = 6 Гр (3 фракции). Длительность курса лечения составила 4 дня. 12 пациентов получили 1 курс лечения; 6 – 2 курса; 9 – 3 курса; 4 – 4 курса; 6 – 5 курсов; 6 – 6 курсов, 1 – 7 курсов; 1 – 8 курсов и 3 – 9 курсов. Серьезных нежелательных реакций

после проведенного лечения выявлено не было. У 9 пациентов после 1 и более курсов лечения отмечена полная регрессия опухоли, однако, в сроки 6 и 24 мес у них отмечен локальный рецидив. Частичная регрессия с периодом ремиссии более 6 мес была достигнута у 17 пациентов; кратковременная ремиссия (2 – 6 мес) – также у 17; отсутствие эффекта зарегистрировано у 5. В результате исследования авторы приходят к заключению, что гамма-динамическая терапия является эффективной опцией в лечении данной тяжелой патологии [35].

В 2006 г. M. Schaffer и соавт. изучили возможность клинического применения фотофрина II в качестве радиосенсибилизатора у 12 пациентов (7 – с нерезектабельными солидными опухолями малого таза, 3 – со злокачественными глиомами, 1 – с рецидивом орофарингеальной карциномы, 1 – с рецидивом аденокарциномы сфеноидального синуса). Облучение производили в СОД = 30-50,4 Гр через 24 ч после внутривенного введения ФС в дозе 1 мг/кг. Медиана наблюдения составила 12,9 мес. Серьезных нежелательных реакций отмечено не было. Частота полной регрессии – 33,3% (4 пациента), уменьшение объема опухоли на 45% и более – 33,3% (4 пациента) и стабилизация процесса – 33,3% (4 пациента). Только у 1 пациента через 5 мес после лечения отмечено возникновение локального рецидива заболевания [23].

В 2013 г. этим же коллективом авторов опубликованы результаты лечения пациента с астроцитомой grade III с использованием дистанционной ЛТ (СОД = 60 Гр) с предварительной радиосенсибилизацией фотофрином II в дозе 1 мг/кг, вводимым за 24 ч до начала облучения. Авторы отмечают длительный период наблюдения (106 мес) без прогрессирования заболевания, наличия нежелательных реакций и явлений [36].

Заключение

В последнее время для реализации радиосенсибилизирующего эффекта все большее внимание уделяют использованию фотосенсибилизирующих агентов [30,31,36]. Первыми фотосенсибилизаторами, радиосенсибилизирующая активность которых была подтверждена в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, были гематопорфирин и фотофрин II [21-23]. В последние годы появился ряд работ, посвященных изучению радиосенсибилизирующих свойств 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX, металлопорфирина тексафирина гадолиния, темопорфина [24,25,30,32]. Вместе с тем, в доступных источниках литературы нами не были найдены публикации, в основе которых лежит изучение радиосенсибилизирующего эффекта фотосенсибилизаторов хлоринового ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Omuro A., DeAngelis L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, No. 17. – P. 1842-1850.
2. Carlsson S.K., Brothers S.P., Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme // *EMBO Mol Med*. – 2014. – Vol. 6, No. 11. – P. 1359-1370.
3. Patel M.A., Kim J.E., Ruzevick J., et al. The future of glioblastoma therapy: synergism of standard of care and immunotherapy // *Cancers*. – 2014. – Vol. 6, No. 4. – P. 1953-1985.
4. Thomas A.A., Brennan C.W., DeAngelis L.M., et al. Emerging therapies for glioblastoma // *JAMA Neurol*. – 2014. – Vol. 71, No. 11. – P. 1437-1444.
5. Nieder C., Grosu A.L., Molls M. A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas // *Cancer Treat. Rev.* – 2000. – Vol. 26. – P. 397-409.
6. Pavarati A.J. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of Radiation Therapy Oncology Group – recursive partitioning analysis in the IMRT and temozolomide era // *J. Neurooncol.* – 2011. – Vol. 104, No. 1. – P. 339-349.
7. Malmstrom A., Gronberg B.H., Marosi C., et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, No. 9. – P. 916-926.
8. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches // *Chin. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 33, No. 1. – P. 16-24.
9. Buckner A.J., Ballman K.V., Michalak J.C., et al. Phase III trial of Carmustine and Cisplatin compared with Carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 Trials // *Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, No. 24. – P. 3871-3879.
10. Tanaka M., Ino Y., Nakagawa K, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial glioma: a historical comparison // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6, No. 12. – P. 953-960.
11. Rusthoven C.G., Carlson J.A., Waxweiler T.V., et al. The impact of adjuvant radiation therapy for high-grade gliomas by histology in the United States population // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 90, No. 4. – P. 894-902.
12. Park K.J., Kano H., Iyer A., et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study // *J. Neurooncol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 323-333.
13. Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Трофимова О.П. и соавт. Полирадиоимодификация – перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями // *Радиц. онкол. ядерн. мед.* – 2011. – № 1. – С. 7-13.
14. Козин С.В. Динамическая модификация тканевой радиочувствительности при лучевой терапии опухолей // *Вестник АМН СССР*. – 1981. – № 7. – С. 76-83.
15. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 198-206.
16. Fowler J.F. Chemical modifiers of radiosensitivity theory and reality: review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1985. – Vol. 11, No. 4. – P. 665-674.
17. Гладиллина И.А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований // *ЭФ. Онкология, гематология и радиология*. – 2011. – № 1. – С. 46-53.
18. Figge F.H., Wichterman R. Effect of hematoporphyrin on X-radiation sensitivity in *Paramecium* // *Science*. – 1955. – Vol. 122, No. 3167. – P. 468-469.

REFERENCES

1. Omuro A., DeAngelis L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review, *JAMA*, 2013, Vol. 310, No. 17, pp. 1842-1850.
2. Carlsson S.K., Brothers S.P., Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme, *EMBO Mol Med*, 2014, Vol. 6, No. 11, pp. 1359-1370.
3. Patel M.A., Kim J.E., Ruzevick J., Li G., Lim M. The future of glioblastoma therapy: synergism of standard of care and immunotherapy, *Cancers*, 2014, Vol. 6, No. 4, pp. 1953-1985.
4. Thomas A.A., Brennan C.W., DeAngelis L.M., Omuro A.M. Emerging therapies for glioblastoma, *JAMA Neurol*, 2014, Vol. 71, No. 11, pp. 1437-1444.
5. Nieder C., Grosu A.L., Molls M. A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas, *Cancer Treat. Rev.*, 2000, Vol. 26, pp. 397-409.
6. Pavarati A.J. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of Radiation Therapy Oncology Group – recursive partitioning analysis in the IMRT and temozolomide era, *J. Neurooncol.*, 2011, Vol. 104, No. 1, pp. 339-349.
7. Malmstrom A., Gronberg B.H., Marosi C., Stupp R., Frappaz D., Schultz H., Abacioglu U., Tavelin B., Lhermitte B., Hegi M.E., Rosell J., Henriksson R. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, 2012, Vol. 13, No. 9, pp. 916-926.
8. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches, *Chin. J. Cancer*, 2014, Vol. 33, No. 1, pp. 16-24.
9. Buckner A.J., Ballman K.V., Michalak J.C., Burton G.V., Cascino T.L., Schomberg P.J., Hawkins R.B., Scheithauer B.W., Sandler H.M., Marks R.S., O'Fallon J.R. Phase III trial of Carmustine and Cisplatin compared with Carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 Trials, *Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24, No. 24, pp. 3871-3879.
10. Tanaka M., Ino Y., Nakagawa K, Tago M., Todo T. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial glioma: a historical comparison, *Lancet Oncol.*, 2005, Vol. 6, No. 12, pp. 953-960.
11. Rusthoven C.G., Carlson J.A., Waxweiler T.V., Dally M.J., Barón A.E., Yeh N., Gaspar L.E., Liu A.K., Ney D.E., Damek D.M., Lillehei K.O., Kavanagh B.D. The impact of adjuvant radiation therapy for high-grade gliomas by histology in the United States population, *Int. J. Radiat. Oncol.*, 2014, Vol. 90, No. 4, pp. 894-902.
12. Park K.J., Kano H., Iyer A., Liu X., Niranjan A., Flickinger J.C., Lieberman F.S., Lunsford L.D., Kondziolka D. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study, *J. Neurooncol.*, 2012, Vol. 107, pp. 323-333.
13. Tkachev S.I., Barsukov Yu.A., Trofimova O.P., Nazarenko A.V., Tsaryuk V.F., Glebovskaia V.V., Medvedev S.V., Ivanov S.M. Polyradioimodification - a promising option to improve results of combined treatment for patients with malignant tumors, *Radiats. onkol. yadern. med.*, 2011, No. 1, pp. 7-13. (in Russian).
14. Kozin S.V. Dynamic modification of tissue radiosensitivity for cancer radiotherapy, *Vestnik AMN SSSR*, 1981, No. 7, pp. 76-83. (in Russian).
15. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology, *Semin. Radiat. Oncol.*, 2004, Vol. 14, pp. 198-206.
16. Fowler J.F. Chemical modifiers of radiosensitivity theory and reality: review, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, Vol. 11, No. 4, pp. 665-674.
17. Gladilina I.A. Radiosensitizing in radiotherapy of malignant neoplasms, *EF. Onkologiya i radiologiya*, 2011, No. 1, pp. 46-53. (in Russian).

19. Chen D.Y. The use of hematoporphyrin derivative (HpD) as a sensitizer to radiotherapy in treatment of S180 in mice // *Pract. Laser.* – 1985. – Vol. 5. – P. 137.
20. Kostron H., Swartz M.R., Miller D.C., et al. The interaction of hematoporphyrin derivative, light, and ionizing radiation in a rat glioma model // *Cancer.* – 1986. – Vol. 57. – P. 964-970.
21. Kulka U., Schaffer M., Siefert A. Photofrin as a radiosensitizer in an in vitro cell survival assay // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 311. – P. 98-103.
22. Luksiene Z., Juzenas P., Moan J. Radiosensitization of tumours by porphyrins // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 235. – P. 40-47.
23. Schaffer M., Ertl-Wagner B., Schaffer P.M. Feasibility of photofrin II as a radiosensitizing agent in solid tumors – preliminary results // *Onkologie.* – 2006. – Vol. 29. – P. 514-519.
24. Viala J., Vanel D., Meingan P., et al. Phases IB and II multidose trial of gadolinium texaphyrin, a radiation sensitizer detectable at MR imaging: preliminary results in brain metastases // *Radiology.* – 1999. – Vol. 212. – P. 755-759.
25. Schaffer M., Schaffer P.M., Jori G. Radiation therapy combined with photofrin or 5-ALA: effect on Lewis sarcoma tumor lines implanted in mice. Preliminary results // *Tumori.* – 2002. – Vol. 88. – P. 407-410.
26. Schaffer M., Kulka U., Schaffer P. The role of radical derivatives of high reactivity in the radiosensitizing action of Photofrin II // *J Porphyrins Phthalocyanines.* – 2006. – Vol. 10. – P. 1398-1402.
27. Berg K., Bommer J.C., Moan J. Evaluation of sulfonated aluminum phthalocyanines for use in photochemo-therapy. A study on the relative efficiencies of photoinactivation // *Photochem. Photobiol.* – 1989. – Vol. 49, No. 5. – P. 587-594.
28. Узденский А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. – Санкт-Петербург: Наука, 2010. – 327 с.
29. Schaffer M., Ertl-Wagner B., Schaffer P.M., et al. Porphyrins as radiosensitizing agents for solid neoplasms // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9, No. 25. – P. 2024-2035.
30. Yamamoto J., Ogura S., Shimajiri S., et al. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX with multi-dose ionizing irradiation enhances host antitumor response and strongly inhibits tumor growth in experimental glioma in vivo // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 11, No. 3. – P. 1813-1819.
31. Kitagawa T., Yamamoto J., Tanaka T., et al. 5-Aminolevulinic acid strongly enhances delayed intracellular production of reactive oxygen species (ROS) generated by ionizing irradiation: Quantitative analyses and visualization of intracellular ROS production in glioma cells in vitro // *Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 33, No. 2. – P. 583-590.
32. Rutkovskienė L., Plėšnienė L., Sendiulienė D., et al. Sensitization of rat C6 glioma cells to ionizing radiation by porphyrins // *Acta Medica Lituonica.* – 2011. – Vol. 18, No. 2. – P. 56-62.
33. Benayoun L., Schaffer M., Bril R., et al. Porfimer-sodium (Photofrin-II) in combination with ionizing radiation inhibits tumor-initiating cell proliferation and improves glioblastoma treatment efficacy // *Cancer Biol. Ther.* – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 64-74.
34. Bloznelytė-Plėšnienė L., Stančius A. Gamadinaminis i.plitusių piktybinių navikų gydymas // *Medicina.* – 2002. – Vol. 38, No. 2. – P. 186-189.
35. Bloznelytė-Plėšnienė L., Rutkovskienė L. Radiosensitized treatment of primary or metastatical malignant brain tumors with hematoporphyrin derivative // *Electron. Electric. Engineer.* – 2006. – Vol. 4, No. 68. – P. 83-86.
36. Schaffer M., Hofstetter A., Ertl-Wagner B., et al. Treatment of astrocytoma grade III with Photofrin II as a radiosensitizer. A case report // *Strahlenther Onkol.* – 2013. – Vol. 189, No. 11. – P. 972-976.
18. Figge F.H., Wichterman R. Effect of hematoporphyrin on X-radiation sensitivity in Paramecium, *Science*, 1955, Vol. 122, No. 3167, pp. 468-469.
19. Chen D.Y. The use of hematoporphyrin derivative (HpD) as a sensitizer to radiotherapy in treatment of S180 in mice, *Pract. Laser.*, 1985, Vol. 5, pp. 137.
20. Kostron H., Swartz M.R., Miller D.C., Martuza R.L. The interaction of hematoporphyrin derivative, light, and ionizing radiation in a rat glioma model, *Cancer*, 1986, Vol. 57, pp. 964-970.
21. Kulka U., Schaffer M., Siefert A. Photofrin as a radiosensitizer in an in vitro cell survival assay, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, Vol. 311, pp. 98-103.
22. Luksiene Z., Juzenas P., Moan J. Radiosensitization of tumours by porphyrins, *Cancer Lett.*, 2006, Vol. 235, pp. 40-47.
23. Schaffer M., Ertl-Wagner B., Schaffer P.M. Feasibility of photofrin II as a radiosensitizing agent in solid tumors – preliminary results, *Onkologie*, 2006, Vol. 29, pp. 514-519.
24. Viala J., Vanel D., Meingan P., LArtigau E., Carde P., Renschler M. Phases IB and II multidose trial of gadolinium texaphyrin, a radiation sensitizer detectable at MR imaging: preliminary results in brain metastases, *Radiology*, 1999, Vol. 212, pp. 755-759.
25. Schaffer M., Schaffer P.M., Jori G. Radiation therapy combined with photofrin or 5-ALA: effect on Lewis sarcoma tumor lines implanted in mice. Preliminary results, *Tumori*, 2002, Vol. 88, pp. 407-410.
26. Schaffer M., Kulka U., Schaffer P. The role of radical derivatives of high reactivity in the radiosensitizing action of Photofrin II, *J Porphyrins Phthalocyanines*, 2006, Vol. 10, pp. 1398-1402.
27. Berg K., Bommer J.C., Moan J. Evaluation of sulfonated aluminum phthalocyanines for use in photochemo-therapy. A study on the relative efficiencies of photoinactivation, *Photochem. Photobiol.*, 1989, Vol. 49, No. 5, pp. 587-594.
28. Uzdeniskii A.B. *Kletочно-molekulyarnye mekhanizmy fotodinamicheskoi terapii* [Cell and molecular mechanisms of photodynamic therapy]. Saint Petersburg, Nauka Publ., 2010. 327 p.
29. Schaffer M., Ertl-Wagner B., Schaffer P.M., Kulka U., Hofstetter A., Dühmke E., Jori G. Porphyrins as radiosensitizing agents for solid neoplasms, *Curr. Pharm. Des.*, 2003, Vol. 9, No. 25, pp. 2024-2035.
30. Yamamoto J., Ogura S., Shimajiri S., Nakano Y., Akiba D., Kitagawa T., Ueta K., Tanaka T., Nishizawa S. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX with multi-dose ionizing irradiation enhances host antitumor response and strongly inhibits tumor growth in experimental glioma in vivo, *Mol. Med. Rep.*, 2015, Vol. 11, No. 3, pp. 1813-1819.
31. Kitagawa T., Yamamoto J., Tanaka T., Nakano Y., Akiba D., Ueta K., Nishizawa S. 5-Aminolevulinic acid strongly enhances delayed intracellular production of reactive oxygen species (ROS) generated by ionizing irradiation: Quantitative analyses and visualization of intracellular ROS production in glioma cells in vitro, *Oncol. Rep.*, 2015, Vol. 33, No. 2, pp. 583-590.
32. Rutkovskienė L., Plėšnienė L., Sendiulienė D., Stačius A., Liutkeviciūtė-Navickienė J. Sensitization of rat C6 glioma cells to ionizing radiation by porphyrins, *Acta Medica Lituonica*, 2011, Vol. 18, No. 2, pp. 56-62.
33. Benayoun L., Schaffer M., Bril R., Gingis-Velitski S., Segal E., Nevelsky A., Satchi-Fainaro R., Shaked Y. Porfimer-sodium (Photofrin-II) in combination with ionizing radiation inhibits tumor-initiating cell proliferation and improves glioblastoma treatment efficacy, *Cancer Biol. Ther.*, 2013, Vol. 14, No. 1, pp. 64-74.
34. Bloznelytė-Plėšnienė L., Stančius A. Gamadinaminis i.plitusių piktybinių navikų gydymas, *Medicina*, 2002, Vol. 38, No. 2, pp. 186-189. (in Lithuanian).
35. Bloznelytė-Plėšnienė L., Rutkovskienė L. Radiosensitized treatment of primary or metastatical malignant brain tumors with hematoporphyrin derivative, *Electron. Electric. Engineer*, 2006, Vol. 4, No. 68, pp. 83-86.
36. Schaffer M., Hofstetter A., Ertl-Wagner B., Batash R., Pöschl J., Schaffer P.M. Treatment of astrocytoma grade III with Photofrin II as a radiosensitizer. A case report, *Strahlenther Onkol.*, 2013, Vol. 189, No. 11, pp. 972-976.