

Ukr Neurosurg J. 2022;28(4):3-12
doi: 10.25305/unj.263389

Фотодинамічна терапія злоякісних гліом головного мозку

Розуменко В.Д.¹, Любич Л.Д.², Стайно Л.П.², Єгорова Д.М.², Малишева Т.А.³, Дащаківський А.В.⁴

¹ Відділ нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Лабораторія культивування тканин відділу нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 22.08.2022
Прийнята до публікації 31.10.2022

Адреса для листування:

Розуменко Володимир Давидович,
Відділ нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку,
Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: rozumenko.neuro@gmail.com

Лікування злоякісних гліом головного мозку залишається серйозною проблемою попри інтенсивні дослідження причин виникнення і механізмів їх прогресування.

При використанні традиційних хірургічних підходів та методів візуалізації інфільтрати пухлинних клітин можуть залишитися поза увагою, внаслідок чого рецидив злоякісної гліоми часто виникає поблизу крайової ділянки хірургічної порожнини. Методом, що дає змогу візуально ідентифікувати пухлинну тканину та одночасно вибірково її руйнувати, є фотодинамічна терапія (ФДТ) – двохетапне лікування, що передбачає введення (внутрішньовенне, внутрішньочеревинне, місцеве або оральне) світлочутливого хімічного агента (фотосенсибілізатора (ФС)) з подальшою його активацією за певної довжини світлової хвилі.

Принцип ФДТ ґрунтується на цитотоксичних ефектах, спричинених ФС, що селективно накопичується в клітинах злоякісної пухлини і активується світловими променями відповідної довжини хвилі, генеруючи синглетний кисень та вільні радикали, які запускають у пухлинних клітинах фотохімічні реакції з руйнуванням білкових структур. Пухлинна тканина має до ФС вищу спорідненість. Фотосенсибілізатори поділяють на молекули 1, 2 і 3-го покоління. Фотосенсибілізатори 3-го покоління поки що не схвалені для клінічного застосування. В експериментальних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* підтверджена ефективність ФДТ пухлин головного мозку з використанням ФС 2-го покоління.

Одночасне застосування хірургії під контролем флуоресценції і ФДТ дає змогу як візуалізувати пухлинні клітини, так і селективно їх знищувати. Незалежно від ФДТ ФС використовують для допоміжного визначення меж пухлини для максимального її видалення під час флуоресцентно-керованої хірургії.

Наведено історію розвитку ФДТ, внесок вітчизняних вчених, зокрема науковців Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, в розробку проблеми ФДТ у нейроонкології. Висвітлено доклінічні дослідження ФДТ, а також експериментальні підходи до підвищення її ефективності. Аналіз відомостей щодо клінічних випробувань засвідчує, що застосування ФДТ як додаткового методу лікування злоякісних гліом одразу після максимальної резекції є безпечним, знижує ризик рецидиву завдяки таргетуванню залишкових пухлинних клітин у порожнині резекції, поліпшує виживаність і якість життя пацієнтів. Відсутність інформації про розвиток резистентності до численних сеансів ФДТ припускає можливість повторних обробок пухлинних клітин, не видалених під час операції.

Ключові слова: лазерне випромінювання; фотосенсибілізатор; протипухлинна фотодинамічна терапія; злоякісні гліоми головного мозку

Злоякісні новоутворення є глобальною медичною і соціальною проблемою з тенденцією до неухильного зростання показників захворюваності та смертності (насамперед унаслідок злоякісних гліом (ЗГ)) [1]. Лікування ЗГ головного мозку залишається серйозним викликом у світовому масштабі, незважаючи на інтенсивні дослідження причин їхнього виникнення і механізмів прогресування.

Етіологія та епідеміологія злоякісних гліом головного мозку

Гліоми умовно поділяють на дві великі групи [2]: окреслені/відмежовані (*circumscribed*) гліоми, які

мають відносно чітко визначені межі та можуть бути повністю видалені хірургічним шляхом, і дифузні гліоми, які не мають чітких меж та які неможливо тотально видалити при хірургічному втручанні.

У 2021 р. класифікацію пухлин центральної нервової системи (ЦНС) було переглянуто з урахуванням молекулярно-біологічних маркерів (5-та редакція) [3]. Згідно з новою редакцією у дорослих дифузні гліоми поділяють на три групи: астроцитоми (IDH-мутація, CNS WHO grade 2, 3, 4), олигодендрогліоми (IDH-мутація та коделеція 1p19q, CNS WHO grade 2, 3), гліобластоми (IDH-дикого типу (*wildtype*), CNS WHO grade 4), у дітей – на низькозлоякісні (*low-grade*)



та високозлоякісні (high-grade) з відповідними підтипами. До окреслених астроцитарних гліом належать пілоцитарні астроцити, високозлоякісні астроцити з пілоїдними ознаками, плеоморфні ксантоастроцити, субependимальні гігантоклітинні астроцити, хордоїдні гліоми, астробластоми (MN1-змінені) [3].

Згідно зі статистичною звітністю CBTRUS за 2014–2018 рр. (застосована попередня редакція класифікації пухлин ЦНС 2016 р.), середньорічний коефіцієнт захворюваності на злоякісні пухлини мозку та інші пухлини ЦНС становив 7,06 на 100 тис. населення, середньорічний рівень смертності – 4,43 [2, 4]. Найпоширенішою злоякісною пухлиною серед пухлин головного мозку та інших пухлин ЦНС є гліобластома (ГБ) (14,3% від усіх пухлин і 49,1% від злоякісних пухлин головного мозку). П'ятирічна відносна виживаність після морфологічної діагностики злоякісної пухлини головного мозку та інших пухлин ЦНС становила 66,9%, тоді як для незлоякісних варіантів пухлин головного мозку та інших пухлин ЦНС – 92,1%. Гліоми з дифузним характером поширення мали значно гірший прогноз, ніж окреслені/відмежовані гліоми, і значно відрізнялися за тривалістю загального і безрецидивного виживання пацієнтів залежно від гістологічного варіанта [2].

В Україні захворюваність на злоякісні варіанти первинних пухлин головного мозку, за останніми даними Національного канцер-реєстру (2020), становить 5,0 на 100 тис. населення, смертність – 3,5 на 100 тис. населення [5]. Серед первинних пухлин ЦНС переважають злоякісні форми гліом головного мозку (WHO grade 3-4), більшість з них – ГБ (WHO grade 4). Аналіз виживаності пацієнтів з олігоастроцитомами (163 випадки за період з 2005 до 2015 р.) показав, що загальна медіана виживаності становила $(49,9 \pm 2,4)$ міс і відрізнялася залежно від гістоструктури пухлини: у хворих з переважанням олігодендрогліального пулу середня загальна виживаність осіб, які перенесли операцію, становила $(100,5 \pm 4,6)$ міс, з переважанням прогресування астроцитарного компонента проліферації – $(48,2 \pm 4,5)$ міс, з приблизно рівномірним розподілом олігодендрогліального і астроцитарного компонентів – $(76,6 \pm 4,9)$ міс [6]. Аналіз виживаності пацієнтів із первинними ГБ в Україні (3763 випадки за період з 2008 до 2016 р.) засвідчив, що загальна медіана виживаності становила $(12,2 \pm 0,2)$ міс, середня загальна виживаність прооперованих пацієнтів – $(7,5 \pm 0,3)$ міс, у разі застосування комбінованої терапії (хірургічне видалення, променева та хіміотерапія) – $(16,3 \pm 0,5)$ міс ($p < 0,001$) [7].

Отже, результати комплексного лікування ЗГ залишаються незадовільними через інвазивний характер їхнього поширення та мультирезистентність до ад'ювантних методів лікування і потребують розробки нових і вдосконалення наявних способів курації цієї патології. Сучасний стандарт лікування при ГБ передбачає хірургічне лікування з максимально функціонально можливою резекцією, радіохіміотерапією і ад'ювантною хіміотерапією [8]. Однак попри досягнення в нейрохірургії, хіміотерапії та радіотерапії, ГБ залишається одним із найстійкіших до лікування злоякісних новоутворень ЦНС, і пухлина неминуче прогресує. Більшість випадків продовженого росту/рецидивів виникають у зоні резекції або поблизу неї, а саме в зоні, яка отримала найвищу дозу післяопераційного опромінення [9].

Багато нових методів лікування призначені для боротьби з цими локальними рецидивами шляхом введення терапевтичних засобів безпосередньо в ложе пухлини або поблизу неї.

Стійкість ГБ у відповідь на лікувальні заходи широко відома і може бути пояснена декількома особливостями: ГБ є гетерогенною популяцією з великою кількістю сигнальних шляхів навіть у межах однієї пухлини, що обмежує можливості таргетної терапії; мікрооточення ГБ посилює їхню стійкість до опромінення і хіміотерапії; низька імуногенність клітин ГБ перешкоджає адекватній імунологічній відповіді; інвазія клітинами гліом (зокрема стовбуровими) перифокальної зони головного мозку суттєво ускладнює ефективне лікування лише шляхом хірургічної резекції; гематоенцефалічний бар'єр перешкоджає досягненню достатньої концентрації в мозку системно введених хіміопрепаратів без серйозних побічних ефектів [9]. Триває активний пошук альтернативних шляхів діагностики та лікування ЗГ у таких напрямках: нові технології клітинно-молекулярної діагностики, нанотехнології, застосування стовбурових клітин як носіїв лігандів і векторів, сучасні підходи до імунотерапії, технології таргетної та персоналізованої терапії тощо.

Серед новітніх підходів – інноваційні інтраопераційні методики та різні способи лікування «пухлинної» зони хірургічного втручання. Зокрема пропонують такі варіанти введення фармакологічних засобів: стереотаксичні ін'єкції різних сполук безпосередньо в пухлину з використанням нейронавігації, а також у поєднанні з інтраопераційною комп'ютерною або магнітно-резонансною томографією (МРТ) (хіміотерапевтичні агенти, радіоактивний йод, наночастинки оксиду заліза); конвекційно-посилена доставка сполук з використанням градієнта тиску для поліпшення їхнього розподілу (хіміотерапевтичні агенти, вірусні вектори, цитотоксини, радіоактивні наноліпосоми); імплантацію резервуарів Omaya або Rickham для здійснення періодичних терапевтичних ін'єкцій протягом тривалого періоду (для хіміотерапії, введення нейральных стовбурових клітин, клітинної терапії CAR (chimaeric antigen receptor) T-клітинами); внутрішньоартеріальну доставку високих доз терапевтичних засобів (антитіл, хіміотерапевтичних агентів, вірусних векторів) за допомогою катетерів, розміщених безпосередньо в артеріях, залучених до кровопостачання пухлинного вогнища [9].

Пропонується лікування ЗГ змінними електричними полями, методами лазерно-індукованої інтерстиціальної термотерапії, магнітної гіпертермічної терапії, фокусованої ультразвукової, радіочастотної мікрохвильової та фотодинамічної терапії (ФДТ) [9, 10].

Фотодинамічні методи, такі як фотодинамічна діагностика, резекція пухлини при флуоресцентному контролі (флуоресцентно-керована хірургія (ФКХ), fluorescence-guided surgery (FGS)) і ФДТ, інтенсивно розробляються в клінічних дослідженнях як ад'ювантні методи терапії ЗГ головного мозку [11, 12].

Інвазивне поширення гліальної пухлини і ступінь хірургічної резекції важко остаточно оцінити під час операції, а ділянки інвазії пухлинних клітин можуть залишитися поза увагою при використанні традиційних хірургічних підходів та методів візуалізації. Крім того, функціональне навантаження певних анатомічних ділянок обмежує нейрохірурга у радикальності видалення, тому ЗГ часто прогресивно виникають поблизу крайової ділянки хірургічної порожнини в

результати резидуальних клітин гліоми. Метод, що дає змогу візуально ідентифікувати пухлинну тканину та одночасно вибірково її руйнувати, сприятиме кращому хірургічному видаленню ЗГ. Таким методом є ФДТ – двохетапне лікування, що передбачає введення (внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно, локально або перорально) світлочутливого агента (фотосенсибілізатора (ФС)) з подальшою його активацією світловими променями певної довжини хвилі для цільового ураження пухлинних клітин.

Історія фотодинамічної терапії

Початок використання енергії фотохімічних реакцій пов'язують із Стародавнім Єгиптом, коли у VI тис. до н. е. захворювання шкіри вітиліго лікували порошком з листя пастернаку, петрушки та звіробою, яким посипали уражені ділянки шкіри і за впливу сонячного світла світлочутливі компоненти, що містяться в цих рослинах, спричиняли фотохімічну реакцію в тканинах, у результаті якої на шкірі з'являлася пігментація [13]. Фотодинамічні процедури описані в старовинних книгах – папірусі Еберса та священній індійській книзі «Атхарваведа», схожі методи (безкисневі фотохімічні реакції) практикували також у стародавньому Китаї, Таїланді, арабських країнах (зокрема, застосування порошку насіння *Aatrillal* (пізніша назва – *Ammi majus*, ммин китайський) [14].

Упродовж останніх 100 років досліджували роль фотосенсибілізуючих агентів у реалізації протипухлинної відповіді на фотоопромінення. У 1900 р. О. Raab у лабораторії Н. von Tarpeiner у Мюнхенському університеті встановив кисневозалежний фотодинамічний ефект низки природних барвників (зокрема акридинового оранжевого) при опроміненні сонячними променями найпростіших одноклітинних організмів *Paramecium* [14, 15]. Н. Jesionek та співавт. спостерігали поліпшення стану шкіри пацієнтів із туберкульозом і сифілісом після використання водного розчину еозину та опромінення сонячними променями або дуговою лампою. Н. von Tarpeiner і Н. Jesionek (1903) вперше провели ФДТ хворому на рак шкіри з використанням як ФС розчину еозину. Уражені ділянки опромінювали сонячними променями або дуговою лампою. Загалом було проліковано 6 пацієнтів, у 4 з них досягнуто повної резорбції вогнищ за відсутності рецидиву впродовж 1 року (1905). Саме Н. von Tarpeiner (1904) запропонував термін «фотодинамічна реакція» для опису специфічної фотохімічної реакції при опроміненні світлом та використанні кисню і барвника, що поглинає випромінювання, внаслідок чого гинуть біологічні системи [15]. З моменту відкриття W.H. Naustann нового ФС – гематопорфірину (1908), sensationного експерименту F. Meyer-Betz (1912) із випробуванням його дії на собі, а також після робіт А. Policard (1924), який запропонував застосовувати ФДТ в онкології, акцентуючи увагу на діагностичному значенні флуоресценції пухлинно трансформованих тканин (з використанням гематопорфірину) [14, 15], є актуальним питання пошуку і синтезу нових ФС. Нині синтезовано понад 100 лікарських засобів із фотосенсибілізуючою активністю.

Новий етап у розвитку ФДТ розпочався з медичного застосування лазерів (1960-ті роки). Відтоді ФДТ вважають втручанням, що полягає у фотохімічній деструкції при поєднаному впливі ФС і низькоінтенсивного лазерного випромінювання з

оптимальною довжиною хвилі, яка відповідає спектру поглинання сенсибілізатора, що значно збільшує інтенсивність фотохімічних реакцій.

Як напрям лікування пухлин ФДТ розвивається упродовж декількох десятиріч. В одному з перших повідомлень про ФДТ тканини гліоми (1980) припустили, що подальше вдосконалення техніки сприятиме кращому проникненню в пухлинну тканину і радикальнішому знищенню клітин гліоми [16]. Застосування ФДТ у нейроонкології суттєво збільшило тривалість загальної і безрецидивної виживаності пацієнтів, зменшило ризик тяжких неврологічних ускладнень [17]. У 1996 р. опубліковано результати відкритих клінічних досліджень фази I/II із залученням понад 310 пацієнтів, які після резекції злоякісної пухлини (первинної або яка рецидивує) отримували ФДТ. Виявлено чітку тенденцію до збільшення середньої виживаності пацієнтів після хірургічного видалення і одноразової ФДТ [18, 19].

В Україні ФДТ як нову технологію лікування онкологічних захворювань почали розробляти у 1970-х рр. [20]. Проф. М.Ф. Гамалія та проф. Р.Є. Кавецький обґрунтували лікувальну дію лазерного опромінення наявністю у периферичній крові ендогенних порфіринів і молекулярного кисню як основних фотоакцепторів, сформулювавши поняття «фотодинамічна модифікація крові» — оптимізована, математично вивірена за світловими параметрами та дозами низькоінтенсивна дія на кров, наслідками якої є морфологічні зміни елементів крові, локальні та системні ефекти. Розробники були удостоєні Державної премії УРСР у галузі науки і техніки [21].

Проблемою застосування ФДТ у нейроонкології почали займатися у 1990-х рр. в Інституті нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України під керівництвом проф. В.Д. Розуменка (відділ нейроонкології) із залученням лабораторії культивування тканин (керівник – проф. В.М. Семенова). Низка експериментальних досліджень [22-28] лягли в основу клінічної розробки режимів ФДТ у нейроонкологічних хворих [29]. Нині ФДТ є клінічно прийнятним методом лікування різних типів раку, що постійно вдосконалюється [30, 31].

Принцип фотодинамічної терапії та механізм впливу

Фотодинамічна терапія була впроваджена як варіант місцевого (локального) хірургічного лікування, що ґрунтується на цитотоксичних ефектах, спричинених хімічним фотосенсибілізуючим агентом, який селективно накопичується в злоякісній тканині пухлини і активується світловими променями відповідної довжини хвилі [32, 33], генеруючи синглетний кисень та вільні радикали, які запускають у пухлинних клітинах фотохімічні реакції з подальшим руйнуванням їхніх білкових структур. Фотодинамічна терапія передбачає фотоактивацію молекули ФС, що селективно включається в неопластичні клітини [34].

Вплив світлових променів певної довжини хвилі (фотоопромінення) активує ФС, збуджуючи молекулярний кисень до синглетного або триплетного стану [12]. У синглетному стані енергія перетворюється на тепло (внутрішнє перетворення) або випромінюється у вигляді світла (флуоресценція). Синглетний кисень має рекордно великий час життя в розрядженому стані — 4600 с, або 1,27 год [36]. У триплетному стані генеруються реактивні

форми кисню (reactive oxygen species (ROS)), які швидко реагують з макромолекулами, що містять ненасичені подвійні зв'язки (білки, ненасичені жирні кислоти, холестероли), пошкоджуючи мембрани внутрішньоклітинних органел (мітохондрій, лізосом, ендоплазматичного ретикулуму), реагують з ДНК, протеїнами, ліпідами та іншими макромолекулами, порушують численні клітинні сигнальні шляхи, екстенсивно руйнують ДНК, що зрештою призводить до загибелі пухлинних клітин (через некроз, апоптоз, автофагію), деструкції пухлинної мікросудинної системи, місцевої ішемії, а також до активації протипухлинних імунних реакцій [10, 12, 34, 37–39]. Однією з мішеней ФДТ є макрофаги, які після фотоопромінення продукують медіатори запалення і цитокіни (лімфокіни, тромбосани, простагландини, фактор некрозу пухлин тощо), що суттєво впливає на деградацію строми пухлини [40]. Крім того, ФДТ пошкоджує ендотеліальні клітини, що призводить до локального тромбозу, звуження судин і зрештою – до руйнування мікроциркуляторного русла. Сукупність цих ефектів спричиняє сильну імунну відповідь проти гліоми в експерименті [41]. Отже, ФДТ задіює механізми не лише прямих цитодеструктивних, а й опосередкованих імунomodуювальних протипухлинних ефектів, активуючи ланки вродженого і набутого імунітету.

Типи фотосенсибілізаторів

Для ФДТ застосовують як ФС, так і фотосенсибілізуючі прекурсори [10]. Ідеальні ФС мають бути очищені від домішок, щоб вибірково накопичуватися в пухлинній тканині і мати змогу долати гематоенцефалічний бар'єр. Фотосенсибілізатори також мають локалізуватися у пухлинній тканині без одночасного накопичення в значних концентраціях здоровою тканиною і володіти максимальною цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітин за рахунок поглинання фотонів світла в діапазоні спектру 650–700 нм. Важливо, щоб ФС не спричиняли системну токсичність і швидко виводилися з організму [42, 43]. Селективність накопичення ФС у головному мозку – одне з ключових питань у проблемі підвищення ефективності ФДТ. Після введення ФС накопичуються в усіх органах тіла, але пухлинна тканина має до них більшу спорідненість [35]. Гематоенцефалічний бар'єр, який перешкоджає проникненню більшості лікарських препаратів, не є перешкодою для ФС. Вибірковість накопичення ФС у тканинах головного мозку варіює від 3:1 до 50:1 порівняно з нормальними тканинами [42].

Фотосенсибілізатори поділяють на молекули 1-го, 2-го і 3-го покоління.

Молекули ФС 1-го покоління – це порфірини, а саме порфімер натрію і похідні гематопорфірину (HrD, запатентована комбінація мономерів, димерів та олігомерів, отриманих з гематопорфірину) [10]. У 1984 р. Т.Д. Dougherty та співавт. [44] провели дослідження з виділення активної фракції HrD. Очищена суміш мономерів, димерів і олігомерів HrD отримала комерційну назву Photofrin (США). У ФРН аналогом є Photosun. Ці сполуки характеризуються сильним поглинанням у діапазоні ~400 нм, але мають обмежене поглинання збудження при довгих хвилях світла [45]. HrD – неефективний продуцент синглетного кисню, що потребує тривалої фотостимуляції для досягнення адекватного терапевтичного ефекту [46]. Для ФДТ з препаратами на основі похідних HrD застосовують

лазерне випромінювання з довжиною хвилі 628–632 нм, при цьому глибина фотоіндукованих некрозів не перевищує 1 см. Дози світлової енергії істотно варіюють (від 50 до 500 Дж/см²) і залежать від розмірів та локалізації пухлинного ураження.

Фотосенсибілізатори 2-го покоління, такі як хлорини (талапорфін натрію і темопорфін (meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin (mTHPC)), феофорбіди, бактеріофеофорбіди, металопорфірини, пурпури, фталоціаніни і 5-амінолевулінова кислота (5-ALA), були розроблені для подолання обмежень, властивих сенсибілізаторам 1-го покоління. Зазвичай вони активуються довжиною хвилі >600 нм та ефективніші щодо продукції синглетного кисню [10]. Талапорфін натрію активується світлом з довжиною хвилі 664 нм [46, 47]. Темопорфін (mTHPC) – найпотужніший з клінічно доступних ФС (активується фотостимуляцією 652 нм), добре переноситься, але має світлочутливість, що зберігається до 6 тиж після введення. Це один препарат mTHPC – Foscan (ФРН). Для ФДТ потрібні мінімальні його дози (0,1–0,15 мг/кг маси тіла) та енергії світла (10–20 Дж/см²) з довжини хвилі 652 нм. Однак його використання асоціюється з побічними ефектами (розвиток стенозу трахеї та бронхів, езофаготрахеальних фістул, перфорацій стравоходу). Препарат досить швидко виводиться з організму, шкірна токсичність спостерігається протягом 1 тиж [48, 49]. До цієї групи ФС належать Пурлітин (етіопурпурин селену) (США) [50] і Лютекс (США), особливістю якого є висока селективність накопичення в пухлинах [51]. Фотосенсибілізатори на основі порфірозинів та фталоціанінів цинку і алюмінію досліджують щодо цитотоксичної активності як нові протипухлинні препарати [52].

Із комерційно доступних ФС 2-го покоління використовують 5-ALA [53], який фізіологічно є проміжним продуктом синтезу гему. Клінічне використання зумовлене пероральною біодоступністю і сприятливим профілем безпеки. 5-ALA має високу селективність, переважно накопичуючись у тканині ЗГ [10]. Дозволена FDA для ФДТ кератозу і флуоресцентно-керованої візуалізації пухлинної тканини під час хірургічного видалення ЗГ [10]. Фотодинамічна терапія на основі 5-ALA є ефективним методом ад'ювантного лікування ЗГ. 5-ALA індукує утворення протопорфірину IX (PpIX), що раціонально використовувати під час ФКХ ЗГ завдяки вибірково захопленню фотосенсибілізуючого PpIX пухлиною і мінімальної сенсибілізації шкіри [54]. Однак недостатнє накопичення PpIX може обмежувати можливість застосування ФКХ і ФДТ у крайових ділянках гліом [55].

Фотосенсибілізатори 3-го покоління характеризуються підвищеною селективністю до пухлинних клітин, що досягається за рахунок кон'югації з модифікаторами (наночастки і антитіла) [10, 46]. При розробці ФС 3-го покоління основну увагу приділено створенню проліків, які активуються лише всередині пухлинних клітин. Метою раціонального дизайну ФС 3-го покоління є зменшення побічних ефектів при оптимізації фармакокінетики та властивостей поглинання збудження для максимального збільшення ефективного вікна ФДТ. Вивчаються нові ФС з груп поліметинових і трикарбонціанінових барвників, які мають деякі переваги перед сполуками порфіринового ряду. Для них характерна смуга поглинання світла з високим молярним коефіцієнтом у діапазоні спектру 700–900 нм. Нині ФС 3-го

покоління ще не отримали дозволу для клінічного застосування для ФДТ у пацієнтів.

Експериментальні дослідження фотодинамічної терапії

В експериментальних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* підтверджена ефективність ФДТ пухлин головного мозку з використанням ФС 1-го і 2-го покоління (HrD, mTHPC, синопорфірин натрію, фталоціаніни ZnPc та Zn (II), тетрамінефталоціанін (TAZnPc), 5-ALA, хлорин Е6) як окремо, так і у поєднанні з фракціонованою радіотерапією [56], сонодинамічною терапією [57], хіміотерапією темозоломідом (TMZ) (синергічний ефект) [58] або інгібіторами EGFR [59, 60]. Зокрема *in vitro* показано протипухлинний ефект ФДТ з 5-ALA у культурах клітин ЗГ SU-DIPG-XIII у поєднанні з фракціонованою радіотерапією [56]. Фталоціаніни ZnPc і TAZnPc *in vitro* спричиняли загибель клітин ГБ ліній T98G, MO59, LN229 та U87-MG шляхом апоптозу, що супроводжувалося активацією каспази 3, втратою морфології і функцій мітохондрій, цілісності лізосом, екстерналізацією фосфатидилсерину та фрагментацією ДНК пухлинних клітин [61]. Виявлено протипухлинні ефекти поєднання ФДТ синопорфірином натрію і сонодинамічної терапії *in vitro* у клітинах гліоми U118 [57]. Отримано багатообіцяючі результати ФДТ хлорином Е6 гліоми щурів С6 і 101.8 *in vivo* [62].

Експериментальне дослідження ФДТ *in vitro* із застосуванням ФС 2 покоління – фотосенсу (сульфованого фталоціаніну алюмінію) проведене в Інституті нейрохірургії у лабораторії культивування тканин (проф. В.Д.Розуменко та проф. В.М.Семенова). Метод культивування тканин використано для отримання оптимального ефекту фотодеструкції пухлинних клітин у культурах перещепленої ЗГ мозку щура 101.8 та первинних культурах ЗГ людини. Паралельно у порівняльному аспекті вивчено реакцію культивованих нейроклітин мозку експериментальних тварин на вплив ФС і лазерного опромінення за різними схемами. Показано, що лазерне опромінення з довжиною хвилі 675 нм культур експериментальної гліоми 101.8, інкубованих попередньо в поживному середовищі з додаванням фотосенсу (5 мкг/мл), спричиняє фотодеструкцію більшості пухлинних клітин, яка зростає зі збільшенням експозиції від 120 до 240–300 с (субтотальне пошкодження пухлинних клітин та різко виражена клітинна втрата). Оцінка 24-годинного впливу ФС на культури нормального мозку новонароджених щурів засвідчила стійкість нейроцитів до накопичення ФС та лише слабке його включення в цитоплазму частини гліальних клітин, що підтверджує відсутність нейротоксичності при його використанні [26, 27, 63]. Результати цих досліджень лягли в основу клінічної розробки режимів ФДТ у нейроонкологічних хворих [29, 64].

У дослідженні впливу ФДТ на клітини гліосаркоми лінії 9L/lacZ *in vitro* з використанням фотодитазину (PDZ) і світлодіодного джерела світла Biopdi/IRRAD-LED 660 за довжини хвилі 660 нм показало 100% загибель пухлинних клітин за різних концентрацій ФС, який накопичувався переважно в ділянці ядра і цитоплазми [65].

Фотосенс і PDZ при застосуванні світлової дози 20 Дж/см² (lex 615–635 нм) ефективно індукували загибель клітин гліоми GL261 і фібросаркоми MCA205 [66]. Фотосенс переважно локалізувався у лізосомах,

а загибель клітин у результаті фотоопромінення пригнічувалася інгібітором апоптозу (zVAD-fmk), феростатином-1 та інгібіторами фероптозу (DFO), але не інгібітором некроптозу некростатином-1. Натомість PDZ накопичувався в ендоплазматичному ретикулумі та апараті Гольджі, а фотохімічна загибель клітин пригнічувалася лише z-VAD-fmk. Пухлинні клітини, що гинули через індуковану фотосенсом або PDZ фотохімічну реакцію, виділяли кальретикулін, HMGB1 і ATP та ефективно поглиналися BMDC (bone-marrow derived dendritic cells), які дозрівали, активувались і продукували інтерлейкін-6, що може у перспективі бути застосовано в імунотерапії раку [66].

Накопичення ФС та ефективність ФДТ оцінювали *in vitro* у різних лініях гліоми, первинних нейронах і астроцитах щурів та *in vivo* у здоровому мозку і гліомі RG2 щурів лінії Фішера [67]. Дослідження *in vitro* на щурах показали значне поліпшення виживаності первинних нейрональних клітин щурів після ФДТ, дослідження *in vivo* – зменшення об'єму набряку/запалення на 10-ту добу після PpIX-опосередкованої ФДТ, що підтверджує нейрозахисний ефект. Помірна гіпотермія збільшувала флуоресценцію PpIX у пухлині у 5 разів та середній час виживаності щурів після ФДТ, не впливаючи на нормальні структури мозку [67].

У дослідженні *in vivo* щурам fox1 rnu/rnu з перещепленою ГБ U87 після внутрішньочеревинної ін'єкції 5-ALA (100 мг/кг) інтерстиціально опромінювали пухлину у двох режимах: з високою (30 мВТ) або низькою (4,8 мВТ) інтенсивністю опромінення. Вища інтенсивність і фракціонованість опромінення спричиняла більший ступінь некрозу пухлини [54].

Експериментальні підходи до підвищення ефективності фотодинамічної терапії

Для підсилення флуоресценції ФС застосовують різні режими передкондиціонування. Так, вибіркоче підсилення флуоресценції PpIX і ФДТ з 5-ALA було досягнуто попереднім кондиціонуванням клітин гліоми та контрольних астроцитів кальцитріолом протягом 48 год перед інкубацією з 5-ALA. Автори припускають, що комбіноване лікування пухлинних клітин гліоми кальцитріолом з використанням 5-ALA може бути ефективним і селективним терапевтичним методом для підвищення якості флуоресценції PpIX, індукованого 5-ALA [55].

Для збільшення ефективності ФДТ досліджують комбінацію різних методів лікування. Доведено синергічний ефект ФДТ та хіміотерапії. Показано, що препарат гефітініб – інгібітор EGFR, розроблений для лікування раку грудей і легень, може підсилювати фотодинамічний ефект у пухлинних клітинах головного мозку через опосередковане гефітінібом пригнічення АТР-зв'язувального касетного транспортера ABCG2, що запобігає відтоку ФС з пухлинних клітин головного мозку і підсилює ефект ФДТ [59]. Також досліджено комбінований ефект іншого інгібітора EGFR – лапатиніба. Його введення за 24 год до ФДТ і впродовж 3–5 днів після ФДТ значно збільшило накопичення PpIX та зниження LD₅₀ після PpIX-опосередкованої ФДТ у лініях клітин ЗГ U87 і U87vIII *in vitro* та підвищило виживаність щурів з перещепленою гліомою U87 і GSC-30 порівняно з терапією лише лапатинібом або ФДТ [60]. Комбінація TMZ із ФДТ значно збільшувала концентрацію TMZ у тканинах гліоми, посилювала апоптоз пухлинних клітин і збільшувала середню виживаність щурів з перещепленою гліомою [58].

Одним з маркерів пухлинних судин у гліомі є додатковий домен А фібронектину (ED A). Використання антитіл проти ED A фібронектину сприяло накопиченню ФС (F8-SIP) у мікросудинному руслі перещепленої гліоми SF126 у мишей nude [68]. Наступна ФДТ індукувала стаз мікросудин і тромбоз зі зменшенням функціональної щільності та зниження росту гліоми з відновленням мікроциркуляції через 4 дні після лікування. Багаторазове застосування ФДТ перешкоджало відновленню мікросудин і призводило до тривалого антигліомного ефекту [68].

Природа і роль ROS-опосередкованих ушкоджень пухлинних клітин у результаті ФДТ повністю не з'ясовані. У зв'язку з цим варта уваги реакція сигнальних засобів, генної терапії та ФДТ [73]. Фотодинамічна терапія була ефективнішою в клітинах HeLa, трансфікованих Sx43, та клітинах гліоми U87, що експресували Sx43, за умов високої клітинної щільності. Цей ефект суттєво пригнічувався за відсутності експресії Sx43 або блокуванні Sx43-GJIC. Крім того, за наявності Sx43-GJIC фотофрין-ФДТ зменшувала масу пухлинних ксенотрансплантатів *in vivo*. Підвищена ефективність ФДТ, пов'язана із Sx43-GJIC, корелювала із сигнальними шляхами стресу, опосередкованого ROS, Ca²⁺ і перекисним окисненням ліпідів [73]. Отже, стратегії підсилення експресії Sx43 або функції Sx43-GJIC можуть підвищити чутливість клітин пухлин до ФДТ та ефективність лікування.

Також відомо, що щільні міжклітинні з'єднання (GJIC), утворені конексином (Cx) 43, можуть поліпшувати передачу «сигналу смерті» між клітинами, підвищуючи цитотоксичну дію хіміотерапевтичних засобів, генної терапії та ФДТ [73]. Фотодинамічна терапія була ефективнішою в клітинах HeLa, трансфікованих Sx43, та клітинах гліоми U87, що експресували Sx43, за умов високої клітинної щільності. Цей ефект суттєво пригнічувався за відсутності експресії Sx43 або блокуванні Sx43-GJIC. Крім того, за наявності Sx43-GJIC фотофрין-ФДТ зменшувала масу пухлинних ксенотрансплантатів *in vivo*. Підвищена ефективність ФДТ, пов'язана із Sx43-GJIC, корелювала із сигнальними шляхами стресу, опосередкованого ROS, Ca²⁺ і перекисним окисненням ліпідів [73]. Отже, стратегії підсилення експресії Sx43 або функції Sx43-GJIC можуть підвищити чутливість клітин пухлин до ФДТ та ефективність лікування.

Клінічні дослідження фотодинамічної терапії

Як зазначено вище, ФДТ як напрям лікування пухлин розвивається впродовж декількох десятиріч. В одному з перших повідомлень про ФДТ тканини гліоми у 1980 р. прогнозували, що подальше вдосконалення техніки сприятиме кращому проникненню в пухлинну тканину і радикальшому знищенню клітин гліоми [16]. Хоча проведено велику кількість випробувань застосування ФДТ для лікування злоякісних пухлин головного мозку, більшість з них є неконтрольованими дослідженнями фази I або II, які дуже відрізняються за схемами проведення (вибір і доза ФС, вибір та доза фотоопромінення, спосіб опромінення і використання додаткових методів, вибір та формування груп хворих за діагнозами, показники і трактування отриманих результатів досліджень тощо), що надзвичайно ускладнює загальний аналіз та оцінку ефективності лікування.

У 1996 р. опубліковано результати відкритих клінічних досліджень фази I та II, у які було залучено понад 310 пацієнтів з первинними або рецидивними злоякісними пухлинами. Пацієнти отримували ФДТ після резекції пухлини. Виявлено чітку тенденцію до збільшення середньої виживаності пацієнтів після

хірургічного видалення та одноразової ФДТ [18]. Група дослідників із Королівської лікарні Мельбурна на підставі клінічного досвіду проведення ФДТ для лікування гліом у понад 350 пацієнтів із застосуванням HpD (з 1987 р.) та борованого порфірину (з 2001 р.) повідомила про загальну виживаність пацієнтів із повторно діагностованими і рецидивними ГБ 28,0 і 40,0% через 2 роки та 22,0 і 34,0% через 5 років. Метааналіз даних понад 1000 пацієнтів зі ЗГ показав, що медіана виживаності після ФДТ при повторно діагностованих і рецидивних ГБ становила 16,1 і 10,3 міс відповідно [74]. За результатами фази II клінічних випробувань (JMA-IIA00026, Японія) інтраопераційної ФДТ із талапорфіном натрію [11] із залученням 27 пацієнтів з вперше виявленими або рецидивними первинними паренхіматозними пухлинами головного мозку, серед 22 пацієнтів, надалі залучених у когорту дослідження, 12-місячна загальна виживаність та 6-місячна виживаність без прогресування після операції і ФДТ становили 95,5 та 91,0% відповідно, у 13 пацієнтів із вперше діагностованою ГБ – 100%. Побічні ефекти на шкірі, які можна пов'язати з використанням талапорфіну натрію, зареєстровано у 7,4% пацієнтів. Результати тесту на світлочутливість шкіри були відносно м'якими і повністю зникли протягом 15 днів після введення фотосенсибілізатора в усіх пацієнтів [11].

При ЗГ досліджували переважно два фотосенсибілізуючі агенти: порфімер натрію (Photofrin, схвалений FDA для лікування раку стравоходу) [75] і 5-ALA (схвалена FDA для візуалізації клітин ГБ під час операції) [13]. У клінічних дослідженнях ФДТ зазвичай поєднували з іншими терапевтичними впливами чи маніпуляціями.

Одночасне застосування хірургії під контролем флуоресценції (ФКХ) і ФДТ дає змогу як візуалізувати пухлинні клітини, так і селективно їх знищувати [34]. Для інтраопераційної та післяопераційної ФДТ розроблені спеціальні пристрої на основі оптоволоконно-керованої техніки. Незалежно від ФДТ ФС використовують для допоміжного окреслення меж пухлини з метою максимального її видалення під час ФКХ (5-ALA, флуоресцеїн, індоціанін зелений, ендогенні флуорофори) [76].

Одне з основних застережень ФДТ полягає в тому, що лазерний промінь має досягати клітин, що містять сенсibiliзуючий агент. У лазерів, що зазвичай використовують, діапазон довжин хвиль становить 630–690 нм, а глибина проникнення рідко перевищує 5,0 мм у більшості тканин [77]. Однак ефекти ФДТ можуть бути більшими, оскільки, за даними МРТ, середній показник глибини проникнення становить 9,1 мм [78], а посмертний гістопатологічний аналіз виявив проникнення до 12,7 мм [79]. Однак глибоко розташовані злоякісні клітини залишаються абсолютно неураженими. Крім того, за даними [78], 75% випадків продовженого росту/рецидивів пухлини спостерігали в зоні ФДТ, що ставить під сумнів тривалий ефект навіть у порожнинній резекції. Проте, з огляду на клінічну доступність ФС та низький рівень ризику цієї терапії, необхідні подальші дослідження її використання при ГБ [80].

Проведено невелику кількість клінічних випробувань застосування ФДТ (порфімер натрію, 5-ALA) у лікуванні ЗГ, з них декілька припинено або відкликано (n=3) або їх статус невідомий (n=3), 4 тривають [81].

За результатами випробування (фаза III) із застосуванням порфімеру натрію для лікування ГБ (n=27) [82], пацієнти, які отримували п'ять щоденних

сеансів ФДТ за допомогою імплантованого лазера в порожнину резекції, мали кращу виживаність порівняно з особами, що не отримували ФДТ, але пацієнтам, які отримували ФДТ, проведено резекцію за допомогою ФКХ, що сама по собі поліпшує результати лікування [13]. Крім того, 15% пацієнтів в обох групах отримували TMZ, що обмежило узагальнення результатів цього дослідження.

В іншому випробуванні (фаза I) застосовували 5-ALA для ФКХ та інтраопераційної ФДТ у 20 пацієнтів із ГБ, що рецидивує [78]. Після 5-ALA ФКХ у порожнину резекції вводили 1–4 циліндричних лазерних дифузори і проводили ФДТ під загальним наркозом упродовж 60 хв (635 нм, дифузор 200 мВт/см) при безперервному зрошенні для підтримки оптичної прозорості та вентиляції 100% киснем. За даними МРТ, яку проводили через 24 год, 14 днів та кожні наступні 3 міс, як єдиний побічний ефект в 1 пацієнта відзначено інфікування в місці хірургічного втручання через 6 міс. У 16 (80%) із 20 випадків виявлено цитотоксичний набряк уздовж краю резекції, який регресував або зникав через 4–5 міс. Медіана виживання без прогресування становила 6 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) – 4,8–7,2 міс), що є порівняним зі стандартом лікування при рецидивній ГБ [83] та підтверджує інноваційність та безпечність комбінації ФКХ і ФДТ із застосуванням 5-ALA як методу локального контролю пухлин, перспективного для виживання без прогресування пухлини [78].

Попередні результати клінічного дослідження (фаза I) Intraoperative Photodynamic Therapy of GBM (INDYGO) clinical trial (NCT03048240) із залученням 10 пацієнтів з первинною ГБ, розпочатого у 2017 р. в Університетському госпіталі м. Лілль (Франція), засвідчили безпечність та доцільність застосування ФДТ на основі 5-ALA при первинній ГБ [80]. Стандартизований лікувальний підхід передбачав максимальну резекцію (наближену до повної або загальної тотальної резекції пухлини) під контролем 5-ALA ФКХ з наступною інтраопераційною ФДТ. У післяопераційний період пацієнтам проводили ад'ювантну терапію (за протоколом Stupp). Подальше спостереження передбачало клінічні обстеження і МРТ головного мозку кожні 3 міс до прогресування пухлини та/або смерті. Не зафіксовано неприйнятних або неочікуваних токсичних чи серйозних побічних ефектів. На момент проміжного аналізу 12-місячна безрецидивна виживаність становила 60% (медіана – 17,1 міс), 12-місячна загальна виживаність – 80% (медіана – 23,1 міс) [80]. Отже, інтраопераційна ФДТ 5-ALA, що вводиться відразу після максимальної резекції як додаткова терапія при первинній ГБ, є безпечною і може допомогти знизити ризик рецидиву завдяки таргетуванню залишкових пухлинних клітин у порожнині резекції.

В інших дослідженнях, що тривають, використовують стереотаксичну ФДТ при первинній (NCT03897491) і рецидивній (NCT04469699) ГБ, а також інтраопераційну та інтерстиціальну ФДТ (іФДТ) при первинній ГБ (NCT04391062, NCT03897491).

У роботі [84] аналізували результати МРТ у 11 пацієнтів з первинною ГБ після іФДТ. Процедура передбачала застосування 5-ALA для селективного метаболізму протопорфірину IX (PpIX) у пухлинних клітинах та опромінення з використанням інтерстиціально розташованих оптичних циліндричних волокон дифузора (2–10 волокон, довжина дифузора 2–3 см, 200 мВт/см, 635 нм, 60 хв опромінення), а також

інтраопераційний спектральний онлайн-моніторинг. Результати МРТ свідчили про спричинену ФДТ деоксигенацію гемоглобіну, утворення метгемоглобіну та узгоджувалися з експериментами *in vitro*.

Результати ретроспективного дослідження Медичної клініки Мюнхенського університету (Німеччина) щодо аналізу профілю ризику іФДТ з використанням індукованого 5-ALA PpIX як цитотоксичного ФС у великій моноцентричній когорті пацієнтів з локальним рецидивом пухлини після стандартної терапії (які послідовно проходили лікування в період з 2006 до 2018 рр.) довели її перспективність при місцевих рецидивах ЗГ [85]. Проліковано 47 пацієнтів, з них 44 оцінили ретроспективно. До рецидивних гліом належали 37 ГБ (WHO grade 4) і 7 анапластичних астроцитом (WHO grade 3). У 30 (68,2%) пухлин виявлено метильовану O-6-метилгуанін-ДНК-метилтрансферазу (MGMT), у 29 (65,9%) – ізоцитратдегідрогеназу (IDH) дикого типу. Лікування після першого рецидиву отримували 26 (59,1%) пацієнтів, після другого – 9 (20,5%), після третього або подальшого – ще 9 (20,5%). Середній цільовий об'єм іPDT становив 3,34 см³ (0,50–22,8 см³). Тяжке неврологічне погіршення тривало понад 6 тиж лише в одного пацієнта. Медіана тривалості часу до невдачі лікування (time-to-treatment-failure (TTF)) становила 7,1 міс (95% ДІ – 4,4–9,8 міс), медіана післярецидивного виживання – 13,0 міс (95% ДІ – 9,2–16,8 міс). Показники 2-річного та 5-річного післярецидивного виживання становили 25,0 і 4,5% відповідно. Відповідь на лікування не мала суттєвого зв'язку з характеристиками пацієнта, чинниками, пов'язаними з лікуванням, або молекулярними маркерами. Багатообіцяючий результат і прийнятний профіль ризику заслуговують на подальшу проспективну оцінку, зокрема для визначення механізмів та прогностичних чинників сприятливої відповіді на лікування ЗГ [85].

У дослідженні [86] ретроспективно оцінювали ефективність ФДТ з талапорфіном натрію у пацієнтів, прооперованих з приводу рецидиву ГБ. Середня безрецидивна виживаність у пацієнтів з ФДТ (n=72) та контрольної групи (n=38) після другої операції становила 5,7 і 2,2 міс відповідно (p=0,0043), середня загальна виживаність після другої операції – 16,0 та 12,8 міс відповідно (p=0,031). У групі ФДТ не було суттєвої різниці щодо термінів безрецидивної та загальної виживаності між пацієнтами, в яких раніше діагностували ГБ, і тими, у кого була злоякісна трансформация в ГБ із менш злоякісних варіантів гліоми. Тому застосування ФДТ при прогресуванні ГБ може мати потенційні переваги для виживання, а її ефективність не залежить від дорецидивної патології [86].

В іншому дослідженні [87] порівняли клінічні та хірургічні дані лікування пацієнтів з первинною ГБ, розподілених на три групи: прооперовані із застосуванням 5-ALA ФКХ та подальшою імплантацією пластин BCNU (n=20, група I), прооперовані з імплантацією пластин BCNU (n=42, група II), прооперовані із застосуванням 5-ALA ФКХ (n=59 пацієнтів, III група). У пацієнтів групи I у 15% випадків тривалість життя перевищувала 3 роки, медіана безрецидивної та загальної виживаності становила відповідно 11 і 22 міс. Пацієнти з імплантацією пластин BCNU мали значно вищу виживаність при видаленні пухлини за допомогою 5-ALA ФКХ (22 міс з 5-ALA (I група) проти 18 міс без 5-ALA (II група), p<0,0001). У пацієнтів групи I зафіксували збільшення виживання

порівняно з групою III (22 міс з пластинами BCNU проти 21 міс без пластин BCNU, $p=0,0025$). Кількість небажаних явищ, пов'язаних із пластинами, значно не збільшувалася при застосуванні 5-ALA ФКХ (20% з 5-ALA та 19% без 5-ALA) і не впливала на результат виживання. Це дослідження підтверджує синергічну дію у пацієнтів із первинними ГБ технології 5-ALA ФКХ та імплантації пластин BCNU без збільшення частоти побічних ефектів [87].

Отже, ФДТ як метод лікування має чітко сфокусовану дію, спрямовану на селективне збільшення зони руйнування пухлини під час операції, що дає змогу поліпшити терміни виживання та якість життя пацієнтів із ЗГ. Основною перевагою методу ФДТ є його висока ефективність, органошадна технологія і низька системна токсичність. В опублікованих дослідженнях ефективності ФДТ відсутня інформація про розвиток резистентності до численних сеансів ФДТ, що припускає можливість повторних обробок пухлинних клітин, не видалених під час операції. Накопичений досвід застосування ФДТ при онкологічних захворюваннях дає підставу вважати, що ФДТ є одним з найефективніших методів припинення локального поширення пухлинних клітин, але необхідна оптимізація доз опромінення, кількості лікувальних процедур та інтервалів між ними. Ефективність фотодинамічного ушкодження сенсibilізованої клітини визначається внутрішньоклітинною концентрацією сенсibilізатора, його локалізацією в клітині, фотохімічною активністю, а також дозою лазерного опромінення. Необхідно провести фундаментальні дослідження з розробкою нових експериментальних моделей ФДТ, в яких застосовуватимуть кратні впливи на пухлину.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Ця стаття є оглядом літератури, тому схвалення етичного комітету не потрібне.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, Neff C, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians. *Neurooncol Pract*. 2022 Feb 22;9(3):165-182. doi: 10.1093/nop/npac015
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*. 2021 Oct 5;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200
- Fedorenko Z, Michailovich Yu, Goulak L, Gorokh Ye, Ryzhov A, Soumkina O, Koutsenko L. CANCER IN UKRAINE,

- 2020 - 2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. 2022;23. Available at: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm
- Kliuchka VM, Rozumenko AV, Rozumenko VD, Semenova VM, Malysheva TA. [Heterogeneity of oligoastrocytoma: morphology, surgery, and survival in the series of 163 patients. Retrospective study]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2018;(3):24-33. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.126654
- Rozumenko AV, Kliuchka VM, Rozumenko VD, Fedorenko ZP. [Survival rates in patients with the newly diagnosed glioblastoma: Data from the National Cancer Registry of Ukraine, 2008-2016]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2018;(2):33-9. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.124878
- Dupont C, Vermandel M, Leroy HA, Quidet M, Lecomte F, Delhem N, Mordon S, Reynolds N. Intraoperative photodynamic therapy for Glioblastomas (INDYGO): Study Protocol for a Phase I Clinical Trial. *Neurosurgery*. 2019 Jun 1;84(6): E414-E419. doi: 10.1093/neuros/nyy324
- van Solinge TS, Nieland L, Chiocca EA, Broekman MLD. Advances in local therapy for glioblastoma - taking the fight to the tumour. *Nat Rev Neurol*. 2022; Apr;18(4):221-236. doi: 10.1038/s41582-022-00621-0
- Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, Cramer G, Stepp H, Jesu Raj JG, Bozec D, Busch TM, Hadjipanayis CG. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2019 Feb;141(3):595-607. doi: 10.1007/s11060-019-03103-4
- 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 Oct;119(4):845-52. doi: 10.3171/2013.7.JNS13415
- Quirk BJ, Brandal G, Donlon S, Vera JC, Mang TS, Foy AB, Lew SM, Girotti AW, Jogonal S, LaViolette PS, Connelly JM, Whelan HT. Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors--where do we stand? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015 Sep;12(3):530-44. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006; May;7(5):392-401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
- Wyss P, Tadir Y, Tromberg BJ, Haller U. History of photomedicine. *Photomedicine in Gynecology and Reproduction*. Basel: Karger, 2000. p. 4-11.
- Назарян РС, Спірідінова КЮ, Піонтковська ОВ, Власов АВ. Фотодинамічна терапія: від давнини до сьогодення. *Огляд літератури. Новини стоматології*. 2015;(3):68-70.
- Perria C, Capuzzo T, Cavagnaro G, Datti R, Francaviglia N, Rivano C, Tercero VE. Fast attempts at the photodynamic treatment of human gliomas. *J Neurosurg Sci*. 1980 Jul-Dec;24(3-4):119-29
- Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas. *J Clin Laser Med Surg*. 1996 Oct;14(5):263-70. doi: 10.1089/clm.1996.14.263
- Kostron H, Obwegeser A, Jakober R. Photodynamic therapy in neurosurgery: a review. *J Photochem Photobiol B*. 1996 Nov;36(2):157-68. doi: 10.1016/s1011-1344(96)07364-2
- Kostron H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. *Methods Mol Biol*. 2010;635: 261-80. doi: 10.1007/978-1-60761-697-9_17
- Gamaleya NF. [Lasers in experiment and clinic]. *Moscow: Medicine*; 1972. Russian.
- Завадська ТС, Бойко ІІ, Бойко АГ. Фотодинамічна терапія в онкології. *Онкологія*, 2021;(1-2):53-56.
- Богачиков НІ, Мельник ІС, Розуменко ВД. Техніка і методологія фотодинамічної терапії. Т.1. Лазери в терапії злоякісних опухолей: Київ: Київський політехнічний інститут; 1995.
- Бидненко ВН, Сигал ВЛ, Розуменко ВД. Ефекты локальной гипертермии при фотодинамической терапии опухолей мозга. *Доповіді НАН України*. 1999;(10):181-85.

24. Bidnenko VN, Sigal VL, Rozumenko VD. Theoretical estimations of the area of destruction in brain tumors under photodynamic therapy. Proc. SPIE 4162, Controlling Tissue Optical Properties: Applications in Clinical Study, (3 Nov. 2000); doi: 10.1117/12.405938.
25. Носов АТ, Розуменко ВД, Семенова ВМ, Медяник Ю. Морфофункціональні зміни мозку при дії випромінювання високоенергетичних вуглекислотного, неодимового-АІГ та гольмієвого лазерів. Бюллетень УАН. 1998;(5):136-137.
26. Розуменко В.Д., Семенова В.М. Фотодинамическая терапия опухолей головного мозга: эффект в культуре глиомы (штамм 101.8) с применением фталоцианина. Фотобиология і фотомедицина. 2000;1(2):65-70.
27. Розуменко ВД, Семёнова ВМ, Стайно ЛП, Герасенко КМ. Фотодинамическая терапия опухолей головного мозга: эффект в культуре глиомы (штамм 101. 8). Ukrainian Neurosurgical Journal, 2001; 4:59-66.
28. Розуменко ВД, Семенова ВМ, Отман О. Морфологические изменения ткани мозга и глиальных опухолей под действием высокоэнергетического излучения углекислотного и АИГ-неодимового лазера. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2004;(3):36-42.
29. Розуменко ВД, Сігал ВЛ, Хоменко ОВ, Герасенко КМ. Спосіб терапії гліомокоротзашованих пухлинних тканин. Патент України 49273. 2002 Вересень 16.
30. Березовська ІВ, Білаш ОМ, Рожицький ММ. Фотосенсібілізатор для фотодинамічної терапії. Патент України 87864. 2014 Лютий 25.
31. Холін ВВ. Спосіб опромінення пухлини методом лазерного сканування в фотодинамічній терапії. Патент України 89226. 2014 Квітень 10.
32. Beck TJ, Kreth FW, Beyer W, Mehrkens JH, 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; Jun;39(5):386-93. doi: 10.1002/lsm.20507
33. Dubey SK, Pradyuth SK, Saha RN, Singhvi G, Alexander A, Agrawal M, Shapiro BA, Puri A. Application of photodynamic therapy drugs for management of glioma. Journal of Porphyrins and Pthalocyanines. 2019;23(11-12):1216-28. doi: 10.1142/S1088424619300192
34. Cramer SW, Chen CC. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. Front Surg. 2020 Jan 21;6:81. doi: 10.3389/fsurg.2019.00081
35. Гельфонд МЛ, Барчук АС, Васильев ДТ, Стуков АН. Возможности фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологической практике. Российский биотерапевтический журнал. 2003;2(4):67-71.
36. Minaev BF. [Spin-catalysis in the processes of photo- and bioactivation of molecular oxygen]. Ukr Biokhim Zh (1999). 2009 May-Jun;81(3):21-45. Russian.
37. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two– cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2005;(2):1–23. doi: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X
38. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA Cancer J Clin. 2011 Jul-Aug;61(4):250-81. doi: 10.3322/caac.20114
39. Kaneko S, Fujimoto S, Yamaguchi H, Yamauchi T, Yoshimoto T, Tokuda K. Photodynamic Therapy of Malignant Gliomas. Prog Neurol Surg. 2018;32:1-13. doi: 10.1159/000469675
40. Marks PV, Igbaseimokumo U, Chakrabarty A. A preliminary experimental in vivo study of the effect of photodynamic therapy on human pituitary adenoma implanted in mice. Br. J. Neurosurg. 1998;12 (2):140-5. doi: 10.1080/02688699845285
41. Li F, Cheng Y, Lu J, Hu R, Wan Q, Feng H. Photodynamic therapy boosts anti-glioma immunity in mice: a dependence on the activities of T cells and complement C3. J Cell Biochem. 2011; Oct;112(10):3035-43. doi: 10.1002/jcb.23228
42. Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy of brain tumors--a work in progress. Lasers Surg Med. 2006 Jun;38(5):384-9. doi: 10.1002/lsm.20338
43. Zavadskaya TS. Photodynamic therapy in the treatment of glioma. Exp Oncol. 2015; Dec;37(4):234-41
44. Dougherty TJ, Potter WR, Weishaupt KR. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative. In: Dorion D.R., Gomer C.J., editors. Porphyrin localization and treatment of tumors. New York: Alan R Liss Inc. 1984:301-314. Available at: <https://www.pdt-association.com/history>.
45. de Paula LB, Primo FL, Tedesco AC. Nanomedicine associated with photodynamic therapy for glioblastoma treatment. Biophys Rev. 2017 Oct;9(5):761-773. doi: 10.1007/s12551-017-0293-3
46. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2010 Jun;7(2):61-75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
47. Wang S, Bromley E, Xu L, Chen JC, Keltner L. Talaporfin sodium. Expert Opin Pharmacother. 2010 Jan;11(1):133-40. doi: 10.1517/14656560903463893
48. Müller S, Walt H, Dobler-Girdziunaite D, Fiedler D, Haller U. Enhanced photodynamic effects using fractionated laser light. J Photochem Photobiol B. 1998 Jan;42(1):67-70. doi: 10.1016/S1011-1344(97)00124-3
49. Veenhuizen RB, Ruevekamp MC, Oppelaar H, Helmerhorst TJ, Kenemans P, Stewart FA. Foscan-mediated photodynamic therapy for a peritoneal-cancer model: drug distribution and efficacy studies. Int J Cancer. 1997 Oct 9;73(2):230-5. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971009)73:2<230::aid-ijc12>3.0.co;2-j
50. Kaplan MJ, Somers RG, Greenberg RH, Ackler J. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). J Surg Oncol. 1998 Feb;67(2):121-5. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199802)67:2<121::aid-jso9>3.0.co;2-c
51. Renschler M, Yuen A, Panella T. Photodynamic therapy trials with Lutetium Texporphyrin. Photochem Photobiol. 1997; 65: 475.
52. Machacek M, Kollar J, Miletin M, Kucera R, Kubat P, Simunek T, Novakova V, Zimcik P. Anionic hexadeca-carboxylate tetrapyrzinozporphyrine: synthesis and in vitro photodynamic studies of water-soluble non-aggregating photosensitizer. RSC Advances. 2016;6(12):10064-77. doi: 10.1039/C5RA25881B.
53. Stepp H, Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma. Lasers Surg Med. 2018 Jul;50(5):399-419. doi: 10.1002/lsm.22933
54. Tetard MC, Vermandel M, Mordon S, Lejeune JP, Reyns N. Experimental use of photodynamic therapy in high grade gliomas: a review focused on 5-aminolevulinic acid. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014 Sep;11(3):319-30. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.04.004
55. Chen X, Wang C, Teng L, Liu Y, Chen X, Yang G, Wang L, Liu H, Liu Z, Zhang D, Zhang Y, Guan H, Li X, Fu C, Zhao B, Yin F, Zhao S. Calcitriol enhances 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence and the effect of photodynamic therapy in human glioma. Acta Oncol. 2014 Mar;53(3):405-13. doi: 10.3109/0284186X.2013.819993
56. Skandalakis GS, Bouras A, Rivera D, Rizea C, Raj JG, Bozec D, Hadjipanayis CG. Photodynamic Therapy of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma in Combination with Radiation. Neurosurgery. 2020 Dec;67(Supplement_1):nyaa447_873. doi: 10.1093/neuros/nyaa447_873
57. An YW, Liu HQ, Zhou ZQ, Wang JC, Jiang GY, Li ZW, Wang F, Jin HT. Sinoporphyrin sodium is a promising sensitizer for photodynamic and sonodynamic therapy in glioma. Oncol Rep. 2020 Oct;44(4):1596-1604. doi: 10.3892/or.2020.7695
58. Zhang X, Guo M, Shen L, Hu S. Combination of photodynamic therapy and temozolomide on glioma in a rat C6 glioma model. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014 Dec;11(4):603-12. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.10.007
59. Sun W, Kajimoto Y, Inoue H, Miyatake S, Ishikawa T, Kuroiwa T. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in malignant brain tumor cells. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 Feb;10(1):42-50. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.06.003.
60. Fisher C, Obaid G, Niu C, Foltz W, Goldstein A, Hasan T, Lilje L. Liposomal Lapatinib in Combination with Low-

- Dose Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioma. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(12):2214. doi: 10.3390/jcm8122214
61. Velazquez FN, Miretti M, Baumgartner MT, Caputto BL, Tempesti TC, Puccia CG. Effectiveness of ZnPc and of an amine derivative to inactivate Glioblastoma cells by Photodynamic Therapy: an in vitro comparative study. *Sci Rep*. 2019; 9:3010 doi: 10.1038/s41598-019-39390-0
 62. Завадська ТС, Таранець ЛП, Тромпак ОО. Опосередкована фотолоном фотодинамічна терапія експериментальних гліом. *Фотобіологія та фотомедицина*. 2013;(1-2):81-8. Available at: http://fnfjournal.univer.kharkov.ua/Ru/nomera/2013_1_2/zavadaska.pdf
 63. Розуменко В.Д., Семенова В.М., Стайно Л.П. Исследование эффекта фотодинамической терапии в культурах глиом головного мозга экспериментальных животных и человека. Аспекты применения метода культивирования тканей в нейробиологии и нейроонкологии. Киев: Интерсервис; 2018.
 64. Rozumenko VD. Innovative laser technologies in brain tumors surgery. *Photobiology and Photomedicine*. 2018;24:9-12. Available at: http://fnfjournal.univer.kharkov.ua/Ua/nomera/2018_1/1_rozumenko.pdf
 65. Fontana LC, Pinto JG, Pereira AHC, Soares CP, Raniero LJ, Ferreira-Strixino J. Photodithazine photodynamic effect on viability of 9L/lacZ gliosarcoma cell line. *Lasers Med Sci*. 2017 Aug;32(6):1245-1252. doi: 10.1007/s10103-017-2227-5
 66. Turubanova VD, Balalaeva IV, Mishchenko TA, Catanzaro E, Alzeibak R, Peskova NN, Efimova I, Bachert C, Mitroshina EV, Krysko O, Vedunova MV, Krysko DV. Immunogenic cell death induced by a new photodynamic therapy based on photosens and photodithazine. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec 16;7(1):350. doi: 10.1186/s40425-019-0826-3
 67. Fisher CJ, Niu C, Foltz W, Chen Y, Sidorova-Darmos E, Eubanks JH, Lilje L. ALA-PpIX mediated photodynamic therapy of malignant gliomas augmented by hypothermia. *PLoS One*. 2017 Jul 31;12(7):e0181654. doi: 10.1371/journal.pone.0181654
 68. Acker G, Palumbo A, Neri D, Vajkoczy P, Czabanka M. F8-SIP mediated targeted photodynamic therapy leads to microvascular dysfunction and reduced glioma growth. *J Neurooncol*. 2016 Aug;129(1):33-8. doi: 10.1007/s11060-016-2143-8
 69. Eyler CE, Wu Q, Yan K, MacSwords JM, Chandler-Militello D, Misuraca KL, Lathia JD, Forrester MT, Lee J, Stamler JS, Goldman SA, Bredel M, McLendon RE, Sloan AE, Hjelmeland AB, Rich JN. Glioma stem cell proliferation and tumor growth are promoted by nitric oxide synthase-2. *Cell*. 2011 Jul 8;146(1):53-66. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.006
 70. Bhowmick R, Girotti AW. Pro-survival and pro-growth effects of stress-induced nitric oxide in a prostate cancer photodynamic therapy model. *Cancer Lett*. 2014 Feb 1;343(1):115-22. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.025
 71. Fahey JM, Korytowski W, Girotti AW. Upstream signaling events leading to elevated production of pro-survival nitric oxide in photodynamically-challenged glioblastoma cells. *Free Radic Biol Med*. 2019 Jun; 137:37-45. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.013
 72. Fahey JM, Girotti AW. Nitric Oxide Antagonism to Anti-Glioblastoma Photodynamic Therapy: Mitigation by Inhibitors of Nitric Oxide Generation. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 15;11(2):231. doi: 10.3390/cancers11020231
 73. Wu DP, Bai LR, Lv YF, Zhou Y, Ding CH, Yang SM, Zhang F, Huang JL. A novel role of Cx43-composed GJIC in PDT phototoxicity: an implication of Cx43 for the enhancement of PDT efficacy. *Int J Biol Sci*. 2019 Jan 1;15(3):598-609. doi: 10.7150/ijbs.29582
 74. Chernov MF, Muragaki Y, Kesari S, McCutcheon IE (eds): Intracranial Gliomas. Part III - Innovative Treatment Modalities. *Prog Neurol Surg*. Basel, Karger. 2018;32:1-13. doi: 10.1159/000469675.
 75. Bellnier DA, Greco WR, Loewen GM, Nava H, Oseroff AR, Dougherty TJ. Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (Photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyropheophorbide-a (Photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX. *Lasers Surg Med*. 2006; Jun;38(5):439-44. doi: 10.1002/lsm.20340
 76. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, Broekman ML. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jan;159(1):151-167. doi: 10.1007/s00701-016-3028-5
 77. Wang HW, Zhu TC, Putt ME, Solonenko M, Metz J, Dimofte A, Miles J, Fraker DL, Glatstein E, Hahn SM, Yodh AG. Broadband reflectance measurements of light penetration, blood oxygenation, hemoglobin concentration, and drug concentration in human intraperitoneal tissues before and after photodynamic therapy. *J Biomed Opt*. 2005; Jan-Feb;10(1):14004. doi: 10.1117/1.1854679
 78. Schipmann S, Mütter M, Stögbauer L, Zimmer S, Brokinkel B, Holling M, Grauer O, Suero Molina E, Warneke N, Stummer W. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J Neurosurg*. 2020; Jan 24:1-11. doi: 10.3171/2019.11.JNS192443
 79. Akimoto J, Fukami S, Suda T, Ichikawa M, Haraoka R, Kohno M, Shishido-Hara Y, Nagao T, Kuroda M. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. *Brain Tumor Pathol*. 2019; Oct;36(4):144-151. doi: 10.1007/s10014-019-00351-0
 80. Vermandel M, Dupont C, Lecomte F, Leroy HA, Tuleasca C, Mordon S, Hadjipanayis CG, Reyns N. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. *J Neurooncol*. 2021; May;152(3):501-514. doi: 10.1007/s11060-021-03718-6
 81. Search of: photodynamic therapy | Glioma - List Results [Internet]. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Glioma&term=photodynamic++therapy&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
 82. Eljamel MS, Goodman C, Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2008 Oct;23(4):361-7. doi: 10.1007/s10103-007-0494-2
 83. van Linde ME, Brahm CG, de Witt Hamer PC, Reijneveld JC, Bruynzeel AME, Vandertop WP, van de Ven PM, Wagemakers M, van der Weide HL, Enting RH, Walenkamp AME, Verheul HMW. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J Neurooncol*. 2017; Oct;135(1):183-192. doi: 10.1007/s11060-017-2564-z
 84. Aumiller M, Heckl C, Quach S, Stepp H, Ertl-Wagner B, Sroka R, Thon N, Rühm A. Interrelation between Spectral Online Monitoring and Postoperative T1-Weighted MRI in Interstitial Photodynamic Therapy of Malignant Gliomas. *Cancers (Basel)*. 2021; Dec 27;14(1):120. doi: 10.3390/cancers14010120
 85. Lietke S, Schmutzner M, Schwartz C, Weller J, Siller S, Aumiller M, Heckl C, Forbrig R, Niyazi M, Egensperger R, Stepp H, Sroka R, Tonn JC, Rühm A, Thon N. Interstitial Photodynamic Therapy Using 5-ALA for Malignant Glioma Recurrences. *Cancers (Basel)*. 2021; Apr 7;13(8):1767. doi: 10.3390/cancers13081767
 86. Kobayashi T, Nitta M, Shimizu K, Saito T, Tsuzuki S, Fukui A, Koriyama S, Kuwano A, Komori T, Masui K, Maehara T, Kawamata T, Muragaki Y. Therapeutic Options for Recurrent Glioblastoma-Efficacy of Talaporfin Sodium Mediated Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics*. 2022; Feb 2;14(2):353. doi: 10.3390/pharmaceutics14020353
 87. Della Puppa A, Lombardi G, Rossetto M, Rustemi O, Berti F, Cecchin D, Gardiman MP, Rolma G, Persano L, Zagonel V, Scienza R. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *J Neurooncol*. 2017; Jan;131(2):331-340. doi: 10.1007/s11060-016-2301-z