

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ, РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Д.А. Церковский, Е.А. Маслаков, Д.А. Багринцев, И.А. Семак, Е.Л. Протопович, А.Г. Чиж, А.А. Татур, И.С. Фоменков, Д.С. Ступак

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

Резюме

Фотодинамическая терапия является актуальным и перспективным направлением для применения в области клинической нейроонкологии. Применение современных разработок в области лазерных технологий и новых фотосенсибилизаторов позволяет относить данное направление к высокотехнологичным. По данным различных авторов, включение фотодинамической терапии в схемы комбинированного и комплексного лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга позволяет достигнуть медианы общей выживаемости пациентов от 11 до 26 мес для первичной формы глиобластомы и от 7,5 до 15 мес – для рецидивных форм глиобластомы. Достигнуты определенные результаты в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В данной публикации авторами проанализированы и систематизированы результаты основных клинических исследований в области флуоресцентной диагностики и интраоперационной фотодинамической терапии при первичных, рецидивных и метастатических формах злокачественных новообразований головного мозга.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, головной мозг, глиома, флуоресцентная диагностика, интраоперационная фотодинамическая терапия.

Для цитирования: 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. – Т. 7, № 2. – С. 37–49. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7–2–37–49.

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

THE ROLE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PRIMARY, RECURRENT AND METASTATIC MALIGNANT BRAIN TUMORS

Tzerkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., Semak I.A., Protopovich Y.L., Chizh A.G., Tatur A.A., Fomenkov I.S., Stupak D.S.

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

Abstract

Photodynamic therapy is a relevant and promising area for research in the field of clinical neurooncology. Application of modern developments in the field of laser technologies and new photosensitizers allows us to refer to this field as to high-tech. According to various authors, the inclusion of photodynamic therapy in combined and complex treatments of patients with malignant brain tumors allows achieving overall survival median of patients from 11 to 26 months for primary form of glioblastoma, and from 7.5 to 15 months – for recurrent forms of glioblastoma. Certain results have been achieved in the treatment of patients with metastatic brain lesion. In this publication the authors analyzed and systematized the results of the main clinical studies in the field of fluorescent diagnostics and intraoperative photodynamic therapy of primary, recurrent and metastatic forms of malignant brain tumors.

Keywords: malignant tumors, brain, glioma, fluorescence diagnostics, intraoperative photodynamic therapy.

For citations: Tzerkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., Semak I.A., Protopovich Y.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, T. 7, No. 2, pp. 37–49. (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7–2–37–49.

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

Введение

Несмотря на очевидные достижения медицины в последние десятилетия, лечение пациентов с первичными, рецидивными и метастатическими злокачественными опухолями головного мозга во многом остается нерешенной проблемой современной клинической нейроонкологии. Используемые в настоящий момент методы лечения, в лучшем случае, увеличивают продолжительность жизни до возникновения рецидива. При этом сохраняется высоким уровень послеоперационной летальности больных. Современные методы лечения: лучевая и химиотерапия, ангиогенная терапия, лазерная термотерапия, иммунотерапия, – пока не оказали существенного влияния на показатели выживаемости у больных злокачественными новообразованиями центральной нервной системы. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, показатель 5-летней выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами составляет в среднем 4–5%, медиана выживаемости с момента гистологической верификации варьирует от 12,6 до 19 мес [1–3], а показатель одногодичной выживаемости составляет 61% [4]. Для пациентов с метастатическим поражением головного мозга медиана общей выживаемости без лечения составляет 1 мес, при облучении всего головного мозга – 3–6 мес и при использовании хирургии или радиохимирургии с последующей химиолучевой терапией – 12–16 мес [5].

Подводя итог перечисленным методам лечения опухолей мозга, следует признать, что все существующие способы терапии достигли своего предела, поэтому в настоящее время активно ведется поиск новых, альтернативных методов лечения данной патологии. К одному из них относится фотодинамическая терапия (ФДТ). Предпосылками к ее использованию в качестве альтернативного метода терапии злокачественных новообразований головного мозга стали результаты клинических исследований, показавших достоверное увеличение медианы общей выживаемости больных и безрецидивного периода при одновременном уменьшении риска развития тяжелых неврологических осложнений [6–8].

Метод ФДТ основан на использовании эффекта селективной лазерной фотодеструкции предварительно sensibilizированной опухолевой ткани. Одной из основных мишеней для фотодинамического воздействия являются эндотелиоциты кровеносных сосудов и система макрофагальных клеток, фотооблучение которых приводит к выработке медиаторов воспаления и цитокинов (лимфокины, тромбоксаны, простогландины и др.), играющих весомую роль в деструкции сосудистого компонента стромы опухоли [9,10]. Действие ФДТ включает прямое цитотоксическое действие на пораженные клетки, а также повреждение микрососудистого русла опухоли

вследствие развивающегося сосудистого стаза, тромбоза и кровоизлияний, что приводит к её гипоксии и последующей гибели [11,12]. В зависимости от класса фотосенсибилизирующего агента и его локализации в опухоли, в целом, и опухолевой клетке, в частности, реализация противоопухолевого эффекта ФДТ приводит к апоптозу, некрозу или аутофагии. Результаты данных исследований *in vitro* представлены в табл. 1.

В последние годы основные исследования в области ФДТ злокачественных опухолей головного мозга направлены на изучение противоопухолевой активности различных фотосенсибилизаторов (ФС). К ним относятся препараты, созданные на основе гематопорфиринов (фотофрин I, II, QLT PhotoTherapeutics, Канада), фотогем (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Россия), хлорин e_6 и его производные – фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), фоскан (BioLitec, Великобритания), фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия), производные 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) – глиолан (Medac, Германия), аласенс (ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Россия), производные металлокомплекса азопорфина – фталоцианин фотосенс (ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Россия).

Стоит отметить, что противоопухолевая активность ряда ФС исследовалась и исследуется в рамках научных проектов, а некоторые уже официально разрешены для применения в клинической практике, в частности, в клинической нейроонкологии. Основными из них являются фотофрин, фотолон, аласенс и другие производные 5-АЛК.

Несмотря на многообразие перечисленных ФС, большинство из них не соответствуют требованиям, предъявляемым к ФС для ФДТ опухолей головного мозга. Вопрос о селективности накопления ФС в опухолях головного мозга – один из ключевых в проблеме повышения эффективности ФДТ.

Идеальный ФС должен избирательно накапливаться в опухолевой ткани, преодолевать гематоэнцефалический барьер, не абсорбируясь в значительных концентрациях в здоровых тканях, обладать максимальным цитотоксическим действием в отношении злокачественных клеток, не оказывать системного токсического действия и быстро выводиться из организма [14].

Доказано, что избирательность накопления ФС в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью головного мозга колеблется в пределах от 3:1 до 150:1 [15] в зависимости от активного вещества. Однако существует ряд ограничений использования ФДТ в нейроонкологии, основным из которых является незначительная глубина проникновения лазерного излучения в биологические ткани. Результаты экспериментальных исследований, подтверждающих этот факт, представлены в табл. 2.

Таблица 1
 Пути повреждения опухоли при фотодинамическом воздействии [13]
Table 1
 Ways of tumor damage with photodynamic therapy [13]

| Фотосенсибилизатор Photosensitizer | Локализация в клетке Localization in a cell | Биологические эффекты Biological effects | Путь клеточной гибели Path of cell death |
|--|---|---|--|
| Фотофрин II Photofrin II | Плазматическая мембрана; митохондрии Cell membrane; mitochondria | Разрушение плазматической мембраны, увеличение проницаемости мембран митохондрий для цитохрома С Cell membrane destruction, increased permeability of mitochondrial membranes for cytochrome C | Некроз; апоптоз Necrosis; apoptosis |
| Фоскан Foscan | Митохондрии, комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум Mitochondria, Golgi complex, endoplasmic reticulum | Высвобождение в цитоплазму цитохрома С и Bcl-2 протеина The release of cytochrome C and Bcl-2 protein into the cytoplasm | Апоптоз Apoptosis |
| N-аспартил-хлорин е6 N-aspartyl-chlorin e6 | Лизосомы Lysosomes | Активация лизосомальных протеаз Activation of lysosomal proteases | Апоптоз Apoptosis |
| Хлорофиллин е4 Chlorophyllin e4 | Митохондрии; лизосомы Mitochondria; lysosomes | Не изучены Not studied | Апоптоз; аутофагия Apoptosis; autophagy |
| Гиперицин Hypericin | Эндоплазматический ретикулум Endoplasmic reticulum | Снижение активности Ca ²⁺ -зависимой АТФ-азы и SERCA-протеина Reduced activity of Ca ²⁺ -dependent ATPase and SERCA-protein | Апоптоз; аутофагия Apoptosis; autophagy |
| Фталоцианин цинка Zinc phthalocyanine | Митохондрии Mitochondria | Деструкция митохондриальной мембраны Destruction of the mitochondrial membrane | Апоптоз Apoptosis |
| Катионные производные порфиринов Cationic porphyrin derivatives | Плазматическая мембрана; митохондрии Cell membrane; mitochondria | Разрушение плазматической мембраны, увеличение проницаемости мембран митохондрий для цитохрома С Cell membrane destruction, increased permeability of mitochondrial membranes for cytochrome C | Некроз; апоптоз Necrosis; apoptosis |
| Метиленовый синий Methylene blue | Митохондрии; лизосомы Mitochondria; lysosomes | Снижение потенциала митохондриальной мембраны и инактивация анти-апоптотического протеина Bcl-2 Reduction of mitochondrial membrane potential and inactivation of anti-apoptotic protein Bcl-2 | Апоптоз Apoptosis |
| Бенгальский розовый Rose bengal | Комплекс Гольджи Golgi Complex | Не изучены Not studied | Некроз; апоптоз; аутофагия Necrosis; apoptosis; autophagy |
| Фталоцианин Pc4 Phthalocyanine Pc4 | Митохондрии; комплекс Гольджи; эндоплазматический ретикулум Mitochondria; Golgi Complex; endoplasmic reticulum | Инактивация Bcl-2 протеина Inactivation of Bcl-2 protein | Апоптоз Apoptosis |
| Порфицены Porphycenes | Эндоплазматический ретикулум Endoplasmic reticulum | Нарушение мембранного транспорта ионов Ca ²⁺ Disruption of Ca ²⁺ membrane transport | Апоптоз; аутофагия Apoptosis; autophagy |
| Сульфированное производное фталоцианина алюминия Sulphonated aluminum phthalocyanine derivative | Лизосомы Lysosomes | Выработка лизосомальных протеаз, активирующих каспазу-3 Expression of caspase-3 activating lysosomal proteases | Аутофагия Autophagy |
| Бензопорфирин Benzoporphyrin | Митохондрии Mitochondria | Инактивация антиапоптотического протеина Bcl-2; выработка X-протеина ((Bax)/Bcl-xL) Inactivation of anti-apoptotic protein Bcl-2; expression of X protein ((Bax) / Bcl-xL) | Апоптоз Apoptosis |

Фотодинамическая терапия в лечении первичных злокачественных глиом

Клинические работы в области изучения эффективности ФДТ злокачественных опухолей головного мозга с применением различных классов ФС многочисленны. Первые пилотные исследования с производными гематопорфиринов были проведены еще в конце 1980-х годов на неоднородных и немногочисленных группах пациентов [22]. В ряде крупных научно-исследовательских центров и клиник США, Японии и Германии изучалась возможность проведения ФДТ с фотофрином I и II в лечении злокачественных опухолей мозга. В полученных результатах отмечено увеличение медианы общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода, что свидетельствует об эффективности проводимой методики [23].

ФДТ с фотофрином I и фотофрином II сопряжена со значительными ограничениями, обусловленными низкой проникающей способностью лазерного излучения в опухолевые ткани (от 1 до 5 мм). Поэтому ФДТ с использованием ФС первого поколения показана только при лечении опухолей размером не более 5 мм. При этом в перечисленных исследованиях использовался широкий диапазон световых доз лазерного излучения, который варьировался от 15 до 150 Дж/см², что не позволяет осуществить анализ эффективности лечения по причине разнородности групп исследований. Помимо этого, оба препарата обла-

дают длительным и выраженным периодом кожной фототоксичности, составляющим 2–3 мес, что также ограничивает их использование [24].

Тем не менее, ряд авторов отмечает существенное увеличение эффективности ФДТ с производными гематопорфирина при использовании высоких доз лазерного излучения. Так, S.S. Stylli с коллегами сообщили о результатах лечения методом ФДТ 136 пациентов со злокачественными опухолями мозга: у пациентов с первичной формой глиобластомы медиана выживаемости составила 14,3 мес, при этом 25% из них прожили больше 36 мес. В качестве ФС исследователи использовали фотофрин I в дозе 5 мг/кг, плотность энергии лазерного излучения составила в среднем 230 Дж/см². Авторы отметили, что пациенты, получившие дозу облучения больше усредненной, прожили дольше [25].

На основании всего вышесказанного, можно сделать вывод о том, что ФДТ с порфириновыми ФС является эффективным методом лечения первичных опухолей мозга незначительных размеров.

A. Johanson с коллегами опубликовали результаты клинического исследования эффективности ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой у 29 пациентов со злокачественными глиомами. Фотооблучение ложа удаленной опухоли осуществляли с использованием ксеноновой лампы мощностью 300 Вт и дозах 100–200 Дж/см² после предварительного введения 5-АЛК

Таблица 2
Глубина некрозов в опухолевой ткани при ФДТ с различными ФС
Table 2
Depth of necrosis in tumor tissue during PDT with various PS

| Автор, год публикации Author, publication year | Фотосенсибилизатор, доза (мг/кг) Photosensitizer, dose (mg/kg) | Длина волны (λ), нм Wave-length (λ), nm | Доза света, Дж/см ² Light dose, J/cm ² | Биологические Ткани Biological tissues | Глубина некроза, мм Depth of necrosis, mm |
|---|---|--|---|---|--|
| C. Perria, 1981 [16] | гематопорфирин, 5 hematoporphyrin, 5 | 633 | 9 | злокачественная глиома malignant glioma | 15 |
| M.O. Kaye, 1987 [17] | гематопорфирин, 20–40 hematoporphyrin, 20–40 | 630 | 200–400 | глиома С6 glioma C6 | 4–7 |
| M.O. Deresky, 1991 [18] | фотофрин II, 12,5 photofrin II, 12.5 | 632 | 140 | нормальный головной мозг normal brain | 3–5 |
| S.H. Tudge, 1999 [19] | гематопорфирин, 1 hematoporphyrin, 1 | 630 | 800 | глиома С6 glioma C6 | 2,2 |
| S.J. Madsen, 2001 [20] | 5-аминолевулиновая кислота, 100 5-aminolevulinic acid, 100 | 630 | 50 | глиома С6 (сфероиды) glioma C6 (spheroids) | 0,9–1,2 |
| B. Olzowy, 2002 [21] | 5-аминолевулиновая кислота, 100 5-aminolevulinic acid, 100 | 635 | 200 | глиома С6 glioma C6 | 2,7 |

в дозе 20 мг/кг. Авторами получены хорошие результаты лечения данной патологии: медиана общей выживаемости составила 15 мес, а длительность безрецидивного периода – 6 мес [26].

В Европе в качестве фотосенсибилизатора широко используется фоскан (Foscan®, мета-тетрагидроксифенил-хлорин (mTHPC), Scotia Pharmaceuticals, Великобритания), обладающий высокой противоопухолевой эффективностью при использовании в низких дозах (0,1–0,2 мг/кг) и невысокой плотности энергии лазерного облучения (10–20 Дж/см²).

В 2006–2008 гг. Н. Kostron сравнил эффективность хирургического лечения с последующим сеансом ФДТ при использовании двух ФС: фотофрина II и фоскана, в группе из 26 пациентов с низкодифференцированными глиобластомами IV степени злокачественности. Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно в дозах 2,5 мг/кг и 0,15 мг/кг, соответственно, за 24–48 ч до осуществления операции и сеанса ФДТ. Плотность энергии лазерного облучения составила 20 до 240 Дж/см² в случае использования фотофрина II и 20 Дж/см² – при применении фоскана. Всем пациентам дополнительно были проведены курсы послеоперационной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 55–60 Гр и химиотерапии. Медиана без прогрессирования основного заболевания при использовании фотофрина при ФДТ составила 13 мес, медиана выживаемости – 19 мес. Медиана выживаемости пациентов, пролеченных методом ФДТ с фосканом, составила 9 мес, что существенно ниже, чем результаты, полученные при использовании фотофрина II [27].

В исследовании V. Vanaclocha ФДТ с ФС фотофрина и фоскана была проведена 20 пациентам с первичными формами глиобластомы и 10 пациентам с анапластическими астроцитомами. Дозы света составили при этом 75 Дж/см² ($\lambda=630$ нм) и 20 Дж/см² ($\lambda=652$ нм), соответственно. Лазерное облучение ложа удаленной опухоли и стенок послеоперационной полости производилось спустя 48 ч после внутривенного введения фотофрина в дозе 2 мг/кг и 96 ч – фоскана в дозе 0,15 мг/кг. В качестве адъювантного лечения пациентам проводили дистанционную лучевую терапию в СОД 60 Гр и химиотерапию с препаратом темозоломид. При прогрессировании заболевания, в схему лечения добавляли внутриартериальное введение цисплатина и антиангиогенную терапию бевацизумабом. Послеоперационная летальность, связанная с выраженным отеком вещества головного мозга, составила 4,2%. Симптомы неврологического дефицита (гемипарез были выявлены у 10,4% пациентов. Медиана безрецидивной и общей выживаемости для пациентов с глиобластомами составила 10 мес (при 95% доверительном интервале (ДИ) 5,7–14,3 мес) при использовании фотофрина и 17 мес (95% ДИ 15,2–17,8

мес) – фоскана, с анапластической астроцитомой – 26 мес (95% ДИ 4,5–47,5 мес) и 66 мес (95% ДИ 2,9–129,1 мес), соответственно [28].

В последние годы появились результаты исследований с ФС, относящимися к группе хлоринов. К их основным преимуществам относят быстрое выведение из организма пациентов и короткий период кожной фототоксичности.

Г.С. Тиглиевым с соавторами проведена клиническая апробация метода интраоперационной ФДТ с фотодитазином у 15 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. Фотодитазин вводился внутривенно в дозе 1 мг/кг за 1,5–2 ч до оперативного вмешательства. В качестве источника светового излучения использовали лазер Аткус-2 ($\lambda=660$ нм) при плотности энергии лазерного излучения 150–350 Дж/см². В послеоперационном периоде пациентам проводили лучевую терапию (СОД 40–60 Гр). Авторы пришли к выводу, что ФДТ может применяться с приемлемой степенью риска в лечении нейроонкологических пациентов [29].

У. Muragaki представил результаты II фазы клинических исследований эффективности интраоперационной ФДТ (плотность энергии лазерного облучения составила 27 Дж/см², плотность мощности – 150 мВт/см²) с талапорфином натрия (Laserphyrin®), вводимого в дозе 40 мг/кг, у 27 пациентов с первичными и рецидивными формами глиобластом. Показатели годичной выживаемости при таком лечении составили 95,5%, 6-месячного периода до прогрессирования заболевания – 91% и 6-месячного периода до возникновения локального рецидива – 91%. Авторами подтверждена высокая эффективность предложенного метода лечения и безопасность его использования в клинических условиях [30].

По данным J. Akimoto, применение ФДТ с этим же ФС позволяет достигнуть следующих показателей выживаемости: одногодичная выживаемость – 100%, двухгодичная выживаемость – 50%, медиана общей выживаемости – 24,8 мес. Вместе с тем, после внутривенного введения талапорфина натрия у 18,5% пациентов была отмечена дисфункция печени III степени и в более чем в половине случаев – проявления кожной фототоксичности препарата [31].

В Республике Беларусь на основе хлорина e₆ разработано лекарственное средство фотолон®. Его преимуществами перед остальными ФС являются избирательное накопление в опухолевой ткани, высокая лечебная и диагностическая эффективность, быстрое выведение из организма, короткий период повышенной кожной фототоксичности и высокая стабильность химической структуры.

А.А. Боровский и соавторы представили результаты использования ФДТ с фотолоном у 49 пациентов со злокачественными глиомами. Лазерное облучение

проводили после частичной резекции опухоли однократно через 15–20 мин от начала введения ФС в дозе 1,6–2,5 мг/кг массы тела пациентов до достижения общей поглощенной световой дозы 50–250 Дж/см². В исследуемой группе кумулятивная доля выживших в течение 1 года составила 57%, медиана выживаемости – 64 нед, бессобытийная выживаемость – 40 нед. В группе сравнения кумулятивная доля выживших в течение 1 года составила 27%, медиана выживаемости – 38 нед, бессобытийная выживаемость – 26 нед ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что интраоперационная ФДТ с фотолоном может быть использована в качестве эффективного компонента адъювантной терапии злокачественных опухолей головного мозга [32].

Таким образом, в представленных выше публикациях была доказана эффективность ФДТ опухолей головного мозга с использованием в качестве ФС фотофрина II, 5-АЛК, фоскана, фотодитазина, фотолона и ряда других [26–32]. Применение этого метода позволяет повысить показатели общей выживаемости данной категории пациентов и улучшить качество их жизни. Результаты наиболее значимых клинических исследований в области ФДТ первичных злокачественных глиом представлены в табл. 3.

Основные преимущества ФДТ в лечении первичных злокачественных опухолей головного мозга связаны с тем, что во-первых, это локальная форма терапии, которая обладает низкой системной токсичностью; во-вторых, до сих пор не получено данных о возможности развития устойчивости пораженных клеток при повторном использовании ФДТ, что очень важно, так как для достижения высокого терапевтического эффекта необходимо длительное или многократное лазерное облучение инфильтрирующих опухолевых клеток, не удаленных во время хирургического лечения; вместе с тем, стоит отметить, что применение ФДТ в качестве монотерапии не является панацеей при данной патологии. Поэтому актуальным и эффективным подходом является включение ФДТ в схемы комбинированного и комплексного лечения пациентов с первичными формами злокачественных глиом. С целью увеличения радикальности удаления первичных глиом и повышения противоопухолевой эффективности ФДТ рационально использовать 5-АЛК-ассоциированный видеофлуоресцентный контроль.

Флуоресцентная диагностика и контроль объема резекции опухоли с 5-аминолевулиновой кислотой

Значительный интерес к флуоресцентным методам диагностики повысился в последние годы в связи с появлением нового соединения для флуоресцентной диагностики и ФДТ – 5-аминолевулиновой кислоты. Основные доклинические исследования с использованием 5-АЛК начаты в 1987 г., когда учеными

J. Kennedy, R. Pottier [37] и Z. Malik [38] был открыт переход 5-АЛК в фотоактивный протопорфирин IX (ПП-IX) и способность его накопления в опухоли. 5-АЛК участвует в биосинтезе гема и является предшественником ПП-IX, пики поглощения которого совпадают с пиками поглощения остальных порфиринов. 5-АЛК обладает интенсивной флуоресценцией на длинах волн 635 и 700 нм и фотодинамической активностью. Определяющей реакцией биосинтеза гема является реакция образования 5-АЛК, катализируемая 5-АЛК-синтетазой. Синтез 5-АЛК регулируется количеством внутриклеточного гема через систему отрицательной обратной связи [39].

Основным преимуществом 5-АЛК является быстрое выведение вещества из биологических тканей при системном введении и связанная с ним низкая кожная фототоксичность, продолжительность которой не превышает 24 ч [40].

С целью повышения радикальности выполнения оперативного удаления рецидивных опухолей с минимальной травматизацией неизмененных тканей показано использование видеофлуоресцентной диагностики с 5-АЛК, основанной на способности к флуоресценции протопорфирина IX, накопление которого в опухолевой ткани обусловлено проникновением вещества через гематоэнцефалический барьер [41–43].

В Германии завершена III фаза многоцентрового клинического исследования интраоперационной флуоресцентной диагностики при флуоресцентном контроле краев резекции у 350 пациентов с первичными и рецидивными формами злокачественных глиом с применением 5-АЛК в дозе 20 мг/кг. Авторами было доказано, что флуоресцентная навигация позволяет увеличить количество удаляемой опухолевой ткани, что по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) увеличивает количество полной резекции опухолевой ткани практически в 2 раза (с 35% до 65%). Достигнутая радикальность оперативных вмешательств увеличивает медиану выживаемости пациентов и 6-месячный безрецидивный период после операции с 21% до 41% [33].

По данным W. Stummer, при контрольном МРТ исследовании отсутствие признаков опухолевого роста наблюдалось у 63% пациентов с рецидивными глиомами, в 37% случаев часть флуоресцирующей ткани не удалялась во избежание развития серьезных неврологических нарушений. На основании анализа 89 биопсий чувствительность и специфичность выявления патологически измененных тканей составила 85% и 100%, соответственно [44].

A.K. Hickmann сообщил о высокой чувствительности флуоресцентной спектроскопии при лечении 58 пациентов с глиомами III и IV степени злокачественности (у 46 из 53 пациентов (86,8%)). В 80,9% случаев

Таблица 3
 Результаты применения ФДТ в клинической нейроонкологии при первичной форме глиобластомы
Table 3
 The results of PDT in clinical neurooncology on primary glioblastoma form

| Авторы, год публикации Authors, publication year | Число пациентов Number of patients | ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg) | Доза света, Дж/см ² Light dose, J/cm ² | Медиана общей выживаемости, мес Overall survival median, months |
|---|---------------------------------------|---|---|--|
| S. Stylli, 2005 [25] | 78 | фотофрин I, 5 photofrin I, 5 | 70–240 | 14,3 |
| W. Stummer, 2006 [33] | 122 | 5-АЛК, 20 5-ALA, 20 | 100 | 15,2 |
| H. Kostron, 2006 [27] | 26 | фоскан, 0,15 foscan, 0.15 | 20 | 8,5 |
| P.J. Muller, 2006 [34] | 43 | фотофрин II, 2 photofrin II, 2 | 120 | 11 |
| M.S. Eljamel, 2008 [35] | 13 | 5-АЛК, 20 фотофрин II, 2 5-ALA, 20 photofrin II, 2 | 100 | 12,2 |
| M. Lyons, 2012 [36] | 17 | 5-АЛК, 20 фотофрин II, 2 5-ALA, 20 photofrin II, 2 | 100 | 18,2 |
| J. Akimoto, 2012 [31] | 14 | талапорфин натрия, 40 talaporfin sodium, 40 | 27 | 26 |
| Y. Muragaki, 2013 [30] | 13 | талапорфин натрия, 40 talaporfin sodium, 40 | 27 | 24,8 |

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота
 5-ALA – 5-aminolevulinic acid

применение видеофлуоресцентной диагностики с 5-АЛК и последующей за ней резекции не приводила к развитию симптомов неврологического дефицита. Показатели общей выживаемости в этом случае были выше, чем в группе, где ограничивались только хирургическим лечением ($p=0,025$) [45].

На основании всего вышесказанного, можно сделать вывод, что флуоресцентная диагностика с 5-АЛК обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Применение интраоперационного флуоресцентного контроля резекции позволит достичь более полного удаления опухолей, а последующее применение ФДТ позволит улучшить показатели выживаемости пациентов с первичными злокачественными глиомами при минимальном риске возникновения неврологической симптоматики.

Фотодинамическая терапия рецидивных форм злокачественных глиом

В ряде исследований была подтверждена эффективность ФДТ в лечении рецидивных форм злокачественных глиом с использованием фотофрина II, 5-АЛК, гиперецина, фоскана, фотодитазина, фотолона и ряда других ФС [26,27,30,32,33].

На данный момент имеется немногочисленный опыт в использовании данного направления в лечении рецидивов глиом. W. Stummer и коллеги сообщили о длительном безрецидивном периоде (56 мес) у пациента, пролеченного методом ФДТ с 5-АЛК в дозе 20 мг/кг. Фотооблучение ложа удаленной рецидивной опухоли производили через 24 ч после введения 5-АЛК с использованием диодного лазера ($\lambda=633$ нм) [42].

P.J. Muller представил результаты применения ФДТ с фотофрином II в дозе 5 мг/кг при лечении 32 пациентов с супратенториальными рецидивными глиомами. Фотооблучение осуществлялось через 12–36 ч после введения препарата с дозами света от 8 до 110 Дж/см² (общая доза – от 440 до 4500 Дж). Одно- и двухгодичная выживаемость составила 18% и 0%, соответственно. Медиана выживаемости после повторной операции и ФДТ составила 7,5 мес [46].

По данным M.H. Schmidt и соавт. медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса после ФДТ с фотофрином II в дозах 0,75–2 мг/кг и плотности энергии лазерного облучения 100 Дж/см² у 20 пациентов с рецидивными глиомами составила 67 нед [47].

T.J. Vesck с соавт. использовали интерстициальный тип лазерного облучения при ФДТ с 5-АЛК у 10 паци-

ентов с рецидивными глиомами небольших размеров. В результате лечения не было отмечено осложнений и побочных эффектов, а медиана выживаемости составила 15 мес [48].

J. Schroeteler сообщила о 5 пациентах с рецидивами глиом, пролеченных методом ФДТ с применением 5-АЛК в дозе 20 мг/кг. Фотооблучение производилось через 4–6 ч после введения препарата при плотности мощности излучения 200 мВт/см². В послеоперационном периоде 3 пациента получали темозоломид, 1 – бевацизумаб и 1 – ломустин. Медиана выживаемости при таком лечении составила 13 мес [49].

Метод ФДТ может быть рассмотрен как одна из альтернативных опций в лечении рецидивов злокачественных глиом. Однако существует ряд ограничений использования лазерного излучения, основным из которых является его незначительная глубина проникновения в биологические ткани, что требует поиска новых альтернативных подходов для решения данной проблемы.

Фотодинамическая терапия в лечении метастатических опухолей головного мозга

Метастатическое поражение головного мозга является серьезной проблемой современной нейроонкологии. Так, по разным данным, только в США регистрируется от 98 000 до 170 000 новых случаев в год [50]. Более 65% всех метастатических поражений головного мозга проявляются при жизни онкологических пациентов, при этом у 89–93% из них выявленные интракраниальные образования являются внутримозговыми метастазами [51].

В настоящее время медиана выживаемости у пациентов без лечения составляет в среднем 1 мес, при проведении терапии кортикостероидами – 2 мес, после облучения всего головного мозга – 2–7 мес, при использовании стереотаксической радиохирургии – 5–14 мес, при использовании хирургии или радиохирургии в сочетании с облучением всего головного мозга – 6–15 мес [5].

Неудовлетворительные результаты применения стандартных подходов в схемах лечения метастазов злокачественных опухолей в головном мозге требуют поиска альтернативных методов лечения. Одним из таковых является ФДТ, чье включение в схемы комплексного лечения, по мнению ряда авторов, позволяет увеличить показатели выживаемости пациентов с данной патологией [5, 52–57].

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2007 по 2013 гг. было пролечено 268 пациентов с метастатическим поражением головного мозга. При этом, данная патология была представлена метастазами рака легкого в 34% случаев, молочной железы – в 26%, рака почки – в 11%, меланомы кожи – в 9,3%, колоректального рака – в 7,8%, без выявления первичного очага – в 4,5%. С це-

лью контроля радикальности удаления опухоли у 93 (34,7%) пациентов авторы применяли флуоресцентную навигацию («D-Light AF System», Karl Storz, Германия), у 66 (24,6%) – интраоперационно проводился сеанс ФДТ с препаратом аласенс, который вводился перорально в дозе 20 мг/кг за 3–4 ч до предполагаемого времени проведения флуоресцентной навигации и ФДТ ($\lambda=635$ нм).

Медиана общей выживаемости зависела от локализации первичной опухоли и составила у больных раком лёгкого – 16 мес, раком молочной железы – 12 мес, раком почки – 12,4 мес, меланомой – 7 мес, колоректальном раком – 8,3 мес, с метастазами из невыявленного первичного очага – 5 мес. При комбинированном лечении (операция + облучение всего головного мозга) медиана выживаемости составляла 9–10,5 мес, при лекарственной терапии – 11 мес, при комплексном подходе – 12 мес.

На основании полученных данных, авторы констатировали тот факт, что медиана безрецидивной выживаемости (11 мес) достоверно зависела от применения ФДТ ($p=0,00018$) и не имела достоверной связи с проведением флуоресцентной навигации ($p=0,14754$) [52].

В другом исследовании, проведенном на базе этого центра, интраоперационная флуоресцентная навигация и ФДТ применена у 34 пациентов с внутримозговыми метастазами (основная группа). Контрольную группу составили 40 пациентов, которым удаление внутримозгового метастаза проводилось без применения флуоресцентной диагностики и ФДТ. После завершения хирургического этапа под контролем флуоресцентной навигации выполняли ФДТ с 5-АЛК в дозе 20 мг/кг с равномерным облучением стенок послеоперационной полости, используя диодный лазер ЛФТ-630/675–01-БИОСПЕК ($\lambda=635$ нм, Россия) и цилиндрический диффузор длиной 2 см, размещенный внутри прозрачного баллона, соответствующего диаметру послеоперационной полости. Экспозиционная доза света составила 80–100 Дж/см², плотность мощности – 50–150 мВт/см². Авторами была доказана высокая чувствительность (96,7%) и специфичность (100%) флуоресцентной навигации. По данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга с контрастным усилением, тотального удаления внутримозговых метастазов в контрольной группе удалось достичь у 79,5% пациентов, в основной группе – у 100%. В раннем послеоперационном периоде в группе с флуоресцентной диагностикой и ФДТ осложнения в виде отека вещества головного мозга вокруг зоны операции отмечены у 2 (5,9%) пациентов.

Медиана выживаемости в группе с флуоресцентной диагностикой и ФДТ составила 9,5 мес, в контрольной группе – 7 мес ($p=0,000468$); в RPA-классе 1 (индекс Карновского > 70, наличие экстракраниаль-

ных метастазов – нет, возраст < 65 лет), в основной группе – 13 мес, в контрольной группе – 7,5 мес; в RPA-классе 2 (индекс Карновского > 70, наличие экстракраниальных метастазов – есть, возраст > 65 лет) – 10,5 и 7 мес, соответственно; в RPA-классе 3 (индекс Карновского < 70, наличие экстракраниальных метастазов – есть, возраст – любой) – соответственно 6 и 5 мес. Медиана безрецидивного периода составила в основной группе 8 мес, в контрольной – 4,5 мес ($p=0,00011$), в RPA-классе 1 – 12,5 и 7,5 мес, в RPA-классе 2 – 9,5 и 5 мес, в RPA-классе 3 – 6,5 и 3 мес, соответственно

По мнению авторов, разработанная методика является безопасной и высокоэффективной опцией в лечении метастатических очагов злокачественных опухолей головного мозга. Применение флуоресцентной навигации и ФДТ приводит к увеличению тотальности удаления на 20,45%, повышению длительности безрецидивного периода на 3,5 мес, срока выживаемости на 2,5 мес и уменьшению количества локальных рецидивов опухоли на 29,1% [53].

Этим же авторским коллективом представлено описание клинических наблюдений длительного безрецидивного периода после проведенной флуоресцентной диагностики и ФДТ метастатического поражения головного мозга у больных раком яичников (15 мес), раком почки (23 мес) и аденокарциномой молочной железы (23 мес) [54-56].

Исследовательским коллективом из ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (Томск) представлены результаты клинического наблюдения комбинированного лечения солитарного метастаза аденокарциномы легкого в головной мозг после длительного безрецидивного периода (10 лет). Интраоперационную ФДТ осуществляли через 2 ч после полного удаления патологического очага и введения фотосенсибилизатора фотодитазин в дозе 0,9 мг/кг. Лазерное облучение проводилось с использованием лазера «Латус Т» ($\lambda=662$ нм) в экспозиционной дозе света 150 Дж/см². Интраоперационно после сеанса ФДТ развился отек головного мозга с пролабированием в трепанационный дефект, что потребовало выполнения пластики твердой мозговой оболочки. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным контрольной МРТ головного мозга через 9 мес после лечения, признаков продолженного роста метастатического очага не выявлено.

По мнению авторов, применение интраоперационной ФДТ при метастатическом поражении головного мозга позволяет добиться хорошего эффекта, не удлиняет послеоперационный период, не ухудшает состояние пациента и не снижает качество его жизни [57].

Интраоперационная соно-фотодинамическая терапия рецидивных форм глиобластомы

Интраоперационная сонофотодинамическая терапия (иСФДТ) является актуальным направлением

научных исследований в современной экспериментальной и клинической нейроонкологии. В работах, посвященных проблеме изучения ключевых механизмов совместной реализации сонодинамического и фотодинамического эффектов в опухолевой клетке, авторами отмечено, что ключевым звеном в развитии необратимых изменений деструктивного характера в опухоли являются апоптоз, аутофагия и некроз. По мнению N. Yumita, основную роль в развитии запрограммированной гибели клетки играют процессы соно- и фотоиницированного окисления [58]. Соно- и фотохимические реакции включают прямое взаимодействие возбужденной ультразвуковым и лазерным излучениями молекулы ФС с субстратом и образование переходных радикалов, которые вступают в реакцию с кислородом. Сложный каскад взаимодействий инициирует образование свободных радикалов, таких как синглетный кислород (1O_2), гидроксил-радикал ($\cdot OH$), гидроген-пероксид (H_2O_2) и супероксид-анион радикал (O_2^-), вызывающих развитие окислительного стресс-синдрома. Основополагающим моментом при развитии апоптоза является нарушение целостности мембран митохондрий, которое приводит к быстрому высвобождению митохондриального цитохрома С в цитозоль с последующей активацией апоптосома и прокаспазы-3 [59].

На данный момент, в доступных источниках литературы были найдены результаты одного исследования, посвященного использованию иСФДТ в лечении глиом. В обзоре, опубликованном J.N. Kenyon в 2009 г., имеет место обобщение опыта использования предложенного метода лечения у 115 пациентов с различными формами злокачественных опухолей. Среди общей когорты пациентов только у 2 был рецидив глиобластомы после предшествующего хирургического и лучевого лечения. Медиана выживаемости после проведенного специального лечения, включающего оперативное удаление рецидивной опухоли и сеанс иСФДТ с Sonnelux-1 (металло-комплекс хлорина), составила 5 и 18 мес. Выраженных нежелательных явлений и осложнений лечения авторами отмечено не было [60].

Первые результаты, полученные при применении иСФДТ с ФС фотолон в рамках пилотного проекта (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова), показывают хорошую переносимость метода и безопасность его использования. Данные МРТ-исследований свидетельствуют о возможности стабилизации опухолевого роста. На данный момент отмечено статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости пациентов контрольной группы (14,1 мес) по сравнению с опытной группой (23,9 мес, $p=0,004$). Выявлена тенденция к увеличению продолжительности медианы бессобытийной выживаемости в группе с использованием иСФДТ (8,2 мес) по сравнению с контрольной (5,9 мес, $p=0,012$).

По нашему мнению, комбинация различных технологических решений позволяет подобрать адекватную схему лазерного и ультразвукового облучения локальной опухоли любой локализации и в перспективе сделать разработанный метод неотъемлемой частью схемы комплексного лечения пациентов с первичными и рецидивными формами злокачественных глиом. Для определения противоопухолевой эффективности метода необходимо проведение дальнейших исследований.

Заключение

Резюмируя все выше сказанное, можно прийти к выводу, что ФДТ занимает важное место в схемах лечения пациентов с первичными и рецидивными, а также метастатическими формами злокачественных новообразований головного мозга. В последние годы достигнуты определенные успехи в лечении пациентов с данной тяжелой патологией. Применяемые методы лечения, в лучшем случае, увеличивают продолжительность жизни до возникновения рецидива.

В связи с этим, результаты представленных исследований в области применения ФДТ в клинической нейроонкологии, позволяют отнести данное направление к высокоэффективным опциям лечения. По данным различных авторов, включение фотодинамической терапии в схемы комбинированного и комплексного лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга позволяет достигнуть медианы общей выживаемости от 11 до 26 мес для пациентов с первичной формой глиобластомы, от 7,5 до 15 мес – с рецидивами глиобластомы. Достигнуты определенные результаты в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Как итог, ключевыми аспектами дальнейшего развития ФДТ в клинической нейроонкологии являются разработка новых фотосенсибилизирующих агентов и внедрение прорывных лазерных технологий в совокупности оптимизацией подходов в лечении пациентов со злокачественными опухолями головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Thomas A.A., Brennan C.W., DeAngelis L.M., Omuro A.M. Emerging therapies for glioblastoma // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71, No. 11. – P. 1437–1444.
4. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 352 (10) – P. 987–996.
5. Куржупов М.И., Филоненко Е.В., Лошаков В.А., Зайцев А.М. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии // *Рос. онкол. журн.* – 2010. – № 4. – С. 45–48.
6. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 392–401.
7. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors // *Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119, No. 4. – P. 845–852.
8. Quirk B.J., Brandal G., Donlon S., et al. Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors – Where do we stand? // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2015. – Vol. 12(3). – P. 530–544.
9. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90, No. 12. – P. 889–905.
10. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity // *Nature Rev. (Cancer).* – 2006. – Vol. 6. – P. 535–545.
11. Abdel-Kader M.H. Photodynamic therapy. From theory to application. – Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. – 312 p.
12. Rapozzi V.G., Jori R. Resistance to photodynamic therapy in cancer. – Switzerland: Springer International Publishing, 2015. – 248 p.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N. Eng. J. Med.*, 2005, Vol. 352(10), pp. 987–996.
5. Kurzhupov M.I., Filonenko E.V., Loshakov V.A., Zaytsev A.M. Photodynamic therapy in neurooncology, *Ros. onkol. zhurn.*, 2010, No. 4, pp. 45–48. (in Russian)
6. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol*, 2006, Vol. 7, pp. 392–401.
7. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., Iseki H., Ikuta S., Nitta M., Maebayashi K., Saito T., Okada Y., Kaneko S., Matsumura A., Kuroiwa T., Karasawa K., Nakazato Y., Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors, *Neurosurg*, 2013, Vol. 119, No. 4, pp. 845–852.
8. Quirk B.J., Brandal G., Donlon S., Vera J.C., Mang T.S., Foy A.B., Lew S.M., Girotti A.W., Jogaal S., LaViolette P.S., Connelly J.M., Whelan H.T. Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors – Where do we stand? *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2015, Vol. 12(3), pp. 530–544.
9. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, No. 12, pp. 889–905.

13. Bacellar I.O., Tsubone T.M., Pavani C., Baptista M.S. Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 15. – P. 20523–20559.
14. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61(4). – P. 250–281.
15. Kostron H., Obwegeser A., Jakober R., et al. Experimental and clinical results of mTHPC (Foscan)-mediated photodynamic therapy for malignant brain tumors // *SPIE Proceedings.* – 2009. – Vol. 3247. – 0277 – 786X.
16. Perria C., Capuzzo T., Cavagnaro G., et al. First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas // *J. Neurosurg. Sci.* – 1980. – Vol. 24(3–4). – P. 119–129.
17. Kaye A.H., Morstyn G. Photoradiation therapy causing selective tumor kill in a rat glioma model // *Neurosurg.* – 1987. – Vol. 20, No. 3. – P. 408–415.
18. Dereski M.O., Chopp M., Garcia J.H., Hetzel F.W. Depth measurements and histopathological characterization of photodynamic therapy generated normal brain necrosis as a function of incident optical energy dose // *Photochem. Photobiol.* – 1991. – Vol. 54(1). – P. 109–112.
19. Tudge S.H., Kaye A.H., Hill J.S. Modulation of light delivery in photodynamic therapy of brain tumours // *J. Clin. Neurosci.* – 1999. – Vol. 6(3). – P. 227–232.
20. Madsen S.J., Sun C., Tromberg B.J., Hirschberg H. Development of a novel indwelling balloon applicator for optimizing light delivery in photodynamic therapy // *Laser Surg. Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 406–412.
21. Olzowy B., Hundt C.S., Stocker S., et al. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid // *Neurosurg.* – 2002. – Vol. 97. – P. 970–976.
22. Perria C. Photodynamic therapy for human gliomas by hematoporphyrin and helium-neon laser // *IRCS Med. Science.* – 1981. – Vol. 9. – P. 57–58.
23. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas // *J. Clin. Laser Med. Surg.* – 1996. – Vol. 14(5). – P. 263–270.
24. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for malignant malignant brain tumors // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1990. – Vol. 17. – P. 193–198.
25. Stylli S.S., Kaye A.H., MacGregor L., et al. Photodynamic therapy of high grade glioma – long term survival // *J. Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol. 12(4). – P. 389–398.
26. Johansson A., Palte G., Schnell O., et al. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX levels in tissue of human malignant brain tumors // *Photochem. Photobiol.* – 2010. – Vol. 86(6). – P. 1373–1378.
27. Kostron H., Fiegele T., Akatuna E. Combination of «FOSCAN» mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors // *Med. Laser Applic.* – 2006. – Vol. 21. – P. 285–290.
28. Vanaclocha V., Sureda M., Azinovic I., et al. Photodynamic therapy in the treatment of brain tumours. A feasibility study // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2015. – Vol. 12(3). – P. 422–427.
29. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Чеснокова Е.А. и др. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии: первый опыт проведения и краткий обзор литературы // *Рос. биотер. журн.* – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 83–90.
30. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119(4). – P. 845–852.
31. Akimoto J., Haraoka J., Aizawa K. Preliminary clinical report on safety and efficacy of photodynamic therapy using talaporfin sodium for malignant gliomas // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2012. – Vol. 9(2). – P. 91–99.
10. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity, *Nature Rev. (Cancer)*, 2006, Vol. 6, pp. 535–545.
11. Abdel-Kader M.H. *Photodynamic therapy. From theory to application.* Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer Publ., 2014. 312 p.
12. Rapozzi V.G., Jori R. *Resistance to photodynamic therapy in cancer.* Switzerland, Springer International Publishing, 2015. 248 p.
13. Bacellar I.O., Tsubone T.M., Pavani C., Baptista M.S. Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death, *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, Vol. 15, pp. 20523–20559.
14. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update, *CA Cancer J. Clin.*, 2011, Vol. 61(4), pp. 250–281.
15. Kostron H., Obwegeser A., Jakober R., Zimmermann A., Rueck A.C. Experimental and clinical results of mTHPC (Foscan)-mediated photodynamic therapy for malignant brain tumors, *SPIE Proceedings*, 2009, Vol. 3247, 0277, 786X.
16. Perria C., Capuzzo T., Cavagnaro G., Datti R., Francaviglia N., Rivano C., Tercero V.E. First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas, *J. Neurosurg. Sci.*, 1980, Vol. 24(3–4), pp. 119–129.
17. Kaye A.H., Morstyn G. Photoradiation therapy causing selective tumor kill in a rat glioma model, *Neurosurg.*, 1987, Vol. 20, No. 3, pp. 408–415.
18. Dereski M.O., Chopp M., Garcia J.H., Hetzel F.W. Depth measurements and histopathological characterization of photodynamic therapy generated normal brain necrosis as a function of incident optical energy dose, *Photochem. Photobiol.*, 1991, Vol. 54(1), pp. 109–112.
19. Tudge S.H., Kaye A.H., Hill J.S. Modulation of light delivery in photodynamic therapy of brain tumours, *J. Clin. Neurosci.*, 1999, Vol. 6(3), pp. 227–232.
20. Madsen S.J., Sun C., Tromberg B.J., Hirschberg H. Development of a novel indwelling balloon applicator for optimizing light delivery in photodynamic therapy, *Laser Surg. Med.*, 2001, Vol. 29, pp. 406–412.
21. Olzowy B., Hundt C.S., Stocker S., Bise K., Reulen H.J., Stummer W. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid, *Neurosurg.*, 2002, Vol. 97, pp. 970–976.
22. Perria C. Photodynamic therapy for human gliomas by hematoporphyrin and helium-neon laser, *IRCS Med. Science*, 1981, Vol. 9, pp. 57–58.
23. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1996, Vol. 14(5), pp. 263–270.
24. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for malignant malignant brain tumors, *Can. J. Neurol. Sci.*, 1990, Vol. 17, pp. 193–198.
25. Stylli S.S., Kaye A.H., MacGregor L., Howes M., Rajendra P. Photodynamic therapy of high grade glioma – long term survival, *J. Clin. Neurosci.*, 2005, Vol. 12(4), pp. 389–398.
26. Johansson A., Palte G., Schnell O., Tonn J.C., Herms J., Stepp H. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX levels in tissue of human malignant brain tumors, *Photochem. Photobiol.*, 2010, Vol. 86(6), pp. 1373–1378.
27. Kostron H., Fiegele T., Akatuna E. Combination of «FOSCAN» mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors, *Med. Laser Applic.*, 2006, Vol. 21, pp. 285–290.
28. Vanaclocha V., Sureda M., Azinovic I., Rebollo J., Cañón R., Sapena N.S., Cases F.G., Brugarolas A. Photodynamic therapy in the treatment of brain tumours. A feasibility study, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2015, Vol. 12(3), pp. 422–427.
29. Tigliev G.S., Olyushin V.E., Chesnokova E.A., Ulitin A.YU., Gel'fond M.L., Vasil'ev D.V. Photodynamic therapy in neurooncology: first experience and brief literature review, *Ros. bioter. zhurn.*, 2004, Vol. 3, No. 1, pp. 83–90. (in Russian)
30. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., Iseki H., Ikuta S., Nitta M., Maebayashi K., Saito T., Okada Y., Kaneko S., Matsumura A., Kuroiwa T., Karasawa K., Nakazato Y., Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors, *J. Neurosurg.*, 2013, Vol. 119(4), pp. 845–852.

32. Боровский А.А. Эффективность интраоперационной фотодинамической терапии с препаратом фотолон у пациентов с глиобластомой // *Рос. биотер. журн.* – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 15–16.
33. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 392–401.
34. Muller P., Wilson B. Photodynamic therapy of brain tumors—a work in progress // *Lasers Surg Med.* – 2006. – Vol. 38(5). – P. 384–389.
35. Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H. ALA and photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomized controlled trial // *Lasers Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23. – P. 361–367.
36. Lyons M., Phang I., Eljamel S. The effects of PDT in primary malignant brain tumours could be improved by intraoperative radiotherapy // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2012. – Vol. 9. – P. 40–45.
37. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – Vol. 6. – P. 143–148.
38. Malik Z., Lugaci H. Destruction of erythrocytic cells by photoactivation of endogenous porphyrines // *Br. J. Cancer.* – 1987. – Vol. 56. – P. 589–595.
39. Wharen R.E., Anderson R.E., Laws E.R. Quantification of hematoporphyrin derivative in human gliomas, experimental central nervous system tumors and normal tissue // *Neurosurg.* – 1983. – Vol. 12. – P. 446–450.
40. Tsai J.C., Hsiao Y.Y., Teng L.J., et al. Comparative study on the ALA photodynamic effects of human glioma and meningioma cells // *Lasers Surg. Med.* – 1999. – Vol. 24. – P. 296–305.
41. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., et al. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping // *J. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 71(5). – P. 927–935.
42. Archavlis E., Tselis N., Birn G., et al. Salvage therapy for recurrent glioblastoma multiforme: a multimodal approach combining fluorescence-guided resurgery, interstitial irradiation, and chemotherapy // *Neurol. Res.* – 2014. – Vol. 36(12). – P. 1047–1055.
43. Kamp M.A., Felsberg J., Sadat H., et al. 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2015. – Vol. 157(2). – P. 207–213.
44. Stummer W., Hassan A., Kemptski O. Photodynamic therapy within edematous brain tissue: consideration sensitizer dose and time point of laser irradiation // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1996. – Vol. 36(2). – P. 179–181.
45. Hickmann A.K., Nadjji-Ohl M., Hopf N.J. Feasibility of fluorescence-guided resection of recurrent gliomas using five-aminolevulinic acid: retrospective analysis of surgical and neurological outcome in 58 patients // *J. Neurooncol.* – 2015. – Vol. 122(1). – P. 151–160.
46. Stummer W., Beck T., Beyer W., et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: case report // *J. Neurooncol.* – 2008. – Vol. 87(1). – P. 103–109.
47. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas // *Semin. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 11(5). – P. 346–354.
48. Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., et al. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX // *Lasers Surg. Med.* – 2007. – Vol. 39(5). – P. 386–393.
49. Schroeteler J., Schipmann S., Molina E.S. 5-ALA-based Photodynamic therapy in recurrent malignant glioma – a pilot study // *Neuro-Oncol.* – 2014. – Vol. 16, suppl. 5. – P. 19.
50. Akimoto J., Haraoka J., Aizawa K. Preliminary clinical report on safety and efficacy of photodynamic therapy using talaporfin sodium for malignant gliomas, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2012, Vol. 9(2), pp. 91–99.
51. Borovskiy A.A. Effectiveness of intraoperative photodynamic therapy with Photolon in patients with glioblastoma, *Ros. bioter. zhurn.*, 2016, Vol. 15, No. 1, pp. 15–16. (in Russian)
52. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol.*, 2006, Vol. 7, pp. 392–401.
53. Muller P., Wilson B. Photodynamic therapy of brain tumors—a work in progress, *Lasers Surg Med.*, 2006, Vol. 38(5), pp. 384–389.
54. Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H. ALA and photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomized controlled trial, *Lasers Med. Sci.*, 2008, Vol. 23, pp. 361–367.
55. Lyons M., Phang I., Eljamel S. The effects of PDT in primary malignant brain tumours could be improved by intraoperative radiotherapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2012, Vol. 9, pp. 40–45.
56. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1990, Vol. 6, pp. 143–148.
57. Malik Z., Lugaci H. Destruction of erythrocytic cells by photoactivation of endogenous porphyrines, *Br. J. Cancer.*, 1987, Vol. 56, pp. 589–595.
58. Wharen R.E., Anderson R.E., Laws E.R. Quantification of hematoporphyrin derivative in human gliomas, experimental central nervous system tumors and normal tissue, *Neurosurg.*, 1983, Vol. 12, pp. 446–450.
59. Tsai J.C., Hsiao Y.Y., Teng L.J., Chen C.T., Kao M.C. Comparative study on the ALA photodynamic effects of human glioma and meningioma cells, *Lasers Surg. Med.*, 1999, Vol. 24, pp. 296–305.
60. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Anderegg L., Murek M., Seidel K., Stieglitz L., Raabe A. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping, *J. Neurosurg.*, 2012, Vol. 71(5), pp. 927–935.
61. Archavlis E., Tselis N., Birn G., Ulrich P., Zamboglou N. Salvage therapy for recurrent glioblastoma multiforme: a multimodal approach combining fluorescence-guided resurgery, interstitial irradiation, and chemotherapy, *Neurol. Res.*, 2014, Vol. 36(12), pp. 1047–1055.
62. Kamp M.A., Felsberg J., Sadat H., Kuzibaev J., Steiger H.J., Rapp M., Reifenberger G., Dibue M., Sabel M. 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy, *Acta Neurochir. (Wien)*, 2015, Vol. 157(2), pp. 207–213.
63. Stummer W., Hassan A., Kemptski O. Photodynamic therapy within edematous brain tissue: consideration sensitizer dose and time point of laser irradiation, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1996, Vol. 36(2), pp. 179–181.
64. Hickmann A.K., Nadjji-Ohl M., Hopf N.J. Feasibility of fluorescence-guided resection of recurrent gliomas using five-aminolevulinic acid: retrospective analysis of surgical and neurological outcome in 58 patients, *J. Neurooncol.*, 2015, Vol. 122(1), pp. 151–160.
65. Stummer W., Beck T., Beyer W., Mehrkens J.H., Obermeier A., Etrminan N., Stepp H., Tonn J.C., Baumgartner R., Herms J., Kreth F.W. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: case report, *J. Neurooncol.*, 2008, Vol. 87(1), pp. 103–109.
66. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas, *Semin. Surg. Oncol.*, 1995, Vol. 11(5), pp. 346–354.
67. Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., Mehrkens J.H., Obermeier A., Stepp H., Stummer W., Baumgartner R. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX, *Lasers Surg. Med.*, 2007, Vol. 39(5), pp. 386–393.

50. Pollock B.E., Brown P.D., Foote R.L., et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease // *J. Neurooncol.* – 2003. – Vol. 61(1). – P. 73–80.
51. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer // *Adv. Neurol.* – 1978. – Vol. 19. – P. 579–592.
52. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н. Лечение метастатического поражения головного мозга // *Исследования и практика в медицине.* – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 8–14.
53. Куржупов М.И., Лошаков В.А., Филоненко Е.В. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга // *Вопр. нейрохир.* – 2012. – Т. 76, № 2. – С. 50–57.
54. Решетов И.В., Зайцев А.М., Филоненко Е.В., Куржупов М.И. Наблюдение эффективного комбинированного лечения внутримозговых метастазов рака яичника // *Рос. онкол. журн.* – 2012. – № 3. – С. 39–41.
55. Куржупов М.И., Зайцев А.М., Филоненко Е.В. Длительный безрецидивный период у больного с метастазом рака почки после хирургического удаления и интраоперационной фотодинамической терапией // *Рос. онкол. журн.* – 2011. – № 1. – С. 41–42.
56. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Решетов И.В., Филоненко Е.В. Комбинированное лечение (ФДТ и ДЛТ) метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы // *Онкохирургия.* – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 35–38.
57. Рябова А.И., Новиков В.А., Завьялов А.А. и др. Опыт лечения позднего церебрального метастаза рака легкого с применением фотодинамической терапии // *Сиб. онкол. журн.* – 2013. – № 5. – С. 66–69.
58. Yumita N., Iwase Y., Nishi K., et al. Involvement of reactive oxygen species in sonodynamically induced apoptosis using a novel porphyrin derivative // *Theranostics.* – 2012. – Vol. 2(9). – P. 880–888.
59. Wang H., Wang X., Zhang S. Sinoporphyrin sodium, a novel sensitizer, triggers mitochondrial-dependent apoptosis in ECA-109 cells via production of reactive oxygen species // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 9. – P. 3077–3090.
60. Kenyon J.N., Fulle R.J., Lewis T.J. Activated cancer therapy using light and ultrasound – a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period // *Current Drug Therapy.* – 2009. – Vol. 4. – P. 179–193.
49. Schroeteler J., Schipmann S., Molina E.S. 5-ALA-based Photodynamic therapy in recurrent malignant glioma – a pilot study, *Neuro-Oncol.*, 2014, Vol. 16, suppl. 5, pp. 19.
50. Pollock B.E., Brown P.D., Foote R.L., Stafford S.L., Schomberg P.J. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease, *J. Neurooncol.*, 2003, Vol. 61(1), pp. 73–80.
51. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer, *Adv. Neurol.*, 1978, Vol. 19, pp. 579–592.
52. Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Potapova E.A., Kirsanova O.N. Treatment of metastatic brain lesions, *Issledovaniya i praktika v meditsine*, 2015, Vol. 2, No. 2, pp. 8–14. (in Russian)
53. Kurzhupov M.I., Loshakov V.A., Filonenko E.V., Zaytsev A.M., Khanmurzaeva A.G. Intraoperative fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in patients with metastatic brain lesion, *Vopr. neyrokhir.*, 2012, Vol. 76, No. 2, pp. 50–57. (in Russian)
54. Reshetov I.V., Zaytsev A.M., Filonenko E.V., Kurzhupov M.I. Observation of effective combined treatment of intracerebral metastases of ovarian cancer, *Ros. onkol. zhurn.*, 2012, No. 3, pp. 39–41. (in Russian)
55. Kurzhupov M.I., Zaytsev A.M., Filonenko E.V. Long-term relapse-free period in a patient with metastatic kidney cancer after surgical removal and intraoperative photodynamic therapy, *Ros. onkol. zhurn.*, 2011, No. 1, pp. 41–42. (in Russian)
56. Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Reshetov I.V., Filonenko E.V. Combined treatment (PDT and EBRT) of metastatic brain lesion in breast cancer, *Onkokhirurgiya*, 2013, Vol. 5, No. 3, pp. 35–38. (in Russian)
57. Ryabova A.I., Novikov V.A., Zav'yalov A.A., Dobrodeev A.Yu., Glushchenko S.A., Perel'muter V.M., Frolova I.G., Bober' E.E., Surkova P.V., Men'shikov K.Yu. Experience in the treatment of late cerebral metastasis of lung cancer using photodynamic therapy, *Sib. onkol. zhurn.*, 2013, No. 5, pp. 66–69. (in Russian)
58. Yumita N., Iwase Y., Nishi K., Komatsu H., Takeda K., Onodera K., Fukai T., Ikeda T., Umemura S., Okudaira K., Momose Y. Involvement of reactive oxygen species in sonodynamically induced apoptosis using a novel porphyrin derivative, *Theranostics*, 2012, Vol. 2(9), pp. 880–888.
59. Wang H., Wang X., Zhang S. Sinoporphyrin sodium, a novel sensitizer, triggers mitochondrial-dependent apoptosis in ECA-109 cells via production of reactive oxygen species, *Int. J. Nanomedicine*, 2014, Vol. 9, pp. 3077–3090.
60. Kenyon J.N., Fulle R.J., Lewis T.J. Activated cancer therapy using light and ultrasound – a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period, *Current Drug Therapy*, 2009, Vol. 4, pp. 179–193.