

© Завадська Т.С., *Вернигородський С.В., **Яцина О.І.

УДК: 616.831-006-089313

Завадська Т.С., *Вернигородський С.В., **Яцина О.І.

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького (вул. Васильківська, 45, м. Київ, Україна, 03022), Національна академія наук України (вул. Васильківська, 45, м. Київ, Україна, 03022), *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), **ДУ "Інститут урології" Національна академія медичних наук України (вул. Ю. Коцюбинського, 9-А, м. Київ, Україна, 04053)

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ГЛІОМ

Резюме. *Огляд літератури охоплює результати застосування фотодинамічної терапії при лікуванні пацієнтів зі злюкисними пухлинами головного мозку. Показники однорічної та дворічної виживаності та збільшення медіани виживаності пацієнтів, яким проводили фотодинамічну терапію у порівнянні з пацієнтами, котрим проводили стандартну терапію, свідчать про перспективність такої терапії при лікуванні пухлин головного мозку.*

Ключові слова: *гліобластома, фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатор, Фотолон, Фотодитазин.*

Стабільне зростання захворюваності на первинні та метастатичні пухлини головного мозку (ПГМ) з середньою частотою 2-3% у структурі захворюваності всіх новоутворень, а також зростання смертності від ПГМ є невідкладною проблемою нейроонкології і водночас однією з найбільших галузей нейрохірургії.

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я сьогодні нараховується більше 120 клінічних нозологічних форм ПГМ [42]. Гліоми складають біля 77% первинних злюкисних ПГМ та розподіляються на астроцитому (астроцитому, анапластична астроцитому, мультиформна гліобластома), олігодендрогліоми, епендімоми та змішані гліоми. Всі гліоми характеризуються здатністю до швидкої проліферації, активним ангиогенезом та інвазивним ростом.

Мультиформна гліобластома (англ. Glioblastoma multiforme, GBM) характеризується найбільшою частотою серед всіх ПГМ, а також найменшою виживаністю пацієнтів. Прогноз для цієї пухлини залишається несприятливим з загибеллю більшості пацієнтів упродовж одного або двох років після встановлення діагнозу.

Одна з основних причин надзвичайної складності лікування ПГМ - це наявність гематоенцефалічного та гематопухлинного бар'єрів. Наявність цих бар'єрів майже повністю виключає можливість віддаленого лімфогенного чи гематогенного метастазування за межі центральної нервової системи, але й одночасно суттєво обмежують активний транспорт протипухлинних препаратів до осередків пухлинної хвороби. Хоча рахується, що гліобластома - неметастазуюча пухлина, у 0,4-0,5% пацієнтів все ж таки спостерігають екстракраніальні метастази [40].

Сучасні фундаментальні успіхи в розробці методів доставки фармакологічних агентів через гематоенцефалічний бар'єр до центральної нервової системи в поєднанні з успіхами у розумінні молекулярної патології ПГМ створюють основу для розвитку нових, більш ефективних методів терапії гліобластом, а також для значного удосконалення вже існуючих терапевтичних підходів.

Отже, метою нашої роботи став аналіз літератури щодо результатів застосування фотодинамічної терапії

при лікуванні пацієнтів зі злюкисними пухлинами головного мозку.

Гліобластоми демонструють значну внутрішньопухлинну фенотипову та молекулярну гетерогенність та містять клітинні популяції з властивостями пухлинних стовбурових клітин. Це обумовлює суттєві особливості проліферації, виживаності та протипухлинної резистентності клітин гліобластом. Існує достатня кількість свідчень того, що нормальні нейральні стовбурові клітини можуть конвертуватись у пухлинні стовбурові клітини і спричинювати пухлинний ріст. Пухлинні стовбурові клітини в гліальних пухлинах є гетерогенною популяцією, в якій присутні клітини, що спричинюють вторинний пухлинний ріст в мозку (вже 100 клітин викликає пухлинний ріст), а також клітини, здатні мігрувати в паренхімі мозку та формувати прості капіляри. Ці пухлинні стовбурові клітини малочутливі до хіміопрепарату темозоломіду - тільки сублетальні дози пригнічують їх проліферацію. Опромінення гліальних пухлин терапевтичними дозами радіації не впливає на пухлинні стовбурові клітини, а низькодозове опромінення збільшує агресивність та резистентність пухлин [20].

Нові фундаментальні відкриття дають можливість знайти нові мішені для протипухлинної терапії GBM. У 2012 році Нобелівською премією з фізіології та медицини були відзначені John Gurdon та Shinya Yamanaka за відкриття того, що диференційовані клітини можуть бути репрограмовані до стану плюрипотентних, які здатні розвинути у будь-які клітини і тканини організму, в тому числі і в пухлинні стовбурові клітини. Вчені відкрили, що спеціалізація клітин може мати зворотний характер. Одночасно з цим дослідники з Salk Institute for Biological Studies (Каліфорнія) встановили, що зрілі кортикальні нейрони здатні повертатись до недиференційованого стану та розвиватись у агресивну пухлину мозку, яка, як думали до цього, розвивається тільки з нейральних стовбурових або гліальних клітин. "Одна з причин відсутності прогресу в розробці методів терапії GBM полягає в недостатньому розумінні фундаментальних механізмів виникнення та прогресування цих пухлин" - каже Inder Verma, професор Genetics Laboratory. Також було встановлено, що відразу після онкогенної

мутації, наприклад інактивації NF1 або p53, термінально диференційована глія або нейрони можуть дедиференціюватись в пухлино-ініціюючі нейральні прогеніторні клітини. Ці клітини можуть самовідновлюватись та диференціюватись в астроцити, нейрони та олігодендроцити. Пухлино-ініціюючі нейральні прогеніторні клітини здатні також до трансдиференціювання в ендотеліальні клітини. Подібним чином нормальні нейральні прогеніторні клітини також здатні диференціюватись в астроцити, нейрони та олігодендроцити та трансдиференціюватись в ендотеліальні клітини. Таким чином, нові революційні теорії дали змогу відійти від старих догм, таких як природа гліобластом та неефективність терапії гліобластом, та сприяли початку пошуку терапевтичних агентів, які здатні перетворити пухлинні стовбурові клітини в популяцію диференційованих клітин без здатності до міграції, що дозволить попередити вторинний пухлинний ріст після проведення стандартної терапії.

Онколітична вірусна терапія та імунотерапія, препарати, отримані за допомогою нанотехнологічних методів, методи створення локальної гіпертермії, фотодинамічна терапія, яка має локальний та системний протипухлинний ефект, нові антиангіогенні агенти з високою ймовірністю здатні впливати на основні механізми, відповідальні за місцеві рецидиви пухлинної хвороби. Саме тому терапія ПГМ з високим ступенем злоякісності включає хірургічну терапію в комбінації з променевою терапією, хіміотерапією, імунотерапією, локальною (інтерстиціальною) гіпертермією, нанотехнологічними препаратами та антиангіогенною терапією. Останнім часом з'явилося багато шляхів для поліпшення прогнозу та якості життя пацієнтів з ПГМ, серед яких мультимодальна нейронавігація та супрамаксимальна резекція пухлини [43]. Мультимодальна нейронавігація надає можливість інтегрувати передопераційну анатомічну та функціональну інформацію з інтраопераційною інформацією. В рамках такого підходу залучають функціональну магнітно-резонансну томографію (МРТ) та дифузійно-тензорну томографію (ДТТ) для планування об'єму оперативного втручання, ехотомографію та комп'ютерну томографію (КТ), МРТ та пряму (суб)кортикальну стимуляцію під час операції (краніотомія в притомному стані). Але функціональна МРТ та ДТТ мають недостатню точність для топографування мозку пацієнтів на додачу до того, що мозок обов'язково зміщується під час операції.

На жаль, переважна більшість ПГМ діагностується на пізніх стадіях, коли хірургічне лікування вже не може бути радикальним через високу здатність пухлини до інфільтративного росту та залучення до пухлинного процесу функціонально важливих центрів мозку, через що виникаючий неврологічний дефіцит не дозволяє вважати хірургічне лікування прогностично виправданим. Навіть у випадках максимальної резекції пухлини в перифокальних ділянках у 96% таких пацієнтів спостерігається рецидив пухлинного росту невдовзі після

операції [6].

Згідно з М. Bernstein з співав. (2000), виживаність більшості прооперованих пацієнтів с високозлоякісними гліобластомами не перевищує 12 місяців і тільки 3,5% з них живе більше 5 років [3]. У дослідженні L.A. Ries зі співавторами (2006) медіана виживаності прооперованих пацієнтів складала 18,6 місяців [30].

Стандартна схема променевої терапії - це фракційне дистанційне гама-опромінення з 5-денним циклом експозиції з разовою фокальною дозою 1,2-2,65 Гр. і сумарною фокальною дозою 60-65 Гр. (ESMO, 2007). Медіана виживаності пацієнтів після фракційної схеми променевої терапії складала 10 місяців [5]. Деякі автори дослідили можливість збільшення сумарної фокальної дози опромінення до 80-90 Гр. У результаті дослідження медіана виживаності пацієнтів з гліобластоною досягала 16,2 місяців для високодозової групи і 12,5 місяців для конвенційної групи; дворічна виживаність складала 38,4% для високодозової групи і 11,4% для конвенційної групи. Відмінностей в виживаності пацієнтів при опроміненні дозою 80 Гр. та 90 Гр. виявлено не було [38].

Останніми роками найбільш перспективними напрямками променевої терапії вважаються корпускулярна (бор-нейтронпоглинальна терапія), інтраопераційна променева терапія, стереотаксичне інтерстиціальне опромінення з імплантацією джерела випромінювання (Iridium-192, Palladium-103 тощо) в пухлину, стереотаксична радіохірургія та брахітерапія.

Хіміотерапія в комбінації з перед- та післяопераційною променевою терапією є базовою схемою для пацієнтів з гліомами головного мозку. Згідно з Ushio Y. et al. (1999) застосування інтраартеріальних інфузій хіміопрепаратів призводило у 50-75% пацієнтів з гліобластомами до збільшення тривалості ремісії та кількості регресій пухлини [14].

Останніми роками в клініках США, Німеччині, Японії, Білорусі та інших держав широко використовується метод інтрапухлинної (інтерстиціальної) хіміотерапії пухлин мозку з використанням різних цитотоксичних агентів, які інкорпоровані в абсорбуючі полімерні носії, з програмованим вивільненням в зоні імплантації. S.V. Sheleg з співав. (2000, 2001) розробили метод комплексної терапії. Комплексна терапія передбачає імплантацію плівки з цисплатином на місце видаленої пухлини з наступним тотальним опроміненням мозку (разова доза 4 Гр., сумарна доза - 20 Гр.) на першій стадії і з опроміненням в подальшому вже області пухлини (разова фокальна доза 2 Гр., сумарна доза - 30 Гр.) - на другій стадії. Автори зафіксували значне збільшення медіани виживання пацієнтів - з 7,3 до 14,2 місяців у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки променеву терапію (7,1 місяців) або тільки локальну хіміотерапію цисплатином (3,7 місяців) [18, 32].

Великий інтерес привертають дослідження проти-пухлинної ефективності локальної (інтерстиціальної)

гіпертермії при лікуванні ПГМ. У роботі Takahasi зі співавторами [37] повідомляється про результати застосування інтерстиціальної гіпертермії при лікуванні 36 пацієнтів (18 з гліобластомою, 18 з анапластичною астроцитомою) в поєднанні з зовнішнім гама-опроміненням (сумарна фокальна доза - 60 Гр.). Повна регресія пухлини спостерігалась у 5 пацієнтів, часткова регресія - у 13, стабілізація пухлинного процесу - у 15 та прогресія захворювання спостерігалась у 3 пацієнтів.

Іншим перспективним напрямком терапії злоякісних пухлин, включаючи і гліальні ПГМ, є застосування наноматеріалів. В 2009 році вперше було повідомлено про результати комплексної терапії 59 пацієнтів з рецидивами гліом з використанням термотерапії на основі суперпарамагнітних наночастинок з подальшою неoad'ювантною променевою терапією. Така терапія продемонструвала прогностично достовірне збільшення медіани виживання пацієнтів до 13,4 місяців [34].

Однак прогноз для пацієнтів зі злоякісною гліомою залишається надзвичайно несприятливим - медіана виживаності становить тільки 10 місяців. Найбільша виживаність досягається у пацієнтів, яким проводять велику тотальну резекцію з наступними променевою терапією та хімотерапією темозоломідом (ТЗЛ), але навіть у цих пацієнтів медіана виживаності становить лише 20 місяців [16]. У зв'язку з такими невтішними досягненнями в цій царині все ж таки існує широкий простір для розробки інноваційних хірургічних методів та фотодинамічних технологій, спрямованих на збільшення об'єму резекції пухлини та збільшення виживаності пацієнтів.

Фотодинамічні методи, такі як фотодинамічна діагностика (ФДД), резекція пухлини при флуоресцентному контролі (РФК) та фотодинамічна терапія (ФДТ), сьогодні інтенсивно досліджуються в клінічних дослідженнях як ад'ювантні методи терапії злоякісних ПГМ. Передумовами для більш широкого використання фотодинамічних методів в нейроонкологічній практиці в якості альтернативних методів терапії злоякісних ПГМ слугують результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень, в яких було встановлено суттєве збільшення виживаності пацієнтів, збільшення тривалості ремісії та зменшення ризику важких неврологічних ускладнень [23].

У 1980 році дослідники-піонери повідомили про застосування ними ФДТ при гліомах з опроміненням пострезекційної порожнини та припустили, що подальше вдосконалення техніки ФДТ призведе до більш кращого проникнення випромінювання в тканини та більш повної ерадикації гліомних клітин [10]. Найбільш обнадійливі результати застосування ФДТ були отримані в дослідженні Н. Kostron з співав. в 1996 році [28]. Більше 310 пацієнтів з первинними злоякісними ПГМ або рецидивами цих пухлин отримували ФДТ після резекції в рамках I/II фази відкритих клінічних досліджень. Відмінності в терапевтичних протоколах роблять нау-

кову оцінку результатів проблематичною, але присутня очевидна тенденція до збільшення медіани виживаності після хірургічної резекції і одноразової ФДТ. Згідно з Н. Kostron, медіана виживаності після ФДТ первинної GBM (IV ступінь злоякісності за WHO) становила 22 місяці, а при рецидиві GBM - 9 місяців в порівнянні з медіанами виживаності при стандартній конвенційній терапії 15 і 3 місяці відповідно [19].

У 2005 році S. Stylli and A. Kaye повідомили про проведення одного з найбільших досліджень ФДТ. Вони проводили лікування більше 350 пацієнтів з різними формами гліом, серед яких було 136 пацієнтів з GBM та анапластичною астроцитомою (AA), застосовуючи ФДТ в якості ад'ювантної терапії. Медіана виживаності пацієнтів з первинною GBM становила біля 14,3 місяців з 28% виживаності строком більше 24 місяців та 22% виживаності строком більше 60 місяців. Медіана виживаності для пацієнтів з AA збільшувалась до 76,5 місяців. Результати цього дослідження були особливо обнадійливі для пацієнтів з рецидивами GBM, для яких після повторної операції виживаність строком більше 24 та 36 місяців становила 41% та 37% відповідно. Ці ж автори також наводять огляд літератури стосовно 9 досліджень, які мали подібні результати. Таким чином, було зроблено висновок, що ФДТ демонструє ефективність як нова ад'ювантна терапія для гліом нарівні з хімотерапією та променевою терапією [36]. Опубліковані результати багатьох досліджень також свідчать про те, що ФДТ в нейроонкології значно збільшує виживаність пацієнтів зі злоякісними гліомами та добре переноситься пацієнтами, але деякі фактори можуть викликати варіабельність терапевтичних результатів.

ФДТ - це метод локальної терапії пухлин. ФДТ заснована на введенні в організм фотосенсибілізатора (ФС), його селективному накопиченні в пухлинній тканині та його подальшій взаємодії зі світлом відповідної довжини хвилі для забезпечення адекватної проникності всередину біологічних тканин. ФС при взаємодії зі світлом в присутності кисню спричинює фотохімічну деструкцію пухлинних клітин. ФДТ спричинює як прямий цитотоксичний ефект на пухлину, призводячи до некрозу та апоптозу пухлинних клітин, так і опосередкований - через пошкодження мікросудинної сітки пухлини за рахунок васкулярного стазу, тромбозу та крововиливів, що в свою чергу призводить до загибелі пухлинних клітин в результаті гіпоксії. Треба також зазначити, що однією з мішеней ФДТ є і макрофаги, які після фотоопромінення продукують медіатори запалення і цитокіни (лімфокіни, тромбоксан, простагландин, фактор некрозу пухлин тощо), що суттєво впливає на деградацію стромы пухлини [1]. На сьогодні ФДТ пухлин головного мозку проводять з використанням різноманітних ФС, серед яких похідні гематопорфірину - Fotofrin (QLT Photo Therapeutics, Canada), Photosan (AXHO GmbH, Germany), Фотогем (Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Россия),

Verteporfin (Axcan Scandipharm, Norway); похідні 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК) - Alasens (ФГУП Государственный научный центр НИОПИК, Россия), Levulan (DUSA Pharmaceuticals, USA), Metviks (Photocure ASA, Norway), що індукують синтез протопорфірину IX в клітинах; похідні хлорину е6 - MACE (Japan), Foscan (BioLitec, UK), Фотолон (РУП "Белмедпрепараты", Республика Беларусь), Фотодитазин (ООО "ВЕТА-ГРАНД", Россия). Перспективним ФС є синтетичний сульфогталоціанін алюмінію - Фотосенс (ФГУП Государственный научный центр НИОПИК, Россия).

Ідеальний ФС повинен бути очищений від домішок для селективного накопичення в пухлинній тканині та мати здатність долати гематоенцефалічний бар'єр. ФС також повинен локалізуватися в пухлинній тканині без поглинання його здоровими тканинами в значних концентраціях та мати максимальну цитотоксичну активність відносно пухлинних клітин при поглинанні фотонів світла в спектральному діапазоні 650-700 нм. Дуже важливо, щоб фотосенсибілізатори не спричинювали системної токсичності та швидко виводились з організму. Ефективність фотодинамічної деструкції сенсibiliзованих клітин обумовлюється внутрішньоклітинною концентрацією ФС, його локалізацією в клітині, його фотохімічною активністю та дозою лазерного опромінення. Селективність накопичення ФС в пухлинах мозку - одна з ключових проблем підвищення ефективності ФДТ. Було встановлено, що після введення ФС накопичуються в усіх органах організму, але більш високу афінність має пухлинна тканина [4]. Гематоенцефалічний бар'єр, який є перешкодою для більшості фармакологічних агентів, для ФС не є проблемою. Було доведено, що селективність накопичення фотосенсибілізаторів в тканинах пухлин мозку коливається між 3:1 та 50:1 в порівнянні з нормальними тканинами [23].

Циторедукція пухлини в нейроонкології обмежується складнощами розрізнення під час операції гліомної інфільтрації від нормальної тканини мозку та можливістю спричинення неврологічного дефіциту. Ця проблема може бути вирішена за допомогою фотодинамічної діагностики. В 1998 році група дослідників в Німеччині повідомила про використання ФДД та техніки резекції пухлини при флуоресцентному контролі для досягнення максимального видалення пухлини. Поєднання цієї методики з хірургічним мікроскопом дозволило домогтись збільшення повноти резекції пухлини [12]. Ефективність техніки РФК для кращої візуалізації пухлини була продемонстрована в великому мультицентровому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні (III фаза) з залученням 270 пацієнтів з високозлоякісними гліомами, 88% з яких були GBM [11]. Ефективність ФДД та РФК було продемонстровано і при видаленні резидуальних пухлин. Велика тотальна резекція була проведена в 65% операцій з використанням фотодинамічних методів в порівнянні з 36% при використанні конвенційного білого світла. Це дослід-

ження поєднувало техніку 5-АЛК- та Photofrin-індукованої флуоресценції для РФК, протопорфірин IX-спектроскопію та повторну ФДТ з сумарною дозою до 500 Дж/см² в 5 фракціях. Виявилось, що пацієнти в дослідній групі мали значно вищі виживаність та якість життя в порівнянні з контрольною групою [2].

За останні десятиліття з'явилося багато повідомлень про результати першого досвіду застосування в нейроонкології ФДТ та ФДД з різними ФС, які є доволі суперечливими. Найбільш значущі віддалені результати застосування ФДТ при лікуванні ПГМ наведено в таблиці 1.

В дослідженнях, які наведено в таблиці 1, в якості ФС використовували похідні гематопорфірину (ГПП) та Fotofrin. Недоліками ГПП та Fotofrin були їхня недостатня селективність, довгий період циркуляції в організмі (накопичення в шкірі), а також максимальне поглинання світла довжиною хвилі 400 нм, в той час коли краще проникнення світла в біологічні тканини досягається при довжині хвилі 650-800 нм.

Більш перспективними ФС вважаються водорозчинні похідні хлорофілу - хлорини, бактеріохлорини та синтетичні молекули - фталоціаніни, етіопурпурин та бензохлорин. ФС Foscan (Foscan, meta-tetra (hydroxyphenyl) chlorin, mTHPC, Scotia Pharmaceuticals, UK) широко використовується в Європі та демонструє високу протиопухлинну ефективність навіть за використання в низьких дозах (0,1-0,2 мг/кг) та за щільності енергії випромінювання 10-40 Дж/см² [21].

А. Zimmermann та Н. Kostron провели клінічне дослідження (II фаза) ефективності використання ФДТ з Foscan при ПГМ. Середня медіана виживаності пацієнтів становила 9 місяців, а при додатковому застосуванні інтраоперативної флуоресцентної демаркації пухлини - 13 місяців, що було вдвічі більше за показник в контрольній групі (6 місяців) [22].

В.Олюшин зі співавторами у Нейрохірургічному інституті ім. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, РФ) провели клінічне тестування методу інтраоперативної ФДТ з використанням Фотодитазину у 15 пацієнтів зі злоякісними ПГМ [24, 25, 29]. Фотодитазин вводили внутрішньовенно в дозі 1,0 мг/кг у передопераційний період, за 1,5 години до операції. Використовували лазерне випромінювання довжиною хвилі 660 нм в дозі 50-150 Дж/см². Після опромінення розсіяним лазерним променем пухлинного ложа виконувалось багатоетапне опромінення сфокусованим променем ділянок кори головного мозку (включаючи периваскулярну зону), вражених пухлиною, на відстані від основного пухлинного вузла. Це дало змогу досягти більшої редукції пухлинної тканини не завдаючи додаткового хірургічного пошкодження мозку. В тому ж Нейрохірургічному інституті ім. проф. А.Л. Поленова проводили клінічне дослідження ФДТ з використанням Фотодитазину при його дозі 0,5 мг/кг та дозі випромінювання в межах 160-400 Дж/см² [29]. Однак, завдяки малій кількості

Таблиця 1. Віддалені результати застосування ФДТ в нейроонкології.

Автори дослідження	Діагноз та кількість пацієнтів	Результати
Perria et al., 1980	ГБ(3) ГС(1)	Вживаність 6-44 тижнів
Kaye et al., 1987	ГС(19) А(3)	13 пацієнтів не мали рецидиву протягом 1-16 місяців
Muller and Wilson, 1987	ГБ(16) А(13)	Середня тривалість ремісії для 36% пацієнтів була більше 26 місяців
Kostron et al., 1987	ГБ(16)	6 пацієнтів жили протягом 12 місяців
Perria et al., 1988	ГБ(2) А(3) ОДГ(2)	Контрольна КТ після 9 місяців у 6 пацієнтів не виявила ознак пухлинного росту
Kostron et al., 1988	ГБ(18)	6 пацієнтів жили протягом 22 місяців
Pouer et al., 1991	АА(4) ГС(1) ГБ(1)	Тривалість ремісії у 4 пацієнтів з АА була 45, 35, 8 та 6 тижнів; у пацієнта з ГБ - 27 тижнів; у пацієнта з ГС - 2 тижня
Muller and Wilson, 1995	ГБ(56)	Середня виживаність складала 30 тижнів
Popovic et al., 1995	ГБ(78) АА(24) А(7)	Для 38 пацієнтів з ГБ середня виживаність складала 24 місяці; для 40 пацієнтів з рецидивом ГБ - 9 місяців; для 24 пацієнтів з АА - 20 місяців; 7 пацієнтів з А досі знаходяться під спостереженням
Muller and Wilson, 2000	ГБ(32) АА(14) ЗЗГ(6) Е(4)	Для пацієнтів з ГБ середня виживаність складала 31 тиждень; для пацієнтів з АА - 50 тижнів; ЗЗГ - 64 тижнів; Е - 61 тиждень
Rosenthal et al., 2003	ГБ(16 рецидивів) АА(12)	Для пацієнтів з ГБ виживаність складала 2-38 місяців; АА - 5-48 місяців
Schmidt, Meger, Reichert, 2004	ГБ(20)	Вживаність складала 67 тижнів
Stylli, 2005	ГБ(78) АА(58)	Для пацієнтів з АА середня виживаність складала 76,5 місяців; ГБ - 14,3 місяців. 5-річна виживаність складала 63% та 22% відповідно
Muller and Wilson, 2006	ГБ(112)	Середня виживаність складала 30 тижнів; 1-річна виживаність - 22%; 2-річна виживаність - 2%
Eljamel et. al., 2008	ГБ(13)	Середня виживаність складала 52,8 тижнів

Примітки: А - астроцитом, АА - анапластична астроцитом, ГБ - гліобластома, ГС - гліосаркома, ОДГ - олігодендрогліоми, ЗЗГ - змішана злаякісна гліома, Е - епендимома, КТ - комп'ютерна томографія

пацієнтів та значним варіаціям в дозах випромінювання оцінити ефективність терапії було складно.

У Московському науково-дослідному онкологічному інституті ім. П. О. Герцена починаючи з 2007 року проводять дослідження ефективності інтраоперативної ФДТ ПГМ в поєднанні з хірургічним лікуванням. В якості ФС використовували попередник протопорфірину IX - Alasens (5-АЛК). Опромінення здійснювали з використанням напівпровідникового лазера з довжиною хвилі 635 нм. Щільність енергії лазерного випромінювання була 60 Дж/см². Результатом терапії було суттєве зменшення кількості рецидивів - з 22% у пацієнтів у контрольній групі до 4,7% у дослідній групі [39, 41].

Подібно до цього, ми в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України застосували ФДТ для терапії 2 пацієнтів з рецидивами GBM тім'яного та скроневого відділів головного мозку (чоловік віком 50 років та жінка віком 60 років) [45]. ФС Alasens вводили в дозі 60 мг/кг ваги тіла за допомогою назогастрального зонду за 3 години до опромінення пухлинного ложа. Опромінення виконували з використанням лазера "Lika-surgeon" довжиною хвилі 635 нм ("Photomics Plus", Черкаси, Україна) у фракціонованому режимі (1 хв. опромінення - 1 хв. інтервал) та дозою випромінювання 100 Дж/см². Чо-

ловік прожив 24 місяці після ФДТ, 18 з яких він був працездатним. Жінка прожила 9 місяців і померла від серцевої недостатності як ускладнення хіміотерапії.

Численні повідомлення в літературі демонструють зростання важливості ФДТ як ад'ювантної терапії при нейрохірургічних втручаннях. Так, було проведено низку клінічних досліджень застосування інтраоперативної ФДТ для моніторингу пухлинної тканини під час резекції гліальних пухлин [12, 15, 17, 31, 33]. При застосуванні інтраоперативної ФДТ та ФДД пацієнтам з ПГМ медіана виживання становила 21 місяць [6]. Однак, оскільки в більшості досліджень була недостатня кількість пацієнтів (табл. 1), складно однозначно стверджувати, що ФДТ та ФДД суттєво подовжує тривалість ремісії та збільшує медіану виживаності пацієнтів.

Нещодавно в Республіці Беларусь на основі хлорину еб було розроблено ФС другої генерації - Фотолон (РУП "Белмедпрепараты"). Фотолон характеризується достатньо швидким та селективним накопиченням в пухлинній тканині, відносно високою терапевтичною та діагностичною ефективністю, швидким виведенням з організму (протягом 24 годин), нетривалим періодом фототоксичності для шкіри та високою стабільністю за умов зберігання [26]. У декількох експериментальних роботах продемонстровано високу ефективність Фо-

тололу при ФДТ гліальних пухлин у щурів. D.V. Eretyeyev зі співавторами (2008) провели експериментальне дослідження ефективності ФДТ з використанням Фотолонолу при лікуванні злоякісних гліальних пухлин мозку щурів, індукованих перещепленням пухлинної тканини людського походження (гліобластома 3 ступеня злоякісності, анапластична астроцитом). У дослідженні використовували діодний лазер з довжиною хвилі 660 нм, потужністю 100 мВт та щільністю потужності 44 мВт/см². На ранніх етапах спостереження ФДТ призводила до некрозу пухлинної тканини та формування локального рубця в області опромінення. Автори звертають увагу на переваги Фотолонолу порівняно з іншими ФС, серед яких висока ефективність та мінімальний ризик ускладнень, асоційованих з накопиченням Фотолонолу в шкірі та внутрішніх органах [8, 9].

У російському онкологічному науковому центрі ім. Н.Н. Блохіна провели експериментальне дослідження фталоціанінового ФС Фотосенс (доза - 3,5 мг/кг) при ФДТ гліальних пухлин щурів. Опромінення виконувалось через 24 години після введення ФС лазером з довжиною хвилі 675 нм. Потужність випромінювання становила 100 мВт, тривалість експозиції - 15 хвилин. ФДТ призводила до зменшення розміру пухлини в 3,4 рази в порівнянні з контрольною групою. Такий результат свідчить про ефективність експериментальної ФДТ з використанням Фотосенсу та про доцільність подальших досліджень запропонованого методу [9]. K.V. Ergakova зі співавторами (2010) дослідили ефективність ФДТ з використанням іншого фталоціаніну - Тиосенсу, на моделі гліоми С6 щурів [41]. Тиосенс має максимуми абсорбції при 717 нм, 648 нм та 342 нм. Рівні накопичення Тиосенсу в організмі піддослідних тварин визначали за допомогою флуоресцентного методу. Для опромінення використовували лазер з довжиною хвилі 720 нм та дозами опромінення 120 Дж/5 мм² та 60 Дж/5 мм². Через 3 години після лазерного опромінення тваринам вводили внутрішньовенно протипухлинний препарат Лизомустин (група алкілувальних сполук) в дозі 80 мг/кг. Така інтраопераційна ФДТ, що проводилась крізь країотомічний отвір після часткової резекції пухлини, з подальшим введенням Лизомустину збільшувала на 84% тривалість життя щурів дослідної групи в порівнянні з контрольними тваринами. Такий ефект був обумовлений зростанням проникності пухлинних судин після ФДТ, що було продемонстровано також і для ФДТ з використанням 5-АЛК - проникність судин підвищувалась одразу ж після опромінення і зберігалась ще 72 години [7]. В експериментальних *in vitro* та *in vivo* дослідженнях було також показано ефективність фотосенсибілізаторів Фотодитазин, Alasens, Fotofrin та Foscan.

У нашій друкованій праці [44] ми наводимо результати експериментальної ФДТ з використанням Фотолонолу на моделях гліоми С6 та 101.8 у щурів. Ми використовували 3 підходи проведення ФДТ - фотодинамічна модифікація крові (ФМК), локальна ФДТ пухлини та ком-

бінація цих двох методів. Ми отримали обнадійливі результати ФМК з використанням Фотолонолу, як монотерапії, так і в комбінації з локальною ФДТ пухлини. Отримані результати демонструють необхідність подальшої оптимізації доз опромінення, кількості терапевтичних процедур та тривалості інтервалів між ними. В літературних повідомленнях про дослідження ефективності ФДТ не міститься фактів розвитку резистентності до багаторазового застосування ФДТ, що свідчить про можливість неодноразового застосування ФДТ до пухлинних клітин, які не були видалені під час хірургічного втручання. Таким чином, очевидна необхідність подальших досліджень з розробки нових експериментальних моделей повторюваних циклів ФДТ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. В рамках ФДТ гліом можуть застосовуватись різні стратегії. Перед закриттям резекційної порожнини найбільш очевидним рішенням є опромінення за допомогою відповідного джерела світла. Сьогодні тривають дебати щодо підвищення ефективності терапії за рахунок фракціювання опромінення. Отже, потрібні подальші детальні дослідження цієї проблеми з одночасною розробкою нових експериментальних моделей, які б дозволяли проводити повторювані сеанси ФДТ-опромінювання пухлини. Запропонована так звана метромномна ФДТ передбачає можливість пролонгованого низькодозового опромінення пухлинного ложа під час післяопераційного періоду. Одним з нових підходів може бути використання імплантованої телеметричної системи підведення світла та моніторингу для контрольованої метромномної ФДТ.

2. Досі особливу увагу привертає інтерстиціальна ФДТ. Для інтерстиціальної ФДТ було встановлено наявність гіпертермічного ліміту щільності вихідного потоку випромінювання дифузору, який становить 400 мВт/см². Ми можемо очікувати підвищення внутрішньопухлинної температури на 5-10 °С на відстані 2,5-4,5 мм вглиб від дифузору. Було також продемонстровано, що при значеннях поверхневої щільності потоку випромінювання більше 200 мВт/см² гіпертермія може справляти синергетичну дію на загальний терапевтичний ефект [13].

3. Зараз для підвищення специфічності та селективності флуоресцентного світіння під час інтраопераційної ФДТ активно досліджуються нові системи візуалізації та нові зонди, серед яких натрій-флуоресцеїн, наночастинки з барвниками та таргетні нанозонди. Наприклад, наночастинки, кон'юговані з хлорином, було розроблено для використання EPR-ефекту (enhanced permeability and retention effect - ефект підвищеної проникності та затримування) в досягненні специфічності їх накопичення в ПГМ [27]. GBM - дуже інвазивна пухлина, і неможливість видалити інфільтруючі пухлинні клітини під час хірургічної резекції є основною причи-

ною рецидивів.

Перспективою подальших розробок є впровадження нових методів ФДТ та створення специфічних інгібіторів інвазії GBM мають бути першочерговими зав-

даннями. Для цього належить дослідити механізми, відповідальні за базову та антиангіогенез-індуковану інвазію клітин GBM, а також механізми альтернативної неоваскуляризації.

Список літератури

1. A preliminary experimental in vivo study of the effect of photodynamic therapy on human pituitary adenoma implanted in mice / P.V. Marks, U. Igbaseimokumo, A. Chakrabarty // *Br. J. Neurosurg.* - 1998. - Vol. 12 (2). - P. 140-5.
2. ALA and photofrin fluorescence guided resection and repetitive PDT in glioblastomas multiforme: a single centre Phase III randomized controlled trial / M. Eljamel, C. Goodman, H. Moseley // *Lasers Med. Sci.* - 2008. - № 23. - P. 361-7.
3. Bernstein M. Low-grade gliomas / M. Bernstein, Bamjee J. // *Neurooncology. The Essentials.* - 2000. - № 30. - P. 302-308.
4. Boyle R.W. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers / R.W. Boyle, D. Dolphin // *J. Photochem. Photobiol.* - 1996. - Vol. 64 (3). - P. 469-85.
5. Buckner J.C. Phase III trial of Carmustine and Cisplatin compared with Carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme / J.C. Buckner // *North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503* // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 24 (24). - P. 3871-879.
6. Caspar L.F. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implication for external beam local treatment / L.F. Caspar // *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* - 1992. - № 24. - P. 55-57.
7. Disruption of the blood-brain barrier following ALA-mediated photodynamic therapy / H. Hirschberg, F.A. Uzal, D. Chighvinadze [et al.] // *Lasers Surg. Med.* - 2008. - № 40 (8). - P. 535.
8. Eremeyev D.V. Malignant brain tumors, obtained in rats by transplantation from human (experimental study) / D.V. Eremeyev // *Bulletin of the Urals. Med. Acad. Sciences.* - 2008. - № 4. - P. 38-39.
9. Eremeyev D.V. Photodynamic therapy in stereotactic surgical treatment of malignant glial tumors [Summary of the PhD thesis] / Eremeyev D.V. - Ekaterinburg, 2008. - 23 p.
10. Fast attempts at the photodynamic treatment of human gliomas / C. Perria, T. Capuzzo, G. Cavagnaro [et al.] // *J. Neurosurg. Sci.* - 1980. - № 24. - P. 119-129.
11. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicenter phase III trial / W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel [et al.] // *Lancet Oncol.* - 2006. - № 7. - P. 392-401.
12. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients / W. Stummer, A. Novotny, H. Stepp [et al.] // *J. Neurosurg.* - 2000. - № 93. - P. 1003-13.
13. Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vitro / B.W. Hederson, S.M. Waldow, W.R. Potter, T.J. Dougherty // *Cancer Res.* - 1985. - № 45. - P. 6071-6077.
14. Intra-arterial therapy for brain tumors // Arterial infusion chemotherapy / Y. Ushio, Y. Takagachi, H. Nakamura // *Jpn. J. Cancer Chemother. Pub. Inc.* - 1999. - № 3. - P. 139-150.
15. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence / W. Stummer, S. Stocker, S. Wagner // *J. Neurosurg.* - 1998. - № 42. - P. 518-526.
16. John G.W. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies / G.W. John // *Chin. J. Cancer.* - 2014. - Vol. 33 (1). - P. 8-15.
17. Kinetics of photofrin II in perifocal brain edema / W. Stummer, C. Gotz, A. Hassan [et al.] // *J. Neurosurg.* - 1993. - № 33. - P. 1075-81.
18. Korotkevich E.A. Complex treatment of malignant gliomas of the brain using a local chemotherapy by deposited cisplatin / E.A. Korotkevich // *Vestnik of Health Care.* - 2001. - № 2. - P. 11-4.
19. Kostron H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain / H. Kostron // *Methods Mol. Biol.* - 2010. - № 635. - P. 261-280.
20. Lisiany N.I. The modern technologies of conservative treatment of gliomas // *Cerebral gliomas (under red Akad of AMSU Zozulya YA)* / Lisiany N.I. - Kyiv: Ltd. "Express-Polygraph". - 2007. - P. 383-569.
21. McCaffey T. Effect of tumor depth and surface illumination on tumor response in patients treated with Foscan-mediated PDT / T. McCaffey // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* - 2003. - № 22. - P. 503.
22. mTHPC-mediated photodynamic diagnosis of malignant brain tumors / A. Zimmermann, M. Ritsch-Marte, H. Kostron // *J. Photochem. Photobiol.* - 2001. - № 74 (4). - P. 611-16.
23. Muller P.J. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas / P.J. Muller, B.C. Wilson // *J. Clin. Laser Med. and Surg.* - 1996. - Vol. 14 (5). - P. 263-70.
24. Olyushin V.E. Complex treatment of patients with malignant gliomas of the cerebral hemispheres / V.E. Olyushin // *J. Russ. Neurosurgeon.* - Access mode: http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_2_2004/tumors.files/olyushin.htm
25. Olyushin V.E. Glial brain tumors: an overview of the literature and report of treatment of patients / V.E. Olyushin // *Neurosurgery.* - 2005. - № 4. - P. 41-7.
26. Petrov P.T. New aspects of clinical application of PDT with Photolon (Fotolon) / P.T. Petrov // *Book of abstracts 12th Internat. Congress of the European Medical Laser Association in conjunction with the World Association of Laser Ther.* Prague 20-2 Sept. 2007. - Prague, 2007. - 18 p.
27. Photodynamic nanomedicine in the treatment of solid tumors: perspectives and challenges / A. Master, M. Livingston, A. Sen Gupta // *J. Control Release.* - 2013. - № 168. - P. 88-102.
28. Photodynamic therapy in neurosurgery: a review / H. Kostron, A. Obweiser, R. Jakober // *J. Photochem. Photobiol.* - 1996. - № 36. - P. 157-168.
29. Photodynamic therapy using Photoditazin in complex treatment of patients with glial tumors of supratentorial localization / V.E. Olyushin, E.A. Chesnokov, A.V. Komfort [et al.] // *Domestic anticancer drugs: Scient. Conf., Moscow, 16-18 March 2005.* - M., 2005. - Section: "Photodynamic therapy of malignant tumors".
30. Ries L.G. SEER Cancer Statistics Review / L.G. Ries, M.P. Eisner, C.L. Kosary // Bethesda, MD: National Cancer Instit. - 2005. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002) [Accessed 1 March 2006]
31. Schweitzer V.G. Photodynamic therapy for treatment of head and neck cancer / V.G. Schweitzer // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 1990. - Vol. 102 (3). - P. 225-32.
32. Sheleg S. Interstitial chemotherapy of newly diagnosed glioblastoma multiform with cisplatin polymer implants / S. Sheleg // *Ann. Oncol.* -

2000. - №3. - P. 450-456.
33. Stummer W. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid / W. Stummer, S. Stocker, A. Novotny // J. Photochem. Photobiol. - 1998. - № 45. - P. 160-169.
34. Stupp R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC - NCIC trial / R. Stupp // Lancet oncol. - 2009. - Vol. 10 (5). - P. 459-466.
35. Stylli S. Photodynamic therapy of high-grade glioma long-term survival / S. Stylli // J. Clin. Neurosci. - 2005. - № 12. - P. 389-398.
36. Stylli S.S. Photodynamic therapy of cerebral glioma: a review Part II. Clinical studies / S.S. Stylli, A.H. Kaye // J. Clin. Neurosci. - 2006. - № 13. - P. 709-17.
37. Takahashi H. Radiofrequency interstitial hyperthermia of malignant brain tumors: development of heating system / H. Takahashi // Exp. Oncol. - 2000. - № 22. - P. 186-90.
38. Tanaka M. High-dose Conformal Radiotherapy for supratentorial glioma: a historical comparison / M. Tanaka // Lancet Oncol. - 2005. - Vol. 6 (12). - P. 953-60.
39. The first experience of photodynamic therapy of neurooncological patients using a new photosensitizer chlorin e6 group / G.S. Tigliev, V.E. Olyushin, E.A. Chesnokova [et al.] // J. of Association of Neurosurgeons. - 2003. - № 3 (11).
40. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme / M. Lun, E. Lok, S. Gautam [et al.] // J. Neuro-Oncol. - 2011. - № 105. - P.261-273.
41. The significance of photodynamic therapy in the combined treatment of gliomas in rats / K.V. Ermakova, Z.S. Smirnov, I.Y. Kubasova [et al.] // Summary of PhD thesis. - 2010.
42. Tserkovsky D. Photodynamic therapy of malignant brain tumors: Present and future / D. Tserkovsky // Bel. Oncol. J. - 2011. - Vol.1 (17), № 5. - P. 129-138.
43. Wolbers J.G. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supramaximum resection in conjunction with local therapies / J.G. Wolbers // Chin. J. Cancer. - 2014. - № 33. - P. 8-15.
44. Zavadskaya T.S. Fotolon-mediated photodynamic therapy of experimental gliomas / T.S. Zavadskaya, L.P. Taranets, O.O. Trompak // Photobiol. Photomed. - 2013. - № 1-2. - P. 85-9.
45. Zavadskaya T.S. The first clinical experience with 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of recurrent glioblastoma multiforme. Laser surgery / T.S. Zavadskaya, V.V. Holin // The introduction of modern innovative technologies in low invasion laser surgery: clinical, economic and technical aspects: Proceedings of the conference. V. 2-Cherkassy; Vertikal publisher S.G. Kandych. - 2014. - P. 162.

Завадская Т.С., Вернигородский С.В., Яцина А.И.
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОМ

Резюме. Обзор литературы охватывает результаты применения фотодинамической терапии при лечении пациентов с злокачественными опухолями головного мозга. Показатели однолетней и двухлетней выживаемости и увеличение медианы выживаемости пациентов, которым проводили фотодинамическую терапию по сравнению с пациентами, которым проводили стандартную терапию, свидетельствуют о перспективности такой терапии при лечении опухолей головного мозга.

Ключевые слова: глиобластома, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, Фотолон, Фотодитазин.

Zavadskaya T.S., Vernygorodskiy S.V., Iatsyna A.I.
PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF GLIOMA

Summary. The review presents the data on the use of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of patients with malignant brain tumors. One and two-year survival rate and an increase in overall median survival of PDT-treated patients compared with standard treatment indicate a promising prospect for PDT in neurooncology.

Key words: glioblastoma, photodynamic therapy, photosensitizer, photolon, photoditazine.

Рецензент - д.мед.н. Школьников В.С.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2016 р.

Завадська Тетяна Станіславівна - наук. співроб. Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, Національна академія наук України; zavadsky_solo@ukr.net

Вернигородський Сергій Вікторович - д.мед.н., професор кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; vernset@rambler.ru

Яцина Олександр Іванович - к.мед.н., ст. наук. співроб., ДУ "Інститут урології" Національна академія медичних наук України; yatsyna@gmail.com

© Рудавка С.І.

УДК: 613. 846(477)

Рудавка С.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ ПРОБЛЕМИ ТЮТЮНОПАЛІННЯ В УКРАЇНІ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ У ЇХ ВИРІШЕННІ

Резюме. У статті розглянуто стан тютюнопаління в Україні, його вплив на здоров'я людини, визначені соціально-економічні збитки від тютюнової епідемії та антитютюнові заходи.

Ключові слова: тютюнопаління, здоров'я, тривалість життя, соціально-економічні збитки, антитютюнові заходи.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими і практичними завданнями. За оцінками експертів

Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 50-55 відсотків здоров'я населення залежить від соціаль-