

G.S. Tigliev¹, V.E. Oliushin¹, E.A. Chesnokova¹, A.Yu. Ulitin¹, M.L. Gelfond², D.V. Vasilyev²

PHOTODYNAMIC THERAPY IN NEUROONCOLOGY: FIRST RESULTS AND BRIEF LITERATURE REVIEW

¹Russian Polenov Neurosurgical Institute, S.-Petersburg

²Petrov Oncological Institute, S.-Petersburg

ABSTRACT

Malignant gliomas are the most common brain tumors in adults. However, in spite of achievements in microsurgical technique, radiotherapy and chemotherapy, the prognosis for patients with supratentorial gliomas remains bad. Photodynamic therapy can be used as a part of combined treatment of patients with gliomas. In this article the first treatment results with using new photosensitizer Photoditazin are described. Also further work directions and method development perspectives in neurooncology are demonstrated.

Key words: photodynamic therapy, glioma, recurrent brain tumors.

Г.С. Тиглиев¹, В.Е. Олюшин¹, Е.А. Чеснокова¹, А.Ю. Улитин¹, М.Л. Гельфонд²,
Д.В. Васильев²

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В НЕЙРООНКОЛОГИИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. проф. А.Л. Поленова

²Научно-исследовательский институт онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Злокачественные глиомы – наиболее распространённые опухоли интракраниальной локализации у взрослых. Однако, несмотря на достижения в микрохирургической технике, лучевой и химиотерапии, прогноз для больных глиомами головного мозга остаётся неутешительным. В составе комбинированной схемы ведения больных глиомами может применяться фотодинамическая терапия. В статье освещены первые результаты лечения с применением нового фотосенсибилизатора Фотодитазин. Указаны дальнейшие направления работы и перспективы развития метода фотодинамической терапии в нейроонкологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, глиома, продолженный рост опухолей мозга.

ВВЕДЕНИЕ

Распространённость глиальных опухолей супратенториальной локализации у взрослых составляет от 45 до 70 % всех интракраниальных новообразований [9; 32]. Частота их возникновения варьирует в зависимости от возраста: показатели её повышаются от 2 на 100000 населения в год в 1-й декаде жизни, поднимаясь до 8 на 100000 к 4-й декаде и достигают пика – 20 на 100000 – в 6-ю декаду жизни [6; 10; 32]. Глиобластомы составляют 45-50 % от всех глиом, а частота анапластических астроцитов варьирует от 10 до 30 % [9].

На современном этапе развития нейроонкологии общепризнанной является комплексная лечебная тактика, подразумевающая хирургическое удаление опухоли с последующим лучевым лечением и химиотерапией [1; 2; 3; 7; 11]. Однако несмотря на значительные успехи, достигнутые в развитии микрохирургической техники, разработку и внедрение новых цитостатических препаратов, уровень инвалидизации больных глиомами головного мозга остаётся по-прежнему высоким, а выживаемость, к сожалению, непродолжительной. Поскольку глиальные опухоли крайне редко дают отдалённые метастазы, а рецидивы их возникают, как правило, в зоне

первичного новообразования либо на участках, непосредственно к ней прилегающих, есть основания предполагать, что агрессивная локальная адьювантная терапия позволит добиться улучшения показателей безрецидивного периода и выживаемости в данной группе больных.

Одна из форм локального воздействия на опухолевые клетки – фотодинамическая терапия. Она основывается на введении фотосенсибилизатора, избирательном накоплении его в опухолевой ткани и последующим взаимодействием со светом, что в присутствии кислорода вызывает фотохимически опосредованную деструкцию клеток. Степень фотохимически индуцированной гибели опухолевых клеток в хорошо оксигенированной ткани при прочих равных условиях определяется характеристиками используемого фотосенсибилизатора и концентрацией последнего в облучаемой ткани, дозой световой энергии, поглощенной тканью, и, наконец, индивидуальной чувствительностью тканей пациента к фотодинамической терапии (ФДТ) [8; 12; 13].

В последние годы также проводятся клинические исследования, в которых эффект флюоресценции, возникающий в ходе метаболизма молекул фотосенсибилизатора, используется для интраоперационного контроля при удалении глиальных опухолей [14; 22; 23; 30; 31; 33; 34].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов лечения 14 больных глиальными опухолями полушарий большого мозга различной степени злокачественности, находившихся в клинике РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2001 по 2003 г. В наблюдение включены 2 группы больных. Первая группа (7 человек) – больные с первично выявленными глиальными опухолями различной степени анаплазии; распределение пациентов в этой группе в зависимости от гистоструктуры опухолей было следующим: дифференцированные астроцитомы – 1, анапластические глиомы – 3, глиобластомы – 3. Вторую группу (7 больных) составляют пациенты с продолжительным ростом злокачественных глиом, оперированные повторно. Кроме того, в исследование включён 1 больной с продолжительным ростом анапластической менингиомы.

В нашей работе применялся фотосенсибилизатор отечественного производства группы хлоринов 2-го поколения Фотодитазин. Используемый препарат максимально абсорбирует свет при длине волны 660 нм, что является его достоинством, ибо известно: адекватная пенетрация биологических тканей светом достигается при длине волны 650-800 нм. Вводится препарат внутривенно во время интубации. Ожидаемый максимальный терапевтический эффект данного препарата наступает через 3-4 ч после введения, то есть, другими словами, к моменту завершения удаления глиомы концентрация фотосенсибилизатора в клетках опухоли достигает максимального уровня. Доза вводимого препарата составляет 50 мг. В ходе операции проводится максимально возможное, в зависимости от локализации

и характера роста опухоли, удаление опухолевой ткани, после чего ложе опухоли облучают рассеянным лазерным пучком. Для этого используется опытный образец полупроводникового лазера «Аткус-2» с длиной волны излучения 660 нм, выходная мощность излучения на торце кварцевого моноволокна составляет 2 Вт, время облучения 1200-1800 с (доза 160-230 Дж/см² и 400-600 Дж/см²). Использовалась различная методика облучения. Так, при правильной форме полости резекции и предположительно тотальном удалении опухоли облучение ложа новообразования проводится сканирующими движениями световода на расстоянии 1 см от стенок полости резекции. В тех ситуациях, когда полость, образовавшаяся после удаления опухоли, имеет неправильную резко асимметричную форму с «карманами» и углублениями, зона облучения разделяется на несколько полей, и световод, соответственно, устанавливается поочередно в нескольких равноудалённых точках. Это позволяет добиться более равномерного распределения дозы облучения при сокращении суммарного времени, отводимого на процедуру [5].

В случаях значительного периваскулярного распространения опухолевых клеток и выраженной инфильтрации коры головного мозга на отдалении от расположения основного узла (рис.1) удалять участки опухолевой инфильтрации хирургическим путём не представляется возможным ввиду высокого риска инвалидизации больного.

В отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А.Л. Поленова разработан и клинически испытан новый способ лечения злокачественных опухолей головного мозга с мультифокальным характером роста (приоритетная справка № 2002131368, дата приоритета 21.11.2002). Сущность его заключается в следующем: после облучения ложа опухоли рассеянным лазерным пуч-



Рис. 1. Глиобластома с мультифокальным характером роста с периваскулярными очагами инфильтрации на отдалении от основного узла

ком проводится фокусировка последнего и поэтапное облучение пораженных опухолью участков коры небольшого диаметра на удалении от основного узла, в том числе и периваскулярных, что позволяет достигнуть большей степени редукции опухолевых клеток, избегая при этом дополнительного хирургического повреждения мозгового вещества.

В качестве последующего этапа лечения 1-я группа больных, в которую входили пациенты с первично выявленными дифференцированными и анапластическими глиальными опухолями, в течение 15-25 сут после операции получала курс дистанционной гамма-терапии с суммарной дозой 50-60 Гр; во второй группе больных, включающей пациентов с продолженным ростом глиом, прошедших курс радиотерапии после первой операции, лучевого лечения не проводилось.

В соответствии с принятой на отделении схемой комбинированного лечения больным проводилась также полихимиотерапия производными нитрозомочевины.

Всем больным для контроля эффективности проведенного лечения через 10-17 дней после операции и через 2 мес после завершения курса лучевой терапии проводилась МРТ или КТ головного мозга с контрастным усилением.

Течение ближайшего послеоперационного периода оценивалось с учетом динамики общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, развития осложнений, побочных эффектов. При анализе отдаленных результатов учитывались длительность безрецидивного периода, состояние больного по шкале социальной адаптации Карновского.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 13 больных, включенных в исследование, послеоперационный период протекал благоприятно, осложнений не было. У 1 больного с первично выявленной глиобластомой с 4 сут после операции стойко нарастала очаговая неврологическая симптоматика, что, по всей вероятности, было обусловлено кровоизлиянием в резидуальную опухолевую ткань. У 7 пациентов в послеоперационном периоде на 3-7-е сутки отмечалось транзиторное повышение температуры до 38-38,8 °С. Инфекционных осложнений ни у одного из пациентов не было. Учитывая, что фотосенсибилизатор имеет тенденцию к селективному накоплению не только в опухолевой ткани, но также в клетках кожи и сетчатки глаза, где может длительно персистировать, один из возможных побочных эффектов фотодинамической терапии – фотосенсибилизация кожи в ранние сроки после операции и как следствие развитие кожной эритемы и термического поражения сетчатки. В наших наблюдениях ни в одном случае не отмечались подобные осложнения и реакции со стороны паренхиматозных органов, тем не менее в послеоперационном периоде всем больным рекомендуется избегать воздействия прямого солнечного света в течение по крайней мере 3-4 дней.

В группе больных первично выявленными глиомами продолжительность наблюдения пациентов с

дифференцированной астроцитомой и анапластическими астроцитомами составляет 23 мес. В настоящее время данных о продолженном росте ни у одного из них нет. Из 3 больных с первично выявленными глиобластомами 2 (продолжительность наблюдения 4-5 мес) в настоящее время живы, состояние их компенсированное, признаков продолженного роста опухоли не отмечается. У одной больной с диагнозом мультиформная глиобластома глубоких отделов левого полушария состояние после тотального удаления опухоли, курсов ФДТ и полихимиотерапии через месяц после операции и ФДТ наблюдался продолженный рост опухоли.

Наиболее интересные результаты получены в группе больных с продолженным ростом глиобластом. Известно, что с каждым последующим рецидивом злокачественной глиомы продолжительность безрецидивного периода снижается [4]. Применение фотодинамической терапии позволило повысить продолжительность безрецидивного периода у 3 из 7 больных злокачественными глиомами (рис. 2.).

1 больной с продолженным ростом глиобластомы и 1 с продолженным ростом анапластической менингиомы через несколько месяцев после повторного удаления опухоли и ФДТ поступили в отделение с мультифокальным ростом и формированием опухолевых узлов на удалении от первичного очага. У 1 больной с продолженным ростом период наблюдения на данный момент составляет 1,5 мес. Наблюдение продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ И КРАТКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ФДТ ПО ДАННЫМ ДРУГИХ КЛИНИК И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ

Большинство клинических групп придерживались внутривенного введения фотосенсибилизатора. Препарат вводится за 12-36 ч до начала операции [19; 20; 25]. Доза вводимого HpD варьирует в разных работах от 2,5 до 5 мг/кг, фотофрин назначается в дозе 5 мг/кг [19; 20; 25]. Ранее также применялось интраоперационное введение препарата непосредственно в ложе опухоли [21]. Казалось бы, этот подход имеет ряд преимуществ, а именно: избирательное накопление исключительно в опухолевой ткани, возможность «обхода» гематоэнцефалического барьера в тех участках опухоли, где он сохранен, снижении концентрации в коже, а, следовательно, фотосенсибилизации последней. Но в настоящее время такой путь введения практически не используется, что, вероятно, сопряжено со сложностями выбора адекватной дозы вводимого препарата и дозы света.

Побочные эффекты и осложнения, возникавшие у больных в послеоперационном периоде, отражены в табл. 1.

Применяемый нами фотосенсибилизатор сохраняется в организме не более 2 сут, что, как видно из таблицы, позволило снизить количество осложнений, связанных с длительной персистенцией препарата в организме.

Хотя с 1980 г. были опубликованы результаты большого количества клинических исследований в

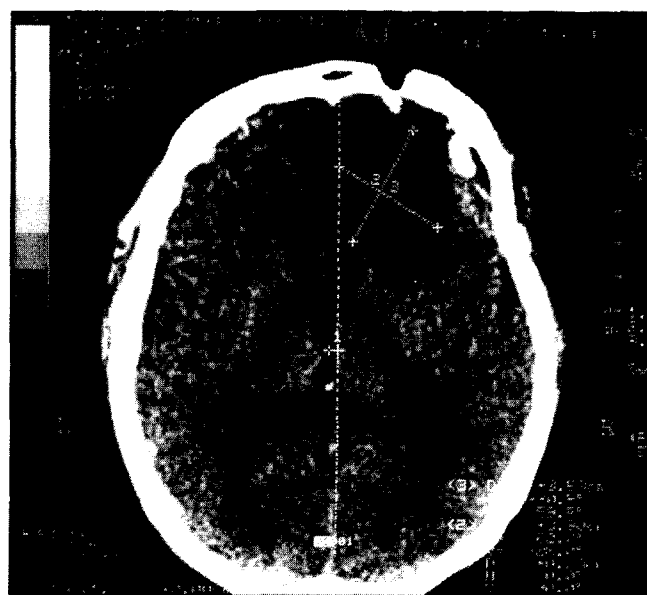
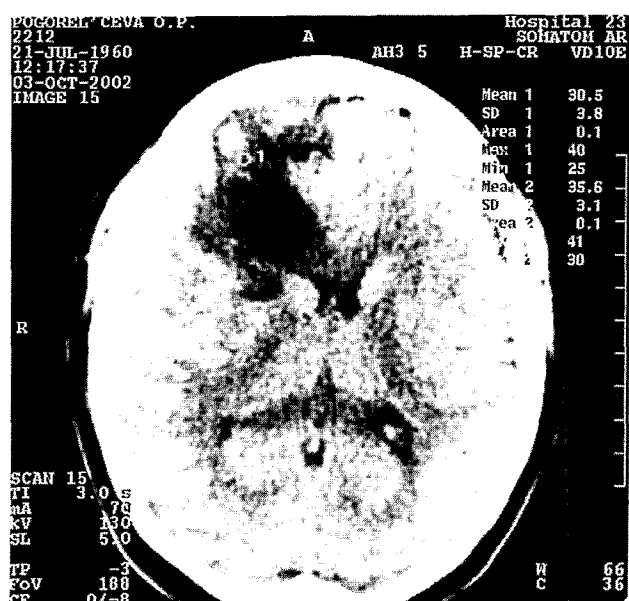


Рис. 2. Глиобластома левой лобной доли

А - глиобластома с распространением в подкорковые ядра. Продолженный рост опухоли;
В - через 4 месяца после операции и фотодинамической терапии. Опухолевой ткани нет

Таблица 1

Побочные эффекты и осложнения в послеоперационном периоде

Авторы	Количество пациентов	Доза препарата, мг/кг	Доза света, Дж/см ²	Кровоизлияние в опухоль	Нарастание отека мозга	Гипертермия	Поражение сетчатки, кожи, паренхиматозных органов
C. Perria et al. 1980 [24]	4	2,5-10	0,9-9	—	—	—	—
A.H. Kaye et al. 1987 [15]	22	5	70-230	—	—	—	—
P.J. Muller and B.S. Wilson 1987 [18]	29	5	8-68	2	8	—	—
H. Kostron et al. 1987 [16]	16	5	Не указана	—	—	—	—
C. Perria et al. 1988 [25]	8	5	Не указана	—	—	—	—
H. Kostron et al. 1988 [17]	19	1 5	40-120	—	—	—	5
P.J. Muller and B.S. Wilson 1995 [19]	56	—	8-110	—	—	—	—
E.A. Popovic et al. 1995 [26]	109	5	72-260	1	—	—	—
P.J. Muller and B.S. Wilson 2000 [20]	56	—	15-110	1	—	—	—
Собственные наблюдения	8 7	5	160-230 400-600	— 1	— 1	4 —	— —

Таблица 2

Результаты фотодинамической терапии по данным зарубежных клиник

Авторы	Гистоструктура	Результаты
C. Perria et al. 1980 [24]	3 глиобластомы 1 саркома	Продолжительность жизни от 6 до 44 нед. Одна ранняя смерть в результате пневмонии
A.H. Kaye et al. 1987 [15]	19 глиобластом 3 астроцитомы	13 пациентов прожили от 1 до 16 мес без признаков продолженного роста
P.J. Muller and B.S. Wilson 1987 [18]	16 глиобластом 13 астроцитом	Безрецидивный период у 36 % пациентов составил более 26 мес
H. Kostron et al. 1987 [16]	16 глиобластом	6 пациентов прожили до 12 мес
C. Perria et al. 1988 [25]	1 метастаз 2 глиобластомы 3 астроцитомы 2 олигодендрогл	При контрольной КТ через 9 мес. у 6 больных признаков продолженного роста не выявлено
H. Kostron et al. 1988 [17]	1 метастаз 18 глиобластом	6 пациентов с глиобластомами прожили до 22 мес
P.J. Muller and B.S. Wilson 1995 [19]	56 глиом (продолженный рост)	Средняя продолжительность жизни больных с продолженным ростом глиобластом 30 нед, при продолженном росте анапластических астроцитом – 44 нед
E.A. Popovic et al. 1995 [26]	78 глиобластом 24 анапластические астроцитомы 7 астроцитом	38 глиобластом – средняя продолжительность жизни 24 мес (105 нед); 40 глиобластом (продолженный рост) – 9 мес; 24 анапластические астроцитомы – более 20 мес; 7 астроцитом – живы
P.J. Muller and B.S. Wilson 2000 [20]	32 глиобластомы 14 анапластических астроцитом 6 смешанных злокачественных глиом 4 эпендимомы	Средняя продолжительность жизни: глиобластомы – 31 нед; анапластические астроцитомы – 50 нед; смешанные злокачественные глиомы – более 64 нед; эпендимомы – более 61 нед

отношении возможностей применения и эффективности ФДТ в нейроонкологии [15; 16; 17; 18; 19], провести сравнительный анализ результатов довольно трудно из-за неоднородности и малочисленности групп пациентов, использования различных фотосенсибилизаторов, большого варьирования назначаемых доз препарата и света. В табл. 2 приводятся данные о результатах использования фотодинамической терапии в нейроонкологии по данным зарубежных клиник и исследовательских центров.

Perria C. et al. [24] в 1980 г. впервые сообщили об опыте применения фотодинамической терапии в лечении глиом. Для группы пациентов из 9 человек продолжительность жизни составила 6-44 нед. Одна ранняя смерть была обусловлена послеоперационной пневмонией. Надо отметить, что данной группе больных послеоперационная химиотерапия и лучевая терапия не проводились.

Muller P.J. и Wilson B.S. [18; 19] в 1987 г. опубликовали результаты лечения 32 пациентов, продолжительность их жизни составила от 1 до 26 мес, при этом на момент публикации 36 % больных были еще живы. Позднее, в 1995 г. те же исследователи опубликовали результаты лечения 56 больных с продолженным ростом глиом. Средняя продолжительность жизни у

этой группы составила 30 нед при глиобластомах, 118 - при диагнозе анапластическая астроцитома.

Powers S.K. et al. [27] в 1991 г. опубликовали результаты лечения 9 больных с продолженным ростом супратенториальных глиом. Уже на 2-й день после операции и ФДТ при контрольной МРТ головного мозга у этих пациентов отмечалось снижение уровня накопления контраста в зоне опухоли. Popovic E.A., Kaye A.H., Hill J.S. [26] о группе из 120 пациентов с глиальными опухолями, в лечении которых использовалась ФДТ с применением HpD 5 мг/кг при дозе света 72-260 J/cm² и последующем послеоперационном облучении с суммарной дозой 45 Гр, доложили следующие результаты: средняя продолжительность жизни у больных с диагнозом глиобластома составила 24 мес, при этом 50 % больных прожили более 2 лет. При продолженном росте глиобластом средняя продолжительность жизни составила 9 нед.

Таким образом, в настоящее время фотодинамическая терапия расценивается как адъювантная в лечении внутримозговых опухолей и применяется в лечении больных с глиальными опухолями только в составе схемы комбинированной терапии, принятой для данной группы больных. Механизм действия ФДТ отличен от механизма действия дистанцион-

ной гамма-терапии и химиопрепаратов, и можно надеяться, что все эти методы, дополняя друг друга, будут способствовать большей редукции резидуальной опухолевой ткани и повышению показателей выживаемости.

Известно, что нейроэктодермальные опухоли обладают способностью к локальной экспансии в мозговую ткань и инфильтративному росту, тогда как метастазирование за пределы центральной нервной системы для данных новообразований не характерно. Соответственно длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни больных с глиомами находится в зависимости от скорости локального распространения патологического процесса. Фотодинамическая терапия как метод лечения с локальным воздействием направлена на увеличение зоны деструкции опухолевых клеток во время оперативного вмешательства, что должно улучшать прогноз в данной группе больных. Необходимо учитывать, что ФДТ оказывается эффективной лишь при условии выбора адекватной дозы фотосенсибилизатора и лазерного излучения. При этом повышение дозы света повышает уровень пенетрации, а, следовательно, увеличивается глубина ФД-индуцированного некроза.

Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические работы, механизм действия и возможности клинического применения ФДТ остаются не до конца ясными. Будущее метода может быть связано с новыми достижениями в физике и фармакологии, применением улучшенных фотосенсибилизаторов и лазерного оборудования, а также с разработкой новых модификаций ФДТ (воздействие на региональное сосудистое русло в зоне опухоли и комбинация с нейтронной терапией).

В данной статье описывается первый опыт использования фотодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором фотодитазинном. В настоящее время продолжается работа по изучению фармакодинамики препарата в головном мозге, подбору доз и корректировке методики облучения, исследованию возможности не только локального, но и системного воздействия фотодинамической терапии на иммунологический статус организма пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земская А.Г. Клиника и комбинированное лечение астроцитом головного мозга. – Л., 1973. – С. 119–121.
2. Земская А.Г. Мультиформные глиобластомы головного мозга. – Л.: Медицина, 1976. – 170 с.
3. Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 24 с.
4. Острейко О.В. Продолженный рост злокачественных глиом супратенториальной локализации: повторные операции, катамнез и некоторые вопросы комбинированного лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001 – 24 с.
5. Чеснокова Е.А. Интраоперационная ультрасонография в хирургическом лечении глиальных опухолей полушарий большого мозга: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2002 – 24 с.
6. Boyle P., Maisonneuve P., Saracci R., Muir C.S. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? // J. Natl. Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82, № 20. – P. 1594–1596.
7. Burger P.C., Dubois P.J., Schold S.C., et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent and recurrent glioblastoma multiforme // J. Neurosurg. – 1983. – Vol. 58. – P. 159–169.
8. Chopp M. et al. Sensitivity of 9L gliosarcomas to photodynamic therapy // Radiat. Res. – 1996. – Vol. 146. – P. 461–465.
9. Enam S.A., Rock J.P., Rosenblum M.L. Malignant glioma // In: Berstein M., Berger M.S., eds. Neurooncology. The Essentials. – New York: Thieme Medical Publishers, 2000. – P. 309–318.
10. Greig N.H., Ries L.G., Yancik R., Rapoport S.I. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly // J. Natl. Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82, № 20. – P. 1621–1624.
11. Gutin P.H., Posner J.B. Neurooncology. Diagnosis and management of cerebral gliomas: Past, present, and future // Neurosurgery. – 2000. – Vol. 47, № 1 – P. 1–8.
12. Hill J.S., Kaye A.H., Sawyer W.H., et al. Selective uptake of haematoporphyrin derivative into human cerebral glioma // Neurosurgery – 1990. – Vol. 26. – P.248–254.
13. Karagianis G., Hill J.S., Styli S.S. et al. Evaluation of porphyrin C analogues for photodynamic therapy of cerebral gliomas // Br. J. Cancer – 1996. – Vol. 73. – P. 514–521.
14. Kaye A.H., Morstyn G., Apuzzo M.L.J. Photoradiation therapy and its potential in the management of neurological tumors // J. Neurosurg. – 1988. – Vol. 69. – P. 1–14.
15. Kaye A.H., Morstyn G., Brownbill D. Adjuvant high dose photoradiation therapy in the treatment of cerebral glioma, a phase 1-2 study // J. Neurosurg. – 1987. – Vol. 67 – P. 500–505.
16. Kostron H., Weiser G., Fritsch E., Grunert V. Photodynamic therapy of malignant brain tumors: clinical and neuropathological results // Photochem. Photobiol. – 1987. – Vol. 46. – P. 937–943.
17. Kostron H., Weiser G., Fritsch E., Grunert V. Photodynamic therapy of malignant brain tumors: A phase I/II trial // Br. J. Neurosurg. – 1988. – Vol. 2. – P. 241–248.
18. Muller P.J., Wilson B.S. Photodynamic therapy of malignant primary brain tumors: clinical effects, postoperative ICP and light penetration in the brain // Photochem. photobiol. – 1987. – Vol. 46 – P. 929–935.
19. Muller P.J., Wilson B.S. Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas // Semin. Surg. Oncol. – 1995. – Vol. 11. – P. 346–354.
20. Muller P.J., Wilson B.S. Photodynamic therapy // Neurooncology. – 2000. – P. 249–256.
21. Noske D.P., Wolbers J.G., Sterenborg H.J.C.M. Photodynamic therapy of malignant glioma // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1991. – Vol. 93. – P. 293–307.
22. Obwegeser A. et al. Uptake and kinetics of ¹⁴C-labelled meta-tetragydroxyphenylchlorin and 5-aminolovulinic acid in the C6 rat glioma model // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 733–738.
23. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumors // J. Photochem. Photobiol. – 1997. – Vol. 39. – P. 1–18.
24. Perria C. et al. First attempts at the photodynamic treatment of humane gliomas // J. Neurosurg. Sci. – 1980. – Vol. 24 – P. 119.
25. Perria C. et al. Photodynamic therapy of malignant brain tumors: clinical results of, difficulties with, questions about, and future prospects for neurosurgical applications // Neurosurgery. – 1988. – Vol. 23. – P. 557–563.
26. Popovic E.A., Kaye A.H., Hill J.S. Photodynamic therapy of brain tumors // Semin. Surg. Oncol. – 1995. – Vol. 11. – P. 335–345.

27. Power S. K., Cush S.S., Walstad D.L., Kwock L. Stereotactic intratumoral photodynamic therapy for recurrent malignant brain tumors // J. Neurosurg. – 1991. – Vol. 29. – P. 688–696.
28. Stummer W., Gotz C., Hassan A. et al. Kinetics of photofrin II in perifocal brain edema // Neurosurgery – 1993. – Vol. 33. – P. 1075–1081.
29. Stummer W., Stocker S., Novotny A. et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid // J. Photochem. Photobiol. – 1998. – Vol. 45. – P. 160–169.
30. Stummer W., Novotny A., Stepp H. et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients // J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 93. – P. 1003–1013.
31. Stummer W., Stocker S., Wagner S. et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42. – P. 518–526.
32. Walker R.W., Posner J.B. Central nervous system neoplasms // Curr. Neurol. – 1985. – Vol. 5. – P. 285–320.
33. Wharen R.E., So S., Anderson R.E. et al. Hematoporphyrin derivative photocytotoxicity of human glioblastoma in cell culture // Neurosurgery. – 1986. – Vol. 19. – P. 495–501.
34. Woodburn A.H. et al. Evaluation of tumors and tissue distribution of porphyrins for use in photodynamic therapy // Br. J. Cancer. – 1992. – Vol. 65. – P. 321–328.