

**Гельфонд М. Л. Рогачев М. В.**

# **ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**Фундаментальные и  
практические аспекты**

Учебное пособие для обучающихся  
в системе высшего и дополнительного  
профессионального образования



Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)  
Отдел учебно-методической работы

Гельфонд М. Л., Рогачев М. В.

# **ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**Фундаментальные и  
практические аспекты**

Учебное пособие для обучающихся  
в системе высшего и дополнительного  
профессионального образования

Санкт-Петербург  
2018

**УДК:** 616-006-07-08:615.831(07)

**ББК:** 55.6я7

Гельфонд М. Л., Рогачев М. В.

**Фотодинамическая терапия. Фундаментальные и практические аспекты: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.** – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 148 с.

**ISBN 978-5-6041252-5-0**

**Рецензент:** доктор медицинских наук, доцент Семиглазов Владислав Владимирович, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

*Учебное пособие используется при самостоятельной работе обучающихся по теме «Фотодинамическая терапия». В нем представлены основы проведения фотодинамической терапии опухолей различных локализаций, отражены актуальные вопросы по технике её выполнения, представлены возможные осложнения манипуляции и их профилактика, проанализированы часто встречаемые трудности и ошибки.*

*Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).*

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 04 от 22 мая 2018 г.

**ISBN 978-5-6041252-5-0**

© Гельфонд М. Л., Рогачев М. В., 2018

# СОДЕРЖАНИЕ

|                |   |
|----------------|---|
| Введение ..... | 8 |
|----------------|---|

## **Глава 1.**

### **Фотодинамическая терапия.**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Общая характеристика метода .....</b> | <b>10</b> |
|--|-----------|

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Общая характеристика и краткая история создания фотодинамической терапии ..... | 10 |
|---|----|

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Литература к разделам Введение, 1.1 .....</i> | <i>14</i> |
|--|-----------|

|  |    |
|--|----|
| 1.2. Вклад отечественной науки в разработку методов фотодинамической терапии ..... | 17 |
|--|----|

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <i>Литература к разделу 1.2 .....</i> | <i>18</i> |
|---------------------------------------|-----------|

## **Глава 2.**

### **Фундаментальные основы**

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>фотодинамической терапии .....</b> | <b>25</b> |
|---------------------------------------|-----------|

|   |    |
|---|----|
| 2.1. Этапы фотодинамической терапии ..... | 25 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| 2.2. Классы фотосенсибилизаторов ..... | 29 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| 2.3. Доставка фотосенсибилизаторов к мишеням ..... | 32 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| 2.4. Повреждение сосудов опухоли ..... | 32 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| 2.5. Внутриклеточные мишени фотосенсибилизаторов ..... | 33 |
|--|----|

## **Глава 3.**

### **Механизмы клеточной смерти и иммунный ответ**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>после фотодинамической терапии .....</b> | <b>36</b> |
|---|-----------|

|  |    |
|--|----|
| 3.1. Механизмы действия фотодинамической терапии ..... | 36 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| 3.2. Развитие иммунной реакции в ответ на фотодинамическую терапию ..... | 39 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| 3.3. Комбинирование фотодинамической терапии с иммунотерапией ..... | 41 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| 3.4. Создание противоопухолевой вакцины с помощью фотодинамической терапии ..... | 43 |
|--|----|

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Литература к главам 2 и 3 .....</i> | <i>46</i> |
|--|-----------|

## **Глава 4.**

### **Визуализация опухоли (фотодиагностика) и**

|   |    |
|---|----|
| <b>фотодинамическая терапия</b> .....   | 53 |
| 4.1. Имитация флуоресценции фотосенсибилизатора для выявления заболеваний и оптимизации границ хирургической резекции ..... | 53 |
| 4.2. Обнаружение флуоресценции фотосенсибилизатора при конкретных заболеваниях .....  | 54 |
| Флюоресцентная диагностика при раке мочевого пузыря .....   | 54 |
| Флюоресцентная диагностика при опухолях головного мозга ...   | 55 |
| Флюоресцентная диагностика при раке яичников .....  | 57 |
| Флюоресцентная диагностика при раке кожи .....  | 58 |
| Флюоресцентная диагностика при раке полости рта .....   | 59 |
| Перспективы флуоресцентной диагностики .....  | 60 |
| Онлайн-мониторинг результатов фотодинамической терапии ...  | 61 |
| Резюме молекулярной визуализации биологических механизмов, индуцированных ФДТ .....   | 62 |
| Перспективные и будущие направления визуализации .....  | 63 |
| <i>Литература к главе 4</i> .....   | 64 |

## **Глава 5.**

### **Частные вопросы фотодинамической терапии** .....

|  |    |
|--|----|
| 5.1. Показания к проведению фотодинамической терапии .....                                       | 70 |
| 5.2. Противопоказания к проведению фотодинамической терапии .....                                | 71 |
| 5.3. Современные методы фотодинамической терапии опухолей различных локализаций .....            | 72 |
| 5.3.1. Фотодинамическая терапия заболеваний пищевода и желудка .....                             | 72 |
| Фотодинамическая терапия при эзофагите Барретта .....  | 72 |
| Фотодинамическая терапия при раннем раке пищевода и желудка .....                                | 72 |
| Фотодинамическая терапия при раке желудка .....  | 75 |
| Интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении рака желудка .....          | 76 |
| Фотодинамическая терапия в лечении стенозирующего рака пищевода и кардии .....                   | 77 |
| 5.3.2. Фотодинамическая терапия в лечении рака поджелудочной железы и желчевыводящих путей ..... | 78 |
| Фотодинамическая терапия в лечении рака поджелудочной железы .....                               | 78 |

|   |     |
|---|-----|
| Фотодинамическая терапия холангиокарцином .....   | 78  |
| 5.3.3. Фотодинамическая терапия при раке двенадцатиперстной<br>кишки .....                                      | 80  |
| 5.3.4. Фотодинамическая терапия при раке толстой кишки .....  | 80  |
| <i>Литература к разделам 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4</i> .....   | 81  |
| 5.3.5. Фотодинамическая терапия опухолей мочеполовой<br>системы .....   | 84  |
| Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря .....   | 84  |
| Фотодинамическая терапия рака простаты .....  | 87  |
| <i>Литература к разделу 5.3.5</i> .....   | 90  |
| 5.3.6. Фотодинамическая терапия при раке легкого .....  | 93  |
| Роль неотложной фотодинамической терапии при лечении<br>местно-распространенного трахеобронхиального рака ..... | 95  |
| Фотодинамическая терапия в комбинированном плевродезе<br>при злокачественных плевритах .....                    | 96  |
| Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении<br>мезотелиомы плевры .....                                    | 97  |
| <i>Литература к разделу 5.3.6</i> .....   | 99  |
| 5.3.7. Фотодинамическая терапия при раке ЛОР-органов .....  | 104 |
| <i>Литература к разделу 5.3.7</i> .....   | 110 |
| 5.3.8. Фотодинамическая терапия в лечении рака<br>молочной железы .....   | 112 |
| Методика интраоперационной фотодинамической терапии<br>рака молочной железы .....                               | 113 |
| Методика интерстициальной фотодинамической терапии рака<br>молочной железы .....                                | 114 |
| Фотодинамическая терапия диссеминированного рака<br>молочной железы с помощью матричного излучателя .....       | 116 |
| <i>Литература к разделу 5.3.8</i> .....   | 121 |
| 5.3.9. Фотодинамическая терапия базальноклеточного<br>рака кожи .....   | 125 |
| 5.3.10. Неoadъювантная фотодинамическая терапия<br>первичных меланом кожи .....                                 | 127 |
| 5.3.11. Фотоиммунотерапия с дендритными клетками .....  | 127 |
| <i>Литература к разделам 5.3.9-5.3.11</i> .....   | 128 |
| <br>  |     |
| Контрольные вопросы .....   | 130 |
| <br>  |     |
| Тестовые задания .....  | 133 |

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования остаются одной из острейших медико-социальных проблем.

Контингент онкологических больных составляет более 2 млн. человек, т.е. 1,4 % населения страны.

Особую сложность представляет оказание помощи пациентам, не подлежащим радикальному лечению из-за распространенности опухолевого процесса или при неэффективности проводимой терапии.

Учитывая, что эта группа включает четыре пятых выявленной патологии, вопросы оказания реальной помощи тысячам и тысячам пациентов и членам их семей вырастают в серьезную медицинскую, социальную и гуманитарную проблему.

Не будет преувеличением утверждать, что в решении этой задачи одно из ведущих мест в современной онкологии заняла лазерная терапия и хирургия – одна из наиболее наукоемких, перспективных и, как показал клинический опыт, эффективных отраслей медицинской науки [1, 2, 3, 4].

Одним из самых замечательных достижений фундаментальной и прикладной физики второй половины двадцатого века было открытие явлений, послуживших основой для создания оптического квантового генератора, или лазера.

Помимо двух, достаточно хорошо изученных и широко используемых в клинической практике направлений применения лазеров – низкоинтенсивного стимулирующего и высокоэнергетического повреждающего излучения, быстрыми темпами развивается третье направление – фотодинамическая терапия опухолей.

Интерес к ней обусловлен тем, что избирательное разрушение опухоли достигается при облучении ее низкоинтенсивным лазерным светом, исключающим опасность неконтролируемого термического повреждения стенки органа.

Применение неоадьювантной, интраоперационной и адьювантной ФДТ явилось эффективным компонентом комбинированного лечения злокачественных новообразований, существенно улучшающим качество, а в ряде случаев, и продолжительность жизни больных [23, 26].

Фотодинамическая терапия, как и другие традиционные методы лечения, особенно эффективна на ранних стадиях рака, в случае небольших локализованных опухолей.

Ее достоинства, по сравнению с другими методами лечения рака (хирургией, радио- и химиотерапией), – локальность и



селективность воздействия, возможность многократного повторения процедур, послойной обработки опухолей, бесконтактность воздействия, возможность сочетания с другими методами лечения, снижение частоты метастазирования.

Фотодинамическая терапия является бинарным воздействием, оба компонента которого – краситель и свет – по отдельности нетоксичны и только при совместном применении в присутствии кислорода в тканях разрушают опухолевые клетки.

К недостаткам метода относятся сложность точной дозиметрии, медленное, в ряде случаев, выведение красителя из организма, придающее ему нежелательную фоточувствительность.

Области применения фотодинамической терапии не ограничиваются онкологией.

В последние годы показано, что фотодинамическая терапия перспективна для лечения макулярной дегенерации сетчатки; псориаза, ревматоидного артрита, атеросклероза, рестеноза кровеносных сосудов после баллонной ангиопластики, пародонтоза, бактериальной и грибковой инфекции, а также для деконтаминации переливаемой крови и ее компонентов от вирусов.

В настоящее время фотодинамическая терапия с успехом используется для фотохимической ревитализации кожи в косметологии.

## ГЛАВА 1

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА

### 1.1. Общая характеристика и краткая история создания фотодинамической терапии

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – часть фотохимиотерапии, при которой, помимо света и фотосенсибилизатора, необходим кислород.

Механизмы цитотоксического действия ФДТ были детально показаны в работах Т. J. Dougherty и других исследователей [12, 13, 23] и представить их можно следующим образом. Введенные в организм молекулы фотосенсибилизатора избирательно фиксируются на мембранах и органеллах опухолевых клеток, в том числе и митохондриях. Причем, максимальная концентрация препарата в тканях достигается через 24-72 часа.

При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным светом происходит переход нетоксичного триплетного кислорода ( $^3\text{O}_2$ ) в синглетный ( $^1\text{O}_2$ ) кислород. Синглетный кислород, несмотря на короткое время жизни, успевает оказать выраженное цитотоксическое действие.

Это приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых клеток. При этом реализация цитотоксического эффекта зависит от концентрации фотосенсибилизатора и глубины проникновения света в ткани опухоли.

Хотя концентрация фотосенсибилизатора в нормальных тканях сравнительно низкая, в течение нескольких недель может наблюдаться их повышенная чувствительность к солнечному свету.

До конца девятнадцатого века фототерапия все еще находилась на стадии становления. Первые научные исследования в области медицинского применения света были сделаны в Копенгагене датским физиком Н.-Р. Финсеном.

Самым важным его открытием стала возможность применения солнечного света или света, получаемого от угольной дуги, для лечения туберкулезной волчанки (туберкулезного поражения кожи). Это открытие получило широкое признание.

В Копенгагене был основан названный в честь Финсена Институт Медицинского Света, а в 1903 году автору изобретения была

.....

вручена Нобелевская премия за его работы по фототерапии. С тех пор он заслуженно считается основателем этой дисциплины.

В 30-х годах прошлого века Н. Kautsky провел очень простые и элегантные эксперименты, показав, что оксидант, участвующий в реакции фотооксигенации, может быть газообразен. Механизм фотооксигенации – тип I реализуется с участием промежуточных радикалов и двухатомного кислорода в основном состоянии и представляет собой фотоиндуцированное самоокисление.

По мнению Н. Kautsky, возбужденный фотосенсибилизатор переводит молекулу кислорода в активное состояние. Много позже гипотеза Н. Kautsky, по какой-то причине не принимавшаяся на протяжении 30 лет, была подтверждена и названа механизмом фотооксигенации – тип II [18,19].

Физические основы фотодинамической терапии представлены в блестящей работе А. А. Красновского (мл.) [2].

По данным К. Berg и J. Moan (Institute for Cancer Research, Department of Biophysics, Montebello, Oslo, Norway) [7], а также В. W. Henderson, Т. J. Dougherty и G. Jori [12, 13] ряд биомолекул, входящих в состав мембран (ненасыщенные жирные кислоты, холестерин, боковые цепи  $\alpha$ -аминокислот, таких, как триптофан, метионин и гистидин), быстро реагируют с синглетным кислородом, а потому мембраны считаются наиболее вероятными первичными мишенями, поражение которых, ведёт к повреждению и гибели клеток.

В воде время жизни  $^1\text{O}_2$  примерно 3 микросекунды, а в органических растворителях 10-250 мкс.

В биосистемах  $^1\text{O}_2$  быстро перехватывается аминокислотами и белками и время его жизни значительно ниже: порядка 170-320 нс в цитоплазме и 24-30 нс в липидной фазе биомембран, а в клетках, содержащих множество тушителей, диффузионная длина  $^1\text{O}_2$  не превышает 10-20 нм.

Следовательно,  $^1\text{O}_2$  может повреждать только биоструктуры в непосредственной близости от молекул фотосенсибилизаторов.

Вот почему фотодинамическое повреждение клетки во многом определяется внутриклеточной локализацией фотосенсибилизатора [6, 10, 13].

Окислительная способность синглетного кислорода на 2 порядка выше, чем обычного кислорода. Он может повреждать все основные компоненты клеток.

В нуклеиновых кислотах он атакует, в основном, тимин и урацил, а также вызывает как поперечные сшивки ДНК-ДНК или ДНК-белок, так и односторонние разрывы ДНК.

Эти воздействия усугубляются тем, что ферменты, репарирующие ДНК, особенно чувствительны к синглетному кислороду. Однако в интерфазных клетках ДНК в ядрах не является первоочередной мишенью для фотодинамического воздействия, т.к. фотосенсибилизаторы обычно локализуются в цитоплазме и не проникают в ядро.

В белках легче всего фотоокисляются дисульфидные связи, цистеин, гистидин, тирозин, триптофан и фенилаланин, особенно, если они расположены на поверхности глобул и доступны для фотосенсибилизатора.

Так как они играют ключевую роль в ферментативной активности, белки очень чувствительны к фотодинамическому воздействию. Они теряют активность в результате фотоиндуцированного нарушения структуры активного центра, внутренних шивок или межмолекулярных шивок с другими белками, липидами, РНК и ДНК.

В фотодинамических реакциях I типа радикальные пары, образующиеся при переносе электронов, относительно стабильны в среде с высокой диэлектрической проницаемостью, где обратный перенос электронов затруднен, т.е. в водных растворах.

Напротив, в неполярных липидных средах время жизни и растворимость  $^1\text{O}_2$  выше. Следовательно, фотодинамические реакции I типа легче протекают в цитозоле, а II типа – в липидной фазе биомембран.

То есть, фотодинамические реакции с участием гидрофильных фотосенсибилизаторов должны преимущественно идти по первому типу, а гидрофобных – по второму. Реакции II типа доминируют в повреждающем действии большинства фотосенсибилизаторов, включая порфирины, хлорины, фталоцианины и т.д.

Интенсивная генерация радикальных активных форм кислорода ( $\text{O}_2^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{HO}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  или синглетного кислорода ( $^1\text{O}_2$ ) при фотодинамическом воздействии приводит к окислению и повреждению белков, перекисному окислению липидов клеточных мембран, нарушению клеточных функций, развитию окислительного стресса и, в итоге, к смерти клеток [28].

#### *Клиническое применение ФДТ.*

Пионерские исследования в области фотодинамической терапии принадлежат Т. J. Dougherty и его последователям [5, 8, 12, 14, 20, 21, 22, 24, 27], который опубликовал первые результаты лечения больных злокачественными новообразованиями в 1978 г.

Через два года Y. Hayata et al. [11] впервые использовал гибкий эндоскоп для проведения ФДТ. С этого момента последовали многочисленные сообщения об успешном лечении рака бронха.

#### *Результаты ФДТ при эндобронхиальном раке легкого.*

Вслед за обширными клиническими исследованиями, проведенными T. J. Dougherty et al., последовал ряд сообщений из различных клинических лабораторий об использовании HpD и его коммерческих вариантов, в частности Фотофрина, при лечении солидных опухолей. В 1982 году из Японии поступило сообщение о результатах лечения рака легкого [10].

В своих исследованиях ученые использовали HpD, а позже Фотофрин. На начальной стадии работы из 299 новообразований, находившихся на разных стадиях развития, 134 подверглись полному излечению. Впоследствии были проведены детальные исследования лечения раннего центрального плоскоклеточного рака [16] и вторая фаза клинических испытаний терапии мультицентрического раннего рака легкого.

Были получены обнадеживающие результаты, а сама методика оказалась экономически оправданной. H. Kato et al. [15, 16, 17], а также D. A. Cortese, E. S. Edell [9] отмечают, что ФДТ, как способ местного воздействия на опухоль, может давать полный эффект и приводить к излечению при ранних стадиях эндобронхиального центрального рака.

Анализ результатов ФДТ у 500 пациентов, приведенный S. Marcus [25], показал, что полного и частичного эффекта удастся добиться у 70-100 % больных, при этом основным фактором, определяющим долгосрочный эффект, является поверхностное распространение опухоли.

K. Furuse et al. [10] сообщают о 39 пациентах ранним раком легкого, леченных методом ФДТ с применением фотофрина и лазера на красителях с накачкой эксимерным лазером. Хороший лечебный эффект был получен при малых размерах опухоли (менее 1 см по протяженности). В этих случаях полный эффект достигнут у 32 больных.

Уже в 1989 году H. Kato et al. [16] представили результаты ФДТ у 165 больных раком легкого с использованием лазеров на красителях с накачкой аргоновым и эксимерным лазерами. У 40 пациентов был рентгенонегативный ранний рак бронхов, выявленный только эндоскопически.

Большинство из 165 больных дополнительно получали хирургическое, лучевое или химиотерапевтическое лечение, однако у 26 больных (30 очагов рака) лечение ограничилось только одной

ФДТ. Во всех этих случаях получен полный непосредственный эффект. При дальнейшем наблюдении проявления опухоли отсутствовали у 16 больных, из них трое перешагнули 5-летний рубеж.

Не менее важной представляется возможность проведения ФДТ с целью подготовки больного к радикальной операции. Н. Kato et al. [16] приводят данные об использовании ФДТ у больных раком легкого перед предполагаемой радикальной операцией. Операция проводилась через 1-3 недели после сеанса ФДТ.

Авторам удалось в 4 из 5 первично неоперабельных случаях выполнить радикальную операцию, а из 10 больных, которым была показана пневмонэктомия, у 7 – уменьшить объем резекции до лоб- или билобэктомии легкого. Этот объем работы, должно быть, сыграл важную роль в официальном одобрении методики японскими властями.

V. V. Sokolov et al. [29] сообщают о ФДТ 21 наблюдения раннего плоскоклеточного рака бронхов у 17 больных с полным непосредственным эффектом в 20 случаях. 14 больных прослежены от 4 до 30 месяцев, у 11 из них рецидива опухоли за период наблюдения не выявлено.

По их мнению, сравнение полученных результатов ФДТ и таких общепризнанных методов, как электрохирургическое вмешательство и деструкция опухоли с помощью Nd: YAG-лазера показывает преимущество ФДТ при малых (менее 1 см) и мультифокальных опухолях с нечеткими границами.

## Литература к разделам Введение, 1.1

1. Илларионов В. Е. Основы лазерной терапии. – М.: Респект. – 1992. – 123 с.

2. Красновский А. А. (мл.) Фотодинамическая регуляция биологических процессов: первичные механизмы // Проблемы регуляции в биологических системах / под ред. А. Б. Рубина. – М.-Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, 2006. – 480 с.

3. Лазеры в медицине / под. ред. Н.Н. Петрищева. – СПб., 1999. – 108 с.

4. Скобелкин О. К. Лазеры в хирургии. – М., 1989. – 254 с.

5. Barr H. et al. Photodynamic Therapy for colorectal disease // Inf. J. Colorectal Dis. – 1989. – Vol. 4. – P. 15-19.

6. Bellnier D. A., Henderson B. W., Pandey R. K., Potter W. R., Dougherty T. J. Murine pharmacokinetics and antitumour efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinil pyropheophorbide-a // J. Photochem. Photobiol. – 1993. – Vol. 20 – P. 55-61.

7. Berg K., Moan J. Lysosomes as photochemical targets // J. Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 59 (6). – P. 814-822.
8. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phtalocyanine series for photodynamic therapy // Chem. Soc. Rev. – 1995. – Vol. 24. – P. 19-33.
9. Cortese D. A., Edell E. S., Silverstein M. D., Offord K., Trastek W., Pairolero P. C., Alien M. S., Deschamps C. An evaluation of the effectiveness of Photodynamic Therapy (PDT) compared to surgical resection in early stage roentgenographically occult lung cancer. In Spinelli P., Dal Fante M., Marchesini R. eds.: «Photodynamic Therapy and Biochemical Lasers» International Congress Series 1011 // Excerpta Medica. – 1992. – P. 15-22.
10. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N., Kusunoki Y., Takifuji N., Okunaka T., Kanaka C., Wada H., Hayata Y. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 1852-1857.
11. Hayata Y., Kato H., Konaka C., Ono J., Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer // Chest. – 1982. – Vol. 81. – P. 269-277.
12. Henderson B. W., Dougherty T. J. How does photodynamic therapy work? // Photochem. Photobiol. – 1992. – Vol. 55. – P. 145-157.
13. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photo-sensitizers // Int. J. Biochem. – 1993. – Vol. 25. – P. 1369-1375.
14. Jori G. Low density lipoproteins-Liposome delivery systems for tumor photosensitizers in vivo / Henderson B. W., Dougherty T. J., eds.: Photodynamic Therapy, Basic Principles and Clinical Applications. – New York: Dekker. – 1992. – P. 173-186.
15. Kato H. et al. Experiences with Photodynamic Therapy in early gastric Cancer // Onkologie. – 1992. – Vol. 15. – P. 232-237.
16. Kato H. et al. Photodynamic Therapy of early stage lung cancer. In: Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and clinical Use // Ciba Foundation Symposium. – 1989. – Vol. 146. – P. 183-197.
17. Kato H. et al. Five year disease free survival of lung cancer patient treated only by photodynamic therapy // Chest. – 1986. – Vol. 90. – P. 768-770.
18. Kautsky H., de Bruijn H. Die Aufklärung der Photolumineszenztilgung fluorescierender Systeme durch Sauerstoff: Die Bildung aktiver, diffusionsfähiger Sauerstoffmoleküle durch Sensibilisierung // Naturwissenschaften. – 1931. – Vol. 19, № 52. – P. 1043.

19. *Kautsky H.* Energie-Umwandlung an Grenzflächen, VII. Mitteil: H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth und W. Baumeister: Photosensibilisierte Oxydation als Wirkung eines aktiven, metastabilen Zustandes des Sauerstoff-Moleküls // *Chemische Berichte*. – 1933. – Vol. 66, № 10. – P. 1588-1600.

20. *Kaye A. H., Hill J. S.* Photodynamic therapy of brain tumors // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 1993. – Vol. 22. – P. 470-481.

21. *Kelly J. F., Snell M. E., Berenbaum M. C.* Photodynamic destruction of human bladder carcinoma // *Brit. J. Cancer*. – 1975. – Vol. 31. – P. 237-244.

22. *Kennedy J. C., Pettier R. H., Pross D. C.* Photodynamic Therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience // *J. Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 143-148.

23. *Kessel D.* Photosensitization with derivatives of hematoporphyrin // *Int. J. Rad. Biol.* – 1986. – Vol. 49. – P. 901-907.

24. *Mang T. S., Dougherty T. J.* Time and sequence dependent influence of in vivo photodynamic therapy survival by hyperthermia // *Photochem. Photobiol.* – 1985. – Vol. 42. – P. 533-540.

25. *Marcus S.* Photodynamic Therapy of Human Cancer // *Proc. SPIE*. – 1992. – Vol. 80. – P. 869-889.

26. *Moghissi K., Dixon K., Stringer M., Freeman T., Thorpe A., Brown S.* The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 15(1). – P. 1-6.

27. *Muller P. J., Wilson B. C.* Photodynamic therapy of malignant brain tumors // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1990. – Vol. 17. – P. 193-198.

28. *Nelson J. S., Liaw L. H., Orenstein A.* Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin and phthalocyanine // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1988. – Vol. 80. – P. 1599-1605.

29. *Sokolov V. V. et al.* Endoscopic fluorescent diagnostic and PDT of early malignancies of lung and esophagus // *SPIE*. – 1996. – Vol. 2728. – P. 39-47.



## **1.2. Вклад отечественной науки в разработку методов фотодинамической терапии**

Достижения отечественных онкологов в разработке новых фотосенсибилизаторов и способов их доставки, методов лечения с использованием фотохимических технологий и внедрения их в клиническую практику весьма велики, и ничуть не уступают зарубежным исследованиям.

Российские ученые являются пионерами в применении ФДТ в Европе, а об основных этапах становления метода ФДТ в России неоднократно с обоснованной гордостью упоминал в многочисленных публикациях и докладах проф. Е. Ф. Странадко [38].

Клиническое применение в России ФДТ при лечении широкого спектра нозологических форм рака начались с 1992 года [7]. На сегодняшний день определились основные тенденции развития ФДТ в различных областях медицины, и не только в онкологии.

Наши ученые – врачи, химики, специалисты в области квантовой электроники и инженеры предлагают и демонстрируют новые фотосенсибилизаторы, с помощью оригинальных технических решений создают все более совершенную лазерную аппаратуру.

Накопленный экспериментальный и клинический материал свидетельствует о высокой эффективности и безопасности применения фотодинамической терапии, ни в чем не уступающей традиционным методам при лечении опухолей различных локализаций [45, 57, 58].

С помощью флуоресцентных методов исследования удалось установить тканевые и клеточные мишени и механизмы действия ФДТ [7-17].

Так, работами М. А. Каплана, Ю. С. Романко и соавт. показано, что тканевыми и клеточными мишенями для фотосенсибилизаторов являются стенка сосудов, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры и цитокины, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза [16, 28].

На модели базальноклеточного рака кожи сотрудниками МРНЦ им. А. Ф. Цыба, ныне филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, изучено влияние разных режимов световой энергии [31, 32, 33], а также различных путей введения в организм фотосенсибилизаторов.

Наряду с внутривенным введением препаратов показана высокая эффективность ФДТ с использованием локального введения ФС [21-26, 33, 39-41, 56] и интерстициального режима облучения [7].

Данные экспериментальных исследований послужили обоснованием для проведения клинических работ. В настоящее время ФДТ все шире применяется при лечении злокачественных новообразований трахеобронхиального дерева, пищевода и желудка, молочной железы, мочевого пузыря, мужской и женской половой сферы, головного мозга, органов зрения, первичных и метастатических поражений кожи, фоновых вирусопосредованных заболеваний, как самостоятельно, так и в качестве компонента мультимодальной терапии, особенно у пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями, не подлежащими радикальному хирургическому вмешательству [1-6, 8, 9, 12, 14, 18-25, 27, 29-30, 34-55].

Наиболее часто используемые в клинической практике лечебных учреждений России методики, получившие одобрение Министерства здравоохранения Российской Федерации и внесенные в перечень высокотехнологичных медицинских технологий, будут освещены в главе 5 «Частные вопросы фотодинамической терапии».

## Литература к разделу 1.2

1. Волгин В. Н., Странадко Е. Ф., Тришкина О. В., Кабанова М. А., Кагоянц Р. В. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 10.

2. Галкин В. Н., Каплан М. А., Рагулин Ю. А., Романко Ю. С., Петерс В. В., Эпатова Т. В. Санационная бронхоскопия после фотодинамической терапии в комбинированном лечении рака легкого // Сборник научных работ VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии. Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». – СПб., 2015. – С. 135-136.

3. Гребёнкина Е. В., Гамаюнов С. В., Кузнецов С. С., Оноприенко О. В., Илларионова Н. А., Шахова Н. М. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 12-14.

4. Евстифеев С. В., Кулаев М. Т., Рыбкина О. А. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 20-22.

5. Казанцева К. В., Молочков А. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Прокофьев А. А., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения //

Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 4-12.

6. Капинус В. К., Романко Ю. С., Каплан М. А., Пономарев Г. В., Сокол Н. И. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – т. 4, № 3. – С. 69-75.

7. Каплан М. А., Капинус В. Н., Попучиев В. В., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Шубина А. М., Боргуль О. В., Горанская Е. В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115-123.

8. Каплан М. А., Капинус В. Н., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50.

9. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Малыгина А. И., Романко Ю. С., Бозаджиев Л. Л., Дрожжина В. В., Архипова Л. М., Деев В. В., Смахтин Л. А. Возможности применения бенгал роз для фотодинамической терапии опухолей // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45, № 5. – С. 557-559.

10. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Романко Ю. С., Бозаджиев Л. Л., Малыгина А. И., Дрожжина В. В. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных // Лазерная медицина. – 1998. – Т. 2, № 2-3. – С. 38-42.

11. Каплан М. А., Пономарев Г. В., Баум Р. Ф., Романко Ю. С., Мардынская В. П., Малыгина А. И. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии саркомы М-1 у крыс // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 23-30.

12. Каплан М. А., Романко Ю. С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 43-48.

13. Каплан М. А., Романко Ю. С., Мардынская В. П., Малыгина А. И., Бурмистрова Н. В., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. В. Разработка метода фотодинамической терапии с фотодитазином у экспериментальных животных с саркомой М-1 // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 52.

14. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Атлас фотодинамической терапии. – М.: Литтера, 2015. – 184 с.

15. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Южаков В. В., Бандурко Л. Н., Фомина Н. К., Михина Л. Н., Малыгина А. И., Ингель И. Э. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // Лазерная медицина. –

2005. – Т. 9, № 4. – С. 41-47.

16. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Южаков В. В., Бандурко Л. Н. Морфофункциональные особенности саркомы М-1 при фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 52.

17. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Южаков В. В., Бандурко Л. Н., Михина Л. Н., Фомина Н. К., Малыгина А. И., Ингель И. Э. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазином // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 46-54.

18. Кацалап С. Н., Романко Ю. С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы // Вестник эстетической медицины. – 2012. – т. 11, № 1. – с. 44-48.

19. Корнев С. В., Вайсбейн И. З., Попучиев В. В., Романко Ю. С. Применение флюоресцентной диагностики в определении тактики лечения рака вульвы // Сборник научных работ Международной научно-практической конференции «Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности». – Калининград, 2014. – С. 69-72.

20. Корнев С. В., Романко Ю. С. Возможности фотодинамической терапии при раке вульвы // Сборник научных работ Международной научно-практической конференции «Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности». – Калининград, 2014. – С. 72-76.

21. Молочков А. В., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Молочков В. А., Каплан М. А., Сухова Т. Е., Иванов С. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Эпатова Т. В. Лечение базально-клеточной карциномы с использованием фотодинамической терапии и локальным применением фотосенсибилизатора фотолон // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 108-117.

22. Молочков А. В., Романко Ю. С., Казанцева К. В., Сухова Т. Е., Попучиев В. В., Третьякова Е. И., Матвеева О. В., Кунцевич Ж. С., Молочков Ю. В., Прокофьев А. А., Дибирова С. Д. Лазероиндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 34. – С. 30-35.

23. Молочков А. В., Сухова Т. Е., Третьякова Е. И., Аكوпова К. В., Королева Л. П., Прокофьев А. А., Румянцев С. А., Алиева П. М., Романко Ю. С., Молочков В. А. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 30-36.

24. Молочков В. А., Молочков А. В., Сухова Т. Е., Хлебникова А. Н., Кунцевич Ж. С., Романко Ю. С. и др. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 21-24.

25. Молочков В. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В., Сухова Т. В., Таранец Т. А., Каплан М. А. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 5. – С. 58-63.

26. Молочков В. А., Снарская Е. С., Поляков П. Ю., Афонин А. В., Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Хлебникова А. Н., Таранец Т. А., Королева Л. П., Кладова А. Ю., Челюсканова М. В., Козлова Е. С. К проблеме лечения базалиом кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 4-9.

27. Романко Ю. С. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Обнинск, 2005. – 41 с.

28. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В. Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодитазином на саркому М-1 // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 232.

29. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Третьякова Б. И. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 6. – С. 6-10.

30. Романко Ю. С., Коренев С. В., Попучиев В. В., Вайсбейн И. З., Сухова Т. Е. Основы фотодинамической терапии. – Калининград: Страж Балтики, 2010. – 136 с.

31. Романко Ю. С., Попучиев В. В., Молочков В. А., Сухова Т. В., Таранец Т. А., Южаков В. В., Сафина Л. Ш. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии саркомы М-1 с использованием фотодитазина (хлорин Е6) от плотности световой энергии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 6. – С. 55-59.

32. Романко Ю. С., Цыб А. Ф., Каплан М. А., Попучиев В. В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 658-664.

33. Романко Ю. С., Цыб А. Ф., Каплан М. А., Попучиев В. В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 456-461.

34. Сальникова С. В., Иванченко Л. П. Комбинированная терапия неинвазивного рака мочевого пузыря с применением ФДТ // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 22-23.

35. Соколов В. В., Телегина Л. В., Гладышев А. А., Пикин О. В., Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. и др. Эндоскопическая внутрибронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при раннем центральном раке легкого // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 23-24.

36. Соколов В. В., Филоненко Е. В. Фотодинамическая терапия больных ранним центральным раком легкого // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 4. – С. 3-6.

37. Соколов В. В., Филоненко Е. В., Карпова Е. С. Длительное паллиативное лечение больной перстневидно-клеточным раком желудка с использованием эндоскопической фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 34-36.

38. Странадко Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3-10.

39. Сухова Т. Е., Молочков В. А., Романко Ю. С., Матвеева О. В., Решетников А. В. Лечение базально-клеточного рака кожи на современном этапе // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 14-21.

40. Сухова Т. Е., Молочков В. А., Романко Ю. С., Чанглян К. А., Третьякова Е. И. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 5. – С. 4-8.

41. Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Матвеева О. В. Фотодинамическая терапии базально-клеточного рака кожи с локальным применением радахлорина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – № 4. – С. 41-44.

42. Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Молочков А. В., Третьякова Е. И. К топической фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи // Сборник научных работ научно-практической конференции дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». – М., 2011. – С. 60-65.

43. Сухова Т. Е., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В., Корнев С. В., Прокофьев А. А. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1) // Российский журнал кожных и

венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 4-10.

44. *Таранец Т. А., Сухова Т. Е., Романко Ю. С.* Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 283-288.

45. *Филоненко Е. В.* Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3-7.

46. *Филоненко Е. В., Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Аполихин О. И., Ворожцов Г. Н., Словоходов Е. К., Иванова-Радкевич В. И., Мачинская Е. А.* Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцентрового клинического исследования) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 4. – С. 23-25.

47. *Филоненко Е. В., Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Урлова А. Н.* Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 28-30.

48. *Филоненко Е. В., Соколов В. В., Карпова Е. С.* Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 2. – С. 3-6.

49. *Филоненко Е. В., Чулкова О. В., Новикова Е. Г., Хороненко В. Э., Урлова А. Н., Серова Л. Г.* Фотодинамическая терапия рака вульвы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 49-50.

50. *Цыб А. Ф., Каплан М. А., Молочков В. А., Миронов А. Ф., Романко Ю. С., Капинус В. Н., Третьякова Е. И., Сухова Т. Е.* О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 4. – С. 4-12.

51. *Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В.* Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н. Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.

52. *Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В.* Фотодинамическая терапия. – М.: МИА, 2009. – 192 с.

53. *Чернышев И. В., Алтунин Д. В., Самсонов Ю. В., Каллаев К. К.* Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2-3. – С. 92-94.

54. Чернышев И. В., Алтунин Д. В., Самсонов Ю. В., Кудрявцев Ю. В. Методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкоурологии // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 34. – С. 57-58.

55. Чернышев И. В., Алтунин Д. В., Самсонов Ю. В., Осипов О. В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 34. – С. 60-61.

56. Ярославцева-Исаева Е. В., Каплан М. А., Романко Ю. С., Сокол Н. И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 19-22.

57. Romanko Yu. S., Tsyb A. F., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2004. – Vol. 138 (6). – P. 584-589.

58. Romanko Yu. S., Tsyb A. F., Kaplan M. A., Popuchiev V. V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 139 (4). – P. 460-464.



## ГЛАВА 2

# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

### 2.1. Этапы фотодинамической терапии

Процесс фотодинамической терапии (ФДТ) условно можно разделить на следующие этапы.

**Этап 1.** Селективное накопление фотосенсибилизатора в патологически измененных тканях.

Фармакокинетика фотосенсибилизаторов зависит как от свойств органов или тканей, например, от их кровоснабжения, так и от физико-химических характеристик фотосенсибилизаторов, особенно, от их гидрофильности или липофильности.

Гидрофильные сенсбилизаторы локализуются преимущественно в кровеносных сосудах опухоли, а гидрофобные – в опухолевой паренхиме.

Концентрация современных фотосенсибилизаторов в неоплазме достигает максимума через несколько часов после внутривенного введения, а затем он постепенно выводится из организма.

При этом количество фотосенсибилизатора в опухоли (амфифильность) может превышать его концентрацию в окружающих тканях в несколько раз, что позволяет избирательно разрушать опухоль с помощью индуцированного светом фототоксического действия.

Проникновение фотосенсибилизаторов в клетки и распределение их между различными внутриклеточными компонентами (плазматической мембраной, органеллами, ядром и цитозолем) зависит от физико-химических характеристик фотосенсибилизаторов.

Гидрофобные вещества локализуются в основном в клеточных мембранах, а гидрофильные после пиноцитоза попадают в эндосомы и лизосомы.

При освещении светом лизосомальные мембраны разрушаются, и краситель может перераспределяться внутри клетки и неспецифически окрашивать внутриклеточные структуры.

**Этап 2.** Фотофизические процессы, ведущие к генерации активных химических продуктов.

*Облучение опухоли, источники света для ФДТ.*

Наряду с поиском новых и эффективных фотосенсибилизаторов разрабатывались и многочисленные источники света, как лазерные, так и нелазерные.

К нелазерным источникам относятся ксеноновые и ртутные лампы, а в последнее время и матрицы, состоящих из сверхярких светодиодов.

Выбор источника света зависит от спектральных характеристик используемого фотосенсибилизатора, а также от локализации (глубины залегания) и размеров новообразования.

Для возбуждения производных гематопорфиринов и других фотосенсибилизаторов при проведении фотодинамической терапии используются различные лазерные системы:

- лазер на красителях с накачкой аргоновым лазером;
- лазер на парах золота;
- лазер на красителях с накачкой лазером на парах меди;
- лазер на красителях с накачкой эксимерным лазером;
- твердотельные лазеры с удвоенной частотой излучения.

Но в последние годы наибольшей и заслуженной популярностью пользуются лазерные диоды (LED – light-emitting diode), излучающие красный или ближний инфракрасный свет в области 600-800 нм.

В этой спектральной области, называемой «окном оптической прозрачности тканей» собственное поглощение биотканей, обусловленное, главным образом, гемоглобином крови и миоглобином мышц, уменьшается, и свет проникает глубже по сравнению с более коротковолновым или длинноволновым излучением. В тканях свет поглощается и рассеивается, его интенсивность падает.

Так как глубина проникновения света не превышает 1 см, наиболее эффективно повреждаются небольшие и плоские опухоли. Однако, технически возможно послойное, поэтапное разрушение более крупных опухолей в несколько приемов.

Для повышения эффективности облучения в опухолевую паренхиму иногда вставляют несколько световодов, доставляющих лазерное излучение на большую глубину (интерстициальная ФДТ).

---

### **Этап 3.** Вторичные темновые реакции и повреждение клеток.

На этом этапе в клетках происходят свободнорадикальные процессы окисления липидов, белков и других биомолекул, вызывающие повреждение биомембран и клеточных органелл. Развиваются цитотоксические каскады, ведущие к смерти клеток по типу апоптоза или некроза.

Эти процессы контролируются реакциями внутриклеточной сигнальной трансдукции.

#### *Лизис погибающих клеток.*

Высвобождение продуктов клеточного распада стимулирует, как гибель соседних клеток, так и фагоцитоз клеточных обломков макрофагами или лейкоцитами крови. Фагоцитоз продуктов распада больших опухолей представляет серьезную проблему для организма, поэтому лучшие результаты достигаются при лечении небольших новообразований.

### **Этап 4.** Заживление раны.

В случае массивного некроза клеток опухоли в результате интенсивного фотодинамического воздействия формируется рубцовая ткань, а при преимущественном развитии апоптоза продукты распада клеток успевают утилизироваться соседними клетками и макрофагами.

Заживление раны происходит быстрее, рубец не формируется и достигается лучший косметический эффект.

### **Этап 5.** Выведение фотосенсибилизатора из организма.

Этот процесс может занимать значительное время (до нескольких месяцев).

Присутствие фотосенсибилизаторов в тканях организма сопровождается кожной фоточувствительностью, что ограничивает возможность пребывания пациента на свету, снижает его трудоспособность и качество жизни.

Поэтому одной из проблем фотодинамической терапии является разработка быстро выводящихся сенсибилизаторов.

Синтез и испытания первого фотосенсибилизатора – производного гематопорфирина (HrD) осуществлен в 1950 г.

Так с середины XX века началась новейшая история фотодинамической терапии.

В последующие годы проведены многочисленные экспериментальные и клинические работы по диагностике и лечению злокачественных опухолей с помощью производных гематопорфирина.

## 2.2. Классы фотосенсибилизаторов

Коммерческий препарат первого поколения Фотофрин представляет собой смесь, содержащую менее 20% неактивных мономеров и более 80% активных димеров и олигомеров.

Время от времени на рынке появлялись другие коммерческие «очищенные» формы HpD, они включали: Фотокарцинорин (Китай), Фотосан (Германия), Фотогем (Россия) и Гематодрекс (Болгария).

Преимуществами фотофрина являются простота изготовления из широко доступных субстанций; бесспорная эффективность в качестве фотосенсибилизатора при ФДТ.

Безусловно, HpD важен и исторически, поскольку этот препарат был первым, получившим официальное одобрение (FDA) для применения в ФДТ.

Однако этим достоинствам может быть противопоставлен целый ряд недостатков:

1) HpD представляет собой сложную трудно воспроизводимую смесь, а при исследовании дозозависимого эффекта почти невозможно сопоставить его результаты с молекулярным составом вещества;

2) фотодинамическая активность HpD весьма умеренна;

3) препарат недостаточно селективен, а фотосенсибилизация нормальной кожи и сетчатки глаза продолжается в течение нескольких недель;

4) HpD хуже, чем в других областях спектра, поглощает в красном диапазоне (примерно при 630 нм). Вместе с тем, известно, что именно в этой части спектра излучение глубже проникает в ткани.

Относительно невысокую генерацию синглетного кислорода при освещении опухоли лазером с длиной волны излучения 630 нм приходится компенсировать высокими дозами препарата и мощностью источника света.

Несмотря на неоспоримые успехи использования Фотофрина для ФДТ, уже в начале 80-х годов стало понятно, что этот фотосенсибилизатор не станет препаратом выбора. Начался активный поиск новых красителей, относящихся ко второму поколению,

.....

которым свойственны стремительная фармакодинамика, большая избирательность накопления в опухолевой ткани (амфифильность) и лучшие спектральные характеристики с максимумом поглощения в диапазоне длин волн более 650 нм. Со временем пришло понимание того, какие свойства важны для идеального фотосенсибилизатора. Таких свойств названо 5 [6].

Во-первых, сенсибилизатор не должен проявлять никакой фототоксичности или иметь крайне низкую темновую фототоксичность.

Во-вторых, фармакокинетика препарата должна обеспечить селективность накопления в опухоли по сравнению с нормальной тканью и быстрое выведение препарата после сеанса терапии для уменьшения общей фототоксичности.

В-третьих, сенсибилизатор должен иметь неизменный состав и, желательно, состоять из одного вещества.

В-четвертых, желательно, чтобы сенсибилизатор имел высокий квантовый выход в триплетном состоянии с энергией триплета  $>94$  кДж/моль (энергия возбуждения, необходимая для образования синглетного кислорода) и обеспечивал перенос энергии, достаточный для образования синглетного кислорода.

Наконец, в пятых, препарат должен иметь выраженное поглощение в красной части видимого спектра, поскольку именно такой свет лучше всего проникает в ткани.

Этот класс фотосенсибилизаторов вскоре появился. Он представлен порфиринами, хлоринами, бензопорфиринами, фталоцианинами и нафталоцианинами.

В таблице 1 представлено современное состояние разработок в области клинического применения фотодинамической терапии.

Таблица 1

Современное состояние разработок в области клинического применения ФДТ (по Moan J., Peng Q., 2003)

| Фотосенсибилизатор                   | Коммерческое название                                | Длина волны спектра поглощения $\lambda$ (нм) | Применение в клинической онкологии  |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Производное гематопорфирина (HpD)    | Photofrin<br>Photofrin II<br>Photosan-3<br>Photoheme | 632   | Разрешены для лечения рака пищевода, желудка, легких, мочевого пузыря, шейки матки (Франция, Германия, США, Великобритания, Канада Финляндия, Япония, Нидерланды). Проводятся клинические испытания для лечения опухолей мозга. |
| Производное бензопорфина (BPD-MA)    | Visudine<br>Verteporfin                              | 690   | Разрешено в разных странах для лечения макулярной дегенерации сетчатки. III фаза клинических испытаний для лечения базально-клеточной карциномы.  |
| 5-аминолевулиновая кислота (ALA)     | Levulan  | 632<br>375-400                                | Актиничный кератоз (США, ЕС). Диагностика рака мочевого пузыря (I/II фаза клинических испытаний).   |
| Метиламинолевулилат                  | Metvix   | 632   | Актиничный кератоз и базально-клеточная карцинома (ЕС, Австралия).  |
| Тетра (гидроксифенил)-хлорин (mTHPC) | Foscan   | 652   | Рак органов головы и шеи (ЕС, Норвегия, Исландия); Рак молочной железы, поджелудочной железы, желудка и кишечника (II фаза клинических испытаний).  |
| Этиопурпурин олова (SnEt2)           | Purlitin   | 660   | Рак кожи, макулярная дегенерация сетчатки (III фаза клинических испытаний); Рак простаты (I фаза клинических испытаний).  |
| Порфирин бора                        | BOPP   | 628   | Глиобластома (I фаза клинических испытаний).  |
| Моноаспартилхлорин E6 (Npe6)         | Talaporfin   | 664   | Ранние стадии рака легкого (III фаза клинических испытаний) Опухоли головы, шеи, легких, прямой кишки, простаты и др. (II фаза клинических испытаний).  |
| Гиперицин                            | Гиперицин  | 600-1000                                      | Глиобластома, кожная Т-клеточная лимфома, саркома Капоши, псориаз (I/II фаза клинических испытаний), антивирусный агент (СПИД и др.) (I фаза клинических испытаний).  |
| Сульфированный алюмофталоцианин      | Фотосенс   | 675   | Опухоли кожи, рак молочной железы, легких, пищеварительного тракта (Россия).  |
| Порфицен (ATMPn)                     |  | 630   | Лечение псориаза (I-II фазы клинических испытаний).   |

.....

Ниже приводятся краткие характеристики основных фотосенсибилизаторов. Наиболее изучен из этой группы хлорин [23].

*Хлорины.* В отличие от порфиринов, хлорины сильно абсорбируют в более длинноволновой части красной области спектра. Хлориновые фотосенсибилизаторы получают двумя путями: модификацией хлорофилла а и химическим синтезом.

В ходе поиска и совершенствования используемых для ФДТ фотосенсибилизаторов в России были получены препараты из группы хлоринов – Радахлорин® и Фотодитазин.

Радахлорин® и второй отечественный фотосенсибилизатор Фотодитазин обладают сильной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра (662 нм для комплексов с альбумином) (Пономарев Г. В. Патент № 2367434 – Фотосенсибилизатор и способ его получения, пат. РФ № 2183956 от 27.06.2002 и пат. US № 6969765 от 29.11.2005).

*Бактериохлорины.* У бактериохлоринов наблюдается дальнейший сдвиг пика в спектре поглощения в красную область. Эти вещества естественного (из бактерио-хлорофилла) и синтетического происхождения (например, m-THPVC). m-THPVC готовится к коммерческому применению.

*Фталоцианины.* Эти вещества (и родственные им нафталоцианины) активно поглощают в красной области спектра. Однако они чрезвычайно гидрофобны. Фталоцианины можно сделать гидрофильными путем сульфатирования. В России сравнительно активно применяется сульфатированный фталоцианин алюминия – «Photosens» [25].

*Аминолевулиновая кислота.* Одной из наиболее интересных разработок явилось создание препарата, превращающегося в организме пациента в эндогенный протопорфирин. Для этого используется λ-аминоливулиновая кислота (предшественник активного препарата, применяемый перорально, инъекционно или местно в виде лосьона). Поскольку это вещество участвует в биосинтезе гема, то при его введении в организме происходит выработка протопорфирина IX, являющегося эндогенным фотосенсибилизатором [15]. Эта очень элегантная идея привлекает всё большее внимание.

### **2.3. Доставка фотосенсибилизаторов к мишеням**

Поскольку фотосенсибилизатор обладает свойством исключительного и избирательного накопления в клетках-мишенях, ФДТ можно отнести к разновидности активно развивающейся в последнее время таргетной терапии.

Наиболее значительная роль в транспорте фотосенсибилизатора к клеткам или молекулам-мишеням принадлежит антителам, липосомам и лектинам [11, 12]. Липопротеиды плазмы крови, особенно их низкомолекулярная фракция, способны доставлять любые фотосенсибилизаторы к клеткам-мишеням, прикрепляясь к их специфическим рецепторам.

Наибольшим числом рецепторов к липопротеидам обладают активно пролиферирующие клетки, включая опухолевые, и эндотелий сосудов.

Другим способом доставки фотосенсибилизатора к клеткам являются моноклональные антитела.

Фотоиммунология даже использует специальный термин – антител-опосредованный фотолизис.

Конъюгаты моноклональное антитело – фотосенсибилизатор в больших концентрациях прикрепляются к цитоплазматической мембране опухолевой клетки.

При генерации синглетного кислорода происходит повреждение мембраны с последующей гибелью клетки-мишени. Такая целенаправленная доставка фотосенсибилизатора к клетке-мишени позволяет снизить дозу лекарственного препарата [28].

### **2.4. Повреждение сосудов опухоли**

Сосудистые нарушения в процессе ФДТ играют важную роль в гибели опухоли.

Как известно, эндотелий сосудов и макрофаги весьма чувствительны к фотосенсибилизаторам. Облучение этих фотосенсибилизированных клеток ведет к выработке медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфокины и тромбоксаны, которые играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях стромы опухоли.

Наблюдающиеся во время фотодинамической терапии сосудистый стаз и тромбоз, кровоизлияния и последующая гипоксия приводят к гибели опухолевых клеток [26].



## 2.5. Внутриклеточные мишени фотосенсибилизаторов

Для оптимизации фотодинамического воздействия на ткани и поиска наиболее эффективных фотосенсибилизаторов необходимо понять механизм их действия на клеточном уровне, выяснить, как структура фотосенсибилизаторов определяет их физико-химические свойства и фотодинамическую эффективность.

Поскольку  $^1\text{O}_2$  диффундирует в клетке не более, чем на 10-20 нм, то локализация сенсibilизатора определяет мишени, которые в первую очередь подвергаются фотодинамическому воздействию.

С помощью электронной и флуоресцентной микроскопии удалось показать, что фотосенсибилизатор наиболее активно накапливается на цитоплазматической мембране, в органеллах клетки, в частности, митохондриях, приводя к немедленной инактивации митохондриальных ферментов (цитохром-С-оксидазы, сукцинатдегидрогеназы, кальциевой помпы) [10].

Хлорин, бензопорфирин, фталоцианин приводят к повреждению лизосом, результатом чего становится утечка гидролитических энзимов. Наблюдается также повреждение ДНК в ядре клетки.

Красители могут проникать в клетку как путем диффузии, так и в результате эндоцитоза, когда некоторый объем внеклеточной жидкости захватывается внутрь эндоцитозных пузырьков, транспортируемых в клетку.

Диффузионное проникновение фотосенсибилизатора в клетку и его внутриклеточная локализация сильно зависят от размеров молекул, их полярности (гидрофобность или гидрофильность), суммарного заряда и распределения заряженных групп (симметричное или асимметричное), способности к образованию водородных связей, подверженности к агрегации и т.д.

Кроме того, локализация фотосенсибилизатора в клетке зависит от времени инкубации, состава внеклеточной среды, например, от присутствия в ней сыворотки крови или белков.

Гидрофобные фотосенсибилизаторы локализуются преимущественно вокруг ядра, в области, богатой клеточными органеллами – митохондриями, эндоплазматическим ретикулумом (ЭР), комплексами Гольджи, лизосомами и везикулами.

Они легко проникают в липидную фазу плазматической мембраны, но с трудом выходят из нее в водную среду. Гидрофобные фотосенсибилизаторы могут переноситься к внутриклеточным органеллам с помощью амфифильных белков цитозоля, таких, как шапероны. Другой механизм их внутриклеточного транспорта – в составе мембран пиноцитозных пузырьков.

Проникновению в клетку полярных фотосенсибилизаторов

препятствует липидный бислой клеточной мембраны.

С трудом попадая в мембрану, они легко из нее выходят. Поэтому такие анионные фотосенсибилизаторы, как NPe6; TPPS3,4; AlPcS3,4 попадают в цитоплазму главным образом путем эндоцитоза.

Наиболее эффективны амфифильные фотосенсибилизаторы, у которых с одной стороны есть положительно заряженная группа, а другая сторона липофильна.

За счет липофильной части они пересекают плазматическую мембрану и проникают в цитоплазму, а затем, благодаря своему положительному заряду, втягиваются в митохондрии.

Расчет с использованием уравнения Нернста показывает, что концентрация хорошо пересекающего мембраны катионного красителя в цитозоле в 18 раз выше, чем в среде, а в митохондриях – в 1000 раз выше, чем в цитозоле.

Поскольку объем митохондрий составляет около 15 % от объема клетки, то подавляющее количество красителя концентрируется в митохондриях. Это значительно увеличивает его фототоксичность.

Локализация фотосенсибилизаторов в клетке зависит также от их концентрации и времени инкубации. Например, при 10-минутной инкубации TPPS2a накапливается в плазматической мембране, а через 1 час попадает в лизосомы.

Облучение клеток повреждает мембраны клеточных органелл, что может привести к перераспределению фотосенсибилизаторов из мест первоначального связывания в другие компартменты. Например, тот же TPPS2a, сконцентрированный в лизосомах, после облучения диффузно распределяется в цитоплазме.

В настоящее время ведутся работы по направленной доставке фотосенсибилизаторов в клетки.

В качестве их носителей используются белки (альбумины или липопротеины низкой или высокой плотности), липосомы, полимерные наночастицы, квантовые точки и антитела. Молекулы красителей связываются с белками за счет электростатических, ван-дерваальсовых, гидрофобных и водородных взаимодействий.

Например, одна молекула липопротеина низкой плотности (ЛНП) может переносить до 1000 гидрофобных молекул. Они не фагоцитируются клетками крови и длительно циркулируют в кровеносном русле. Многие клетки имеют на своей поверхности рецепторы ЛНП, а в опухолевых клетках их особенно много. Поэтому с их помощью можно направленно доставлять фотосенсибилизатор в опухоль.

Липосомы – искусственные мембранные пузырьки из фосфолипидных молекул.

Гидрофильные фотосенсибилизаторы вводятся внутрь липосом, а гидрофобные включаются в липосомную мембрану. Липосомы облегчают транспортировку гидрофобных фотосенсибилизаторов по кровеносным сосудам.

Существуют фоточувствительные липосомы, у которых мембрана содержит фотосенсибилизатор. При ее фотоповреждении транспортируемое вещество: лекарственный препарат, токсин, белок, или нуклеиновая кислота контролируемым образом оказываются внутри клетки.

Включение фотосенсибилизаторов в полимерные биodeградирующие наночастицы может увеличить количество транспортируемого вещества. При этом, варьируя материалы, можно добиться желаемых свойств носителя.

Еще один способ направленной доставки фотосенсибилизаторов – связывание их с моноклональными антителами, специфичными к антигенам на поверхности опухолевых клеток, или с молекулами, способными отыскивать опухоль, благодаря наличию у опухолевых клеток специфических рецепторов.

К таким молекулам относятся белок трансферрин, фолиевая кислота, некоторые гормоны, например, стероиды, инсулин или эпидермальный фактор роста EGF. Их связывание с рецептором стимулирует эндоцитоз и захват фотосенсибилизатора из окружающей среды.

В реакциях клеток на фотодинамическое воздействие участвуют практически все сигнальные пути клеток. Некоторые из них направлены на защиту и репарацию клеток, а другие участвуют в процессах клеточной смерти.

Пока наши знания о молекулярных механизмах клеточных реакций очень фрагментарны. Неизвестны сенсоры активных форм кислорода. Неизвестны все участвующие в них сигнальные пути и основные их компоненты в клетках разных видов. Еще меньше информации о том, какие именно исполнительные белки контролируются сигнальными системами при фотодинамическом воздействии, направленном на разные клеточные структуры.

Из-за большой сложности сигнальной системы клетки, взаимодействий разных сигнальных путей между собой, различий между разными видами клеток пока трудно понять реальную цепь событий, ведущих к смерти данной клетки в конкретных условиях.

Тем не менее, можно надеяться, что активизация или ингибирование различных сигнальных путей может модулировать интегральный ответ клетки и привести либо к повреждению клетки, либо к ее защите. Оба эти результата важны для использования в медицине.

## ГЛАВА 3

# МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Механизмы действия ФДТ принципиально отличаются от таковых при использовании традиционных методов противоопухолевой терапии.

Прямое цитотоксическое действие на клетки опухоли и сосуды сопровождается определенным иммунологическим ответом, который выражается в экспрессии белков теплового шока, инфильтрации опухоли лейкоцитами и макрофагами, и презентации антигенов опухоли Т-лимфоцитам.

В идеале противоопухолевая терапия должна быть направлена не только на разрушение опухолевых клеток, но и на активацию иммунной системы таким образом, чтобы оставшиеся в организме больного опухолевые клетки уничтожались, как в первичном очаге, так и в отдаленных метастазах. С этой точки зрения ФДТ обладает всеми необходимыми возможностями.

### 3.1. Механизмы действия фотодинамической терапии

На сегодняшний день известно о существовании трех механизмов деструкции опухоли в процессе ФДТ:

1. Свободные радикалы и продукты окисления оказывают прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки.
2. Происходит нарушение кровообращения в сосудах опухоли с развитием ее ишемии.
3. Запускаются иммунные реакции, направленные на разрушение клеток опухоли.

Попадая в кровоток после внутривенного введения, фотосенсибилизатор, в зависимости от его свойств, может связываться с липопротеинами плазмы и в составе комплексов транспортироваться к опухолевым клеткам [38]. Происходит накопление сенсibilизатора в опухолевой ткани из-за повышенной проницаемости сосудов неоплазмы и плазматических мембран опухолевых клеток.

Как уже указывалось ранее, локализация и распределение сенсibilизатора в биотканях зависит от многих факторов, среди

.....

которых гидрофобность красителя, рН межклеточной жидкости, лимфатический дренаж и связывание с липопротеинами [38]. На локализацию в самих опухолевых клетках оказывают влияние агрегационное состояние сенсibilизатора, его молекулярный заряд и мембранный потенциал опухолевых клеток.

Проникая внутрь клетки путем эндоцитоза или диффузии, сенсibilизатор может локализоваться в митохондриях, лизосомах, плазматической мембране или редко в ядре [38, 68].

Вторая составляющая ФДТ – световое облучение. Молекула сенсibilизатора переходит в возбужденное состояние. Далее, при наличии кислорода происходит цепь реакций с образованием свободных радикалов и синглетного кислорода.

Последний окисляет ненасыщенные липиды в составе плазматических мембран, аминокислоты в составе белков и другие молекулы, что приводит к дальнейшему нарушению проницаемости мембраны опухолевых клеток, потере эластичности, кросслингованию аминокислот и полипептидов, инактивации мембрано-ассоциированных энзимов и рецепторов [29].

Еще одна составляющая механизма деструкции новообразования – нарушение кровоснабжения опухолевой ткани. Васкулярный эффект был описан для ряда сенсibilизаторов, таких, как Фотофрин II, пурпуринов, фталоцианатов, Нреб [56, 63, 69, 70].

Прямой цитотоксичный эффект ФДТ на эндотелиальные клетки сосудов сопровождается вазоконстрикцией, оголением базальной мембраны и кровоизлиянием, что, в конечном итоге, приводит к отеку эндотелиальной выстилки, агрегации тромбоцитов, образованию тромбов, освобождению тромбоксанов и активации системы комплемента [23, 48].

Более того, на начальных этапах ФДТ в зависимости от типа фотосенсibilизатора может ингибировать освобождение NO из эндотелиальных клеток, что усиливает тем самым эффект вазоконстрикции [28]. Результатом этих процессов становится ишемия опухолевой ткани и гипоксическая гибель клеток.

Различные фотосенсibilизаторы отличаются по механизмам действия на сосуды опухоли. Так, ФДТ с некоторыми фотосенсibilизаторами может вызывать стойкий коллапс сосудов на длительное время, в других случаях было отмечено восстановление кровообращения в опухоли сразу после прекращения светового облучения. Этот поздний эффект скорее всего объясняется освобождением сосудорасширяющих медиаторов – NO, гистамина, простагландинов [23].

В ишемизированных участках опухолевой ткани происходит каскад химических реакций.

С одной стороны – перевод гипоксантина в ксантин, в результате чего освобождается большое количество свободных радикалов, основным из которых является супероксид-анион. Эти молекулы оксидативного стресса способствуют активации системы комплемента и инфильтрации области ишемии нейтрофилами и другими эффекторными клетками иммунной системы [72].

С другой стороны, тромбоциты также могут активировать каскад системы комплемента, играющего важную роль в запуске иммунологического ответа на ФДТ, поскольку продукты распада компонентов системы комплемента C3a и C5a являются хемоаттрактантами и, в свою очередь, также активируют нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты [16].

Нейтрофилы становятся [6, 50] первыми клетками, которые инфильтрируют опухолевую ткань. Увеличению количества нейтрофилов в крови способствуют такие, индуцированные ФДТ, медиаторы иммунного ответа, как: интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10), компонент системы комплемента C5a, ФНО, G-CSF, тромбоксаны, лейкотриены, гистамин, простагландин E2 и цитокин KC [7].

Адгезия нейтрофилов на стенке сосудов наблюдается уже через 5 минут после начала ФДТ [21]. Миграция нейтрофилов к опухоли регулируется цитокинами: E-selectin, MIP-2, KC [33, 74]. Более того, нейтрофилы сами служат источником хемоаттрактантов и иммунорегуляторных факторов, необходимых для развития иммунного ответа [39]. Деплеция нейтрофилов приводит к снижению эффективности ФДТ [14, 43].

К уменьшению процента выздоровления приводило также блокирование медиаторов нейтрофилии, таких, как рецепторы системы комплемента, IL-1, IL-6, тромбоксан, гистамин [15, 22, 74].

С другой стороны, введение G-CSF [31] или GM-CSF [51] увеличивало накопление нейтрофилов в опухоли и повышало эффективность ФДТ.

Также было показано, что под действием ФДТ увеличивается инфильтрация опухоли макрофагами [71]. Макрофаги, выделенные из карциномы, подвергшейся ФДТ, в 5 раз более эффективно уничтожали клетки опухоли, по сравнению с макрофагами, выделенными из интактной опухоли.

Роль макрофагов в процессе ФДТ была доказана экспериментами *in vivo*. Так, было показано, что инактивация макрофагов при введении мышам диоксида кремния снижала эффективность ФДТ [43].

Наоборот, введение стимулирующих макрофаги факторов, таких, как GM-CSF и витамина D3, связывающего белок фактора активатора макрофагов (DBPMAF), приводило к увеличению процента выздоровлений [41, 42, 51].

## 3.2. Развитие иммунной реакции в ответ на фотодинамическую терапию

В результате исследований на клеточных культурах опухолевых клеток было обнаружено, что ФДТ вызывает их гибель, как путем апоптоза, так и путем некроза [5].

Соотношение между клетками, запрограммированными на гибель путем апоптоза или некроза, в условиях *in vitro* зависит от нескольких параметров: дозы красителя, внутриклеточной локализации фотосенсибилизатора, энергетической плотности светового облучения, концентрации кислорода и типа клеток [66].

Гибель клеток путем апоптоза после ФДТ была показана и в экспериментах *in vivo* [8, 37, 54]. Во многих исследованиях ставилась задача найти взаимосвязь между механизмом гибели клеток и эффективностью иммунного ответа [2, 57].

Полученные данные носят противоречивый характер. В некоторых работах было показано, что сила иммунного ответа на апоптозные клетки выше, чем на некротизированные [75, 76].

Другие авторы указывают, что более эффективно активируют иммунную систему те методы терапии, которые индуцируют гибель клеток по типу некроза, поскольку в этом случае происходит разрушение плазматической мембраны, и содержимое цитозоля попадает во внеклеточное пространство, провоцируя иммунный ответ [58, 89]. В случае апоптоза плазматическая мембрана клеток не разрушается.

Начало иммунной реакции в ответ на ФДТ сопровождается захватом опухолевого антигена незрелыми (наивными) дендритными клетками. Этот процесс может проходить тремя различными путями: фагоцитоз апоптозных клеток, захват фрагментов некротизированных клеток или представление антигена в комплексе с внеклеточным белком теплового шока 70 (hps 70).

Уровень mRNA белка hps70 увеличивается после ФДТ с такими фотосенсибилизаторами, как Фотофрин, этиопурпурин и Foscap [34, 59, 73]. Сначала hps 70 образует стабильные комплексы с цитоплазматическими антигенами опухолевых клеток [88], а затем связывается с рецепторами на поверхности наивных дендритных клеток, что приводит к их активации и быстрому созреванию. Зрелые дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют опухолевые антигены в комплексе с молекулами класса I и II МНС Т-лимфоцитам: цитотоксичным CD8+ и хелперам CD4+ [65, 81].

Для эффективной активации Т-лимфоцитов требуется наличие трех сигналов: распознавание антигенов, стимулирующие сигналы,

доставляемые молекулами CD28, OX40, 4-1BB и освобождение цитокинов [18]. Цитокины играют важную роль в определении типа иммунного ответа, который развивается после представления антигена. Лимфоциты Т-хелперы дифференцируются на Th1, Th2 и другие подклассы [60].

Клетки Th1 посредством секреции IL-2, интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и TNF определяют развитие клеточно-опосредованного иммунного ответа, который включает в себя активность CD8+ Т-лимфоцитов, макрофагов и NK.

Клетки Th2 посредством секреции IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 отвечают за гуморальный иммунный ответ.

Другие подклассы Т-лимфоцитов (Th3, Tr1) секретируют IL-10, фактор роста опухоли  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и другие цитокины, отвечающие за силу иммунного ответа [12].

Активированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты мигрируют из лимфатических узлов к опухоли. Клетки CD8+ непосредственно уничтожают опухолевые клетки, CD4+ действуют опосредованно через другие клетки иммунной системы (NK и макрофаги).

Эксперименты с трансгенными животными, дефицитными по CD8+, CD4+ или NK, показали, что в первичном ответе на ФДТ такие животные не отличались от нормальных, однако у них отмечался вторичный рост опухоли после лечения [27, 43].

Эксперименты по деплеции популяции Т-лимфоцитов позволили утверждать, что главную роль в уничтожении опухоли играют CD8+ клетки, тогда как CD4+ выполняют функцию поддержания [44].

Иммунный ответ после ФДТ распространяется не только на область первичного очага опухоли, но и на метастазы [9]. Световое облучение при ФДТ первичного очага привитой опухоли у крыс приводило к исчезновению очагов метастазов.

В литературе было высказано предположение, что реакция иммунной системы после ФДТ имеет продолжительное действие. Так, было обнаружено, что вторично-привитая опухоль не вырастает у животных, вылечившихся после ФДТ [9, 67]. Более того, иммунологическая память может передаваться с помощью адаптивного переноса иммунных клеток. Развитие опухоли не происходило, если предварительно мышам были введены Т-клетки (CD8+, CD4+), выделенные из селезенки мышей через 3 месяца после ФДТ [67].

Если же подсаживали лимфоциты от мышей, вылечившихся с помощью радиотерапии, результаты были менее эффективными [44, 53]. Полученные результаты позволяют предположить развитие иммунологической памяти после проведения ФДТ.



### 3.3. Комбинирование фотодинамической терапии с иммунотерапией

Метод комбинированного лечения ФДТ с иммунотерапией называется фотоиммунотерапией.

В последнее время этой технологии уделяется много внимания, поскольку цитотоксический эффект фотодинамической терапии может быть усилен за счет реакции клеток-эффекторов при иммунотерапии.

Один из видов фотоиммунотерапии основывается на создании конъюгатов фотосенсибилизаторов и моноклональных антител, специфичных к антигенным детерминантам опухолевых клеток.

Так, M. Governatore et al. успешно использовал в экспериментах на крысах конъюгат хлорина е6/Mab17.1A. Процент выздоровления при использовании такого комбинированного фотосенсибилизатора был статистически более высокий по сравнению с обычной ФДТ или иммунотерапией с антителами [35].

Другие авторы использовали в своих работах различные конъюгаты фотосенсибилизаторов (aluminium (III) phthalocyanine tetrasulfonate (AIPcS4), meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC), pheophorbide a (PPa), chlorine e6) с моноклональными антителами (C225, U36, 425, E48, HER50, HER66) [30, 35, 61, 77, 86, 87].

Так как большинство фотосенсибилизаторов гидрофобно, в процессе конъюгации возникают некоторые технические проблемы [77, 86]. Поскольку конъюгаты имеют больший размер, они не проходят в участки опухоли с бедным кровоснабжением [86, 87]. Тогда было предложено использовать комбинацию антиангиогенной и фотодинамической терапии [19, 26].

Введение после ФДТ таких моноклональных антител, как Avastin (bevacizumab) против VEGF, MF1 и DC101 против рецепторов VEGF повышало эффективность ФДТ [4, 20].

Второй вид фотоиммунотерапии – использование иммуностимуляторов в сочетании с ФДТ. В качестве иммуностимуляторов было предложено использовать компоненты бактерий [78].

Начиная с 1960-х гг. в качестве иммуностимулятора для лечения рака мочевого пузыря используется вакцина BCG, полученная из *Myc. bovis* [3]. Комбинация BCG с ФДТ приводит к увеличению количества Т-клеток памяти в лимфатических узлах и, как следствие, увеличивает процент выздоровления [45].

В литературе [10, 42, 49, 62, 84] описаны результаты экспериментов по комбинированной терапии, где в качестве иммуностимуляторов использовали:

- *Propionibacterium acnes*;
- экстракт клеточной мембраны *Mycobacterium*;
- OK432, выделенный из *Streptococcal bacteriae*;
- Schizophyllan ( $\beta$ -D-glucan fungal polysaccharide);
- glycated chitosan (экстракт из панциря креветки).

Введение этих препаратов до или после ФДТ в несколько раз увеличивало процент выздоровления от опухоли. Полагают, что функция иммуностимуляторов заключается в активации Toll-like рецепторов (TLR) [83].

Активация TLR-рецепторов приводит к активации дендритных клеток, увеличению презентации антигена, а также к запуску каскада реакций, конечной из которых, является индукция экспрессии генов, в том числе NF $\kappa$ B, отвечающих за иммунный ответ [79].

В настоящее время около 13 TLR было идентифицировано на поверхности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток [36, 52].

Принципиально новым подходом является комбинация ФДТ с адоптивной клеточной терапией. Внутриопухолевое введение незрелых дендритных клеток животным с последующим лазерным облучением опухоли после системного введения фотосенсибилизатора (Фотофрин или производное хлорина) повышало эффективность ФДТ [25, 80].

Более того, если животному прививали две опухоли, но комбинированному лечению (ФДТ с дендритными клетками) подвергали только одну из опухолей, то необработанная опухоль также регрессировала [80]. Объяснение этому результату попытались найти в своей работе J. Golab et al., которые показали, что при комбинированном лечении дендритными клетками после ФДТ происходила стимуляция NK-клеток [31].

Адоптивный перенос NK-клеток, генетически измененных для продукции IL-2, непосредственно перед ФДТ приводил к двукратному повышению процента выздоровления от опухоли у мышей, по сравнению с адоптивным переносом неизмененных NK-клеток [46].

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что комбинирование фотодинамической и иммунотерапии повышает эффективность лечения и вызывает резистентность к повторной перевивке опухоли.

### **3.4. Создание противоопухолевой вакцины с помощью фотодинамической терапии**

В основе создания противоопухолевой вакцины лежит иммуностимулирующий эффект ФДТ. S. Gollnik et al. [32] сравнивали противоопухолевый потенциал вакцин, полученных из клеточных лизатов опухолевых клеток EMT6 и P815.

Клетки в одном случае облучали УФ, в другом – подвергали воздействию ионизирующей радиации и в третьем – освещали излучением лазера в присутствии фотосенсибилизатора. Вакцины, полученные из клеток, обработанных ФДТ, были специфичны к опухоли, увеличивали продукцию Т-лимфоцитов, стимулировали созревание дендритных клеток и экспрессию IL-1-2 в отличие от клеток, облученных другими методами.

В другой работе M. Korbelik et al. [47] получали вакцину из опухолевых клеток SCCVII, обработанных с помощью ФДТ, а затем облученных рентгеновскими лучами. Внутриопухолевое введение таких клеток мышам приводило к регрессии опухоли и выздоровлению. Описанные выше результаты нашли свое подтверждение и в других работах [1, 90]. Было высказано предположение, что использование во вспомогательной иммунотерапии вакцины, полученной посредством ФДТ в качестве иммуностимулятора, имеет в будущем высокий потенциал.

В последние годы стала очевидна большая роль дендритных клеток в «высокопрофессиональной» презентации низкоиммуногенных опухолеассоциированных антигенов. Показано, что дендритные клетки, а не сами опухолевые клетки ответственны за индукцию противоопухолевого иммунитета.

Исследована роль антигенспецифических дендритных клеток в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки эффекторных CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Доказана многофункциональная направленность их действия, в частности обнаружено влияние на CD4+ Т-хелперы и регуляторные Т-клетки (Treg).

Именно с нарушением функции периферических дендритных клеток связывают неэффективность противоопухолевого иммуно-биологического надзора при развитии опухоли. Эти дефекты обусловлены, прежде всего, снижением экспрессии молекул класса I и II главного комплекса гистосовместимости, ответственного за презентацию антигенов и молекул CD80 и CD86, костимулирующих активность Т-лимфоцитов.

Эти данные позволяют предположить, что дефекты противоопухолевого иммунитета могут быть устранены успешной презентацией опухолеассоциированных антигенов.

Механизмы нарушения функции периферических дендритных клеток при развитии опухоли окончательно неясны. Существует предположение, что эти нарушения связаны с факторами, продуцируемыми опухолевыми клетками.

Действительно, в эксперименте получены данные, свидетельствующие о том, что развитие опухоли у экспериментальных животных приводит к нарушению созревания дендритных клеток, снижению экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости на их поверхности. При этом вакцинация мышей дендритными клетками, выращенными из костномозговых предшественников *ex vivo*, снижает скорость роста опухоли, а введение зрелых дендритных клеток из селезенки не оказывает влияния на опухолевый рост.

Было также показано, что супернатант опухолевых клеток угнетает способность дендритных клеток контролировать цитотоксическую функцию аллогенных Т-клеток только в том случае, когда с ним инкубировали созревающие дендритные клетки, полученные из костного мозга, а не зрелые клетки из селезенки мыши с опухолью.

Эти данные были подтверждены при изучении функциональной активности дендритных клеток у больных диссеминированной карциномой молочной железы. Было показано, что зрелые дендритные клетки этих больных не способны стимулировать цитотоксичность Т-клеток. При этом дендритные клетки, дифференцированные в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) из костномозговых предшественников этих же больных, демонстрировали нормальный уровень функциональной активности.

Добавление супернатанта опухолевых клеток, полученных при культивировании клеточной линии рака молочной железы человека, подавляло функциональную активность дендритных клеток при их дифференцировке из CD34+ гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови человека под целенаправленным действием цитокинов.

При этом впервые был расшифрован механизм этого подавления. Было показано, что действующим началом в опухолевом супернатанте является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который, связываясь с Flt-1 рецептором на поверхности гемопоэтических предшественников, тормозит активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, что приводит к нарушению созревания дендритных клеток.

Таким образом, данные, полученные в эксперименте и у онкологических больных, демонстрируют несостоятельность перифе-

рических дендритных клеток, являющихся ключевым звеном в формировании противоопухолевого иммунитета. При этом было установлено, что сами костномозговые предшественники остаются интактными и способны при повторной стимуляции демонстрировать высокую функциональную активность.

Экспериментальные и клинические данные подтверждают противоопухолевую эффективность костномозговых предшественников дендритных клеток, стимулированных специфическими опухолеассоциированными антигенами, в том числе аутологичными опухолевыми клетками в апоптозе.

## **Заключение.**

История ФДТ насчитывает не один десяток лет. В последнее время детальное изучение механизмов действия показало, что, помимо прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки, ФДТ обладает антивазкулярным и иммуностимулирующим эффектом. Реакция иммунной системы в ответ на ФДТ выражается в инфильтрации опухоли нейтрофилами и макрофагами и сопровождается освобождением цитокинов и медиаторов. Активация Т-лимфоцитов приводит к уничтожению оставшихся опухолевых клеток.

В экспериментах на животных и клеточных культурах было показано, что комбинация фотодинамической терапии и иммунотерапии значительно повышает эффективность лечения и увеличивает процент случаев выздоровления. К сожалению, эксперименты не выходят пока за рамки лабораторных. К настоящему времени опубликованы только единичные случаи клинических испытаний комбинированной фотодинамической и иммунотерапии. Понимание механизмов влияния ФДТ на иммунную систему и умелое применение этих знаний на практике позволит вылечивать не только локальные опухоли, но и диссеминированные опухолевые процессы.

## Литература к главам 2 и 3

1. *Bae S. M., Kim Y. M., Kwak S. Y. et al.* Photodynamic therapy-generated tumor cell lysates with oligodeoxynucleotide enhance immunotherapy efficacy in human papillomavirus 16 (E6/E7) immortalized tumor cells // *Cancer Sci.* – 2007. – Vol. 98. – P. 747-752.
2. *Bartholomae W. C.* T cell immunity induced by live, necrotic and apoptotic tumor cells // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 1012-1022.
3. *Bassi P.* BCG (Bacillus of Calmette Guerin) therapy of high risk superficial bladder cancer // *Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 11. – P. 77-83.
4. *Bhuvaneswari R., Yuen G., Chee S. et al.* Hypericin-mediated photodynamic therapy in combination with Avastin (bevacizumab) improves tumor response by downregulating angiogenic proteins // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2007. – Vol. 6. – P. 1275-1283.
5. *Calvin S. H. Ng., Tak Wai Lee, Song Wan, Innes Y. P. Wan, Alan D L Sihoe, Ahmed A Arifi, Anthony P. C., Yim Nowis D., Stoklosa T., Legat M.* The influence of photodynamic therapy on the immune response // *Photodiag. Photodynam. Ther.* – 2005. – Vol. 2. – P. 283-298.
6. *Castano A., Mroz P., Hamblin M.* Photodynamic therapy and anti-tumor immunity // *Nature Rev. Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 535-545.
7. *Cecic I., Korbelik M.* Mediators of peripheral blood neutrophilia induced by photodynamic therapy of solid tumors // *Cancer.* – 2003. – Vol. 278. – P. 407-414.
8. *Chen B.* Photodynamic therapy with hypericin induces vascular damage and apoptosis in the RIF-1 mouse tumor model // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 98. – P. 284-290.
9. *Chen W. R., Zhu W. G., Dynlacht J. R.* Long-term tumor resistance induced by laser photo-immunotherapy // *Int. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 81. – P. 808-812.
10. *Chen W.* Enhancement of laser cancer treatment by a chitosan-derived immunoadjuvant // *Photochem. Photobiol.* – 2005. – Vol. 81. – P. 190-195.
11. *Cole W. H., Humphrey L.* Need for immunologic stimulators during immunosuppression produced by major cancer surgery // *Ann. Surg.* – 1985. – Vol. 202. – P. 9-20.
12. *Cottrez F., Groux H.* Specialization in tolerance: innate CD(4+)CD(25+) versus acquired TR1 and TH3regulatory T cells // *Transplantation.* – 2004. – Vol. 77. – P. 12-15.
13. *Crum E. D.* Effect of cisplatin upon expression of in vivo immune tumor resistance // *Cancer Immunol. Immunother.* – 1993. – Vol. 36. – P. 18-24.

14. *De Vree W., Essers M., Bruijn H., Sluiter W.* Evidence for an important role of neutrophils in the efficacy of photodynamic therapy in vivo // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 2908-2911.
15. *De Vree W., de Bruijn H., Kraak-Slee G.* et al. The effect of thrombocytopenia on the efficacy of Photofrin based photodynamic therapy in vivo // *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* – 2001. – Vol. 4146. – P. 79-85.
16. *Del Conde I., Cruz M. A., Zhang H., Lopez J.* Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 871-879.
17. *Dolmans D. E., Fukumura D., Jain R. K.* Photodynamic therapy of cancer // *Nature Rev. Cancer* – 2003. – Vol. 3. – P. 380-387.
18. *Dunn G. P., Old L., Schreiber R.* The three Es of cancer immunoediting // *Ann. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 329-360.
19. *Ferrario A., Tiehl N., Rucker N.* et al. Antiangiogenic treatment enhances photodynamic therapy responsiveness in a mouse mammary carcinoma // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 4066-4069.
20. *Ferrario A., Gomer C.* Avastin enhances photodynamic therapy treatment of Kaposi's sarcoma in mouse tumor model // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2006. – Vol. 25. – P. 251-259.
21. *Fingar V., Wieman T., Wiehle S., Cerrito P.* The role of microvascular damage in photodynamic therapy: The effect of treatment on vessel constriction, permeability and leukocyte adhesion // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 4914-4921.
22. *Fingar V., Siegel K., Wieman T., Doak K.* The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 1993. – Vol. 58. – P. 393-399.
23. *Fingar V., Taber S., Haydon P.* et al. Vascular damage after photodynamic therapy of solid tumors: a view and comparison of effect in preclinical and clinical models at the University of Louisville // *In vivo.* – 2000. – Vol. 14. – P. 93-100.
24. *Friedman E. J.* Immune modulation by ionizing radiation and its implications for cancer immunotherapy // *Curr. Pharm. Des.* – 2001. – Vol. 8. – P. 1765-1780.
25. *Jalili A.* Effective photoimmunotherapy of murine colon carcinoma induced by the combination of photodynamic therapy and dendritic cells // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 4498-4508.
26. *Jiang R., Zhang X., Kalkanis S.* et al. Combination therapy with antiangiogenic treatment and photodynamic therapy for the nude mouse bearing U87 glioblastoma // *Photochem. Photobiol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 128-137.

27. *Hendrzak-Henion J., Knisely T., Cincotta L.* Role of the immune system in mediating the antitumor effect of benzophenothiazina photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 1999. – Vol. 69. – P. 575-581.
28. *Gilissen M., Star W., Koster J.F., Sluiter W.* Effect of photodynamic therapy on the endothelium-dependent relaxation of isolated rat aortas // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 2548-2552.
29. *Girotti A.* Photodynamic lipid peroxidation in biological systems // *Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 51. – P. 497-509.
30. *Goff B., Blake J., Bamberg M., Hasan T.* Treatment of ovarian cancer with photodynamic therapy and immunoconjugates in murine ovarian cancer model // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 74. – P. 1194-1198.
31. *Golab J., Wilczynski G., Zagorzdon R.* et al. Potentiation of the anti-tumor effects of Photofrin-based photodynamic therapy by localized treatment with G-CSF // *Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 82. – P. 1485-1491.
32. *Gollnick S., Vaughan L., Henderson B.* Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1604-1608.
33. *Gollnick S., Evans S., Baumann H.* Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1772-1779.
34. *Gomer C.* Photodynamic therapy-mediated oxidative stress can induce expression of heat shock proteins // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 2355-2360.
35. *Governatore M., Hamblin M., Shea C.* et al. Experimental photoimmunotherapy of hepatic metastasis of colonrectal cancer with a 17.1A chlorin (e6) immunoconjugate // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 4200-4205.
36. *Kadowaki N.* Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 863-869.
37. *Kaneko T., Chiba H., Yasuda T., Kusama K.* Detection of photodynamic therapy-induced early apoptosis in human salivary gland tumor cells in vitro and in mouse tumor model // *Oral. Oncol.* – 2004. – Vol. 40. – P.787-792.
38. *Kessel D., Thompson P., Nantwik K.* Tumor localization and photosensitization by sulfonated derivatives of tetraphenylporphine // *Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 45. – P. 787-790.
39. *Kobayashi W., Liu Q., Matsumiya T.* Photodynamic therapy upregulates expression of Mac-1 and generation of leukotriene B (4) by human polymorphonuclear leukocytes // *Oral. Oncol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 506-510.



40. *Korbelik M.* Induction of tumor immunity by photodynamic therapy // *J. Clin. Laser. Med. Surg.* – 1996. – Vol. 14. – P. 329-334.
41. *Korbelik M., Naraparaju V., Yamamoto M.* Macrophage-directed immunotherapy as adjuvant to photodynamic therapy of cancer // *Br. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 75. – P. 202-207.
42. *Korbelik M., Cecic I.* Enhancement of tumor response to photodynamic therapy by adjuvant mycobacterium cell-wall treatment // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1998. – Vol. 44. – P. 151-158.
43. *Korbelik M., Cecic I.* Contribution of myeloid and lymphoid host cells to the curative outcome of mouse sarcoma treatment by photodynamic therapy // *Cancer Lett.* – 1999. – Vol. 137. – P. 91-98.
44. *Korbelik M., Dougherty G.* Photodynamic therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 1941-1946.
45. *Korbelik M., Sun J., Posakony J.* Interaction between photodynamic therapy and BCG immunotherapy responsible for the reduced recurrence of treated mouse tumors // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – Vol. 73. – P. 403-409.
46. *Korbelik M., Sun J.* Cancer treatment by photodynamic therapy combined with adoptive immunotherapy using genetically altered natural killer cell line // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 93. – P. 269-274.
47. *Korbelik M., Sun J.* Photodynamic therapy-generated vaccine for cancer therapy // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2005. – Vol. 55. – P. 900-909.
48. *Krammer B.* Vascular effects of photodynamic therapy // *Anticancer Res.* – 2001. – Vol. 21. – P. 4271-4277.
49. *Krosi G., Korbelik M.* Potentiation of photodynamic therapy by immunotherapy: effect of schizophyllan (SPG) // *Cancer Lett.* – 1994. – Vol. 84. – P. 43-49.
50. *Krosi G., Korbelik M., Dougherty G.* Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumor by photofrin-based photodynamic therapy // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71. – P. 549-555.
51. *Krosi G., Korbelik M., Krosi J., Dougherty G.* Potentiation of photodynamic therapy elicited anti-tumor response by localized treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 3281-3286.
52. *Krug A.* Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12 // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 3026-3237.
53. *Lugade A. A.* Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigenspecific effector cells that traffic to the tumor // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 7516-7523.

54. *Lilge L., Portnoy M., Wilson B. C.* Apoptosis induced in vivo by photodynamic therapy in normal brain and intracranial tumor tissue // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 83. – P. 1110-1117.

55. *Moan J., Peng Q.* An outline of the hundred-year history of PDT // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 3591-3600.

56. *Morgan A., Garbo G., Keck R.* et al. Metalloporpurins and light effect on transplantable rat bladder tumors and murine skin // Photochem. Photobiol. – 1990. – Vol. 51. – P. 589-592.

57. *Magner W. J., Tomasi T. B.* Apoptotic and necrotic cells induced by different agents vary in their expression of MHC and costimulatory genes // Mol. Immunol. – 2005. – Vol. 42. – P. 1033-1042.

58. *Melcher A., Gough M., Todryk S., Vile R.* Apoptosis or necrosis for tumor immuno-therapy: what's in a name? // J. Mol. Med. – 1999. – Vol. 77. – P. 824-833.

59. *Mitra S., Goren E., Frelinger J.* Activation of heat shock protein 70 promoter with mesotetrahydroxyphenyl chlorine photodynamic therapy reported by green fluorescent protein in vitro and in vivo // Photochem. Photobiol. – 2003. – Vol. 78. – P. 615-622.

60. *Mazzoni A., Segal D.* Controlling the Toll road to dendritic cell polarization // J. Leukoc. Biol. – 2004. – Vol. 75. – P. 721-730.

61. *Mew D., Wat C. K., Towers G.* et al. Photoimmunotherapy: treatment of animal tumors with tumor-specific monoclonal antibody-hematoporphyrin conjugates // J. Immunol. – 1983. – Vol. 130. – P. 1473-1477.

62. *Myers R.* Modulation of hematoporphyrin derivative-sensitized phototherapy with corynebacterium parvum in murine transitional cell carcinoma // Urology. – 1989. – Vol. 33. – P. 230-235.

63. *Nelson J., Liaw I., Orenstein A.* et al. Photodynamic therapy of human malignant melanoma xenografts in athymic nude mice // J. Natl. Cancer Inst. – 1988. – Vol. 80. – P. 1599-1605.

64. *Ng C. S.* Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer // J. Invest. Surg. – 2005. – Vol. 18. – P. 81-88.

65. *Nowis D., Stoklosa T., Legat M.* The influence of photodynamic therapy on the immune response // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2005. – Vol. 2. – P. 283-98.

66. *Oleinick N., Morris R., Belichenko I.* The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: What, where, why and how // Photochem. Photobiol. Sci. – 2002. – Vol. 1. – P. 1-7.

67. *Preise D., Oren R., Glinert I.* et al. Systemic antitumor protection by vascular-targeted photodynamic therapy involves cellular and humoral immunity // Cancer Immunol. Immunother. – 2009. – Vol. 58. – P. 71-84.

68. *Pushpan S. K., Venkatraman S., Anand V. et al.* Porphyrins in photodynamic therapy- a search for ideal photosensitizer // *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents.* – 2002. – Vol. 2. – P. 187-192.
69. *Reed M., Miller F., Weiman T. et al.* The effect of photodynamic therapy on the microcirculation // *J. Surg. Res.* – 1988. – Vol. 45. – P. 452-459.
70. *Reed M., Schuschke D., Ackermann D. et al.* The response of the rat urinary bladder microcirculation to photodynamic therapy // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142. – P. 865-868.
71. *Reiter I., Schwamberger G., Krammer B.* Effect of photodynamic pretreatment on the susceptibility of murine tumor cells to macrophage antitumor mechanisms // *Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 66. – P. 384-388.
72. *Riedemann N. C., Ward P.A.* Complement in ischemia reperfusion injury // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 363-367.
73. *Sierra-Rivera E., Voorhees G. J., Freedman M. L.*  $\gamma$  irradiation increases hsp-70 in Chinese hamster ovary cells // *Radiat. Res.* – 1993. – Vol. 135. – P. 40-45.
74. *Sun J., Cecic I., Parkins C., Korbelik M.* Neutrophils as inflammatory and immune effectors in photodynamic therapy-treated mouse SCCVII tumors // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – Vol. 1. – P. 690-695.
75. *Scheffer S. R.* Apoptotic, but not necrotic tumor cell vaccines induce a potent immune response in vivo // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 103. – P. 205-211.
76. *Shaif-Muthana M.* Dead or alive: immunogenicity of human melanoma cells when presented by dendritic cells // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 6441-6447.
77. *Savellano M., Hasan T.* Targeting cells that overexpress the epidermal growth factor receptor with polyethylene glycolated BPD verteroporphin photosensitizer immunoconjugates // *Photochem. Photobiol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 431-439.
78. *Starnes C.* Coley's toxins in perspective // *Nature.* – 2004. – Vol. 357. – P. 11-12.
79. *Seya T.* Role of toll-like receptors and their adaptors in adjuvant immunotherapy for cancer // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23. – P. 4369-4376.
80. *Saji H.* Systemic antitumor effect of intratumoral injection of dendritic cells in combination with local photodynamic therapy // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2568-2574.
81. *Todryk S.* Heat shock protein 70 induced during tumor killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 163. – P. 1398-1408.

82. *Thong P. S., Ong K. W., Goh N. S. et al.* Photodynamic-therapy-activated immune response against distant untreated tumors in recurrent angiosarcoma // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 950-952.

83. *Takeda K., Kaisho T., Akira S.* Toll-like receptors // *Ann. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335-376.

84. *Uehara M.* Enhancement of photodynamic antitumor effect by streptococcal preparation OK-432 in mouse carcinoma // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2000. – Vol. 49. – P. 401-409.

85. *Van Duijnhoven F. H.* The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review // *Immunobiology.* – 2003. – Vol. 207. – P. 105-113.

86. *Vrouenraets M., Visser G., Stigter M.* Targeting of aluminium (III) phthalocyanine tetrasulfonate by use of internalizing monoclonal antibodies: improved efficacy in photodynamic therapy // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1970-1975.

87. *Vrouenraets M., Visser G., Stewart F. et al.* Development of meta-tetrahydroxyphenylchlorin-monoclonal antibody conjugates for photoimmunotherapy // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 1505-1513.

88. *Yenari M.* Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat shock protein protection // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1053. – P. 74-83.

89. *Zitvogel L.* Immune response against dying tumor cells // *Adv. Immunol.* – 2004. – Vol. 84. – P. 131-179.

90. *Zhang H., Ma W., Li Y.* Generation of effective vaccines against liver cancer by using photodynamic therapy // *Laser Med. Sci.* – 2009. – Vol. 24. – P. 549-552.

## ГЛАВА 4

# **ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛИ (ФОТОДИАГНОСТИКА) И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Ценность визуализации опухоли при проведении ФДТ трудно переоценить, так как она важна, как для диагностики, так и проведения терапии, мониторинга, оценки результатов и т.д. Уникальность ФДТ заключается в том, что одна и та же молекула может служить, как терапевтическим агентом, так и средством для визуализации.

### **4.1. Имитация флуоресценции фотосенсибилизатора для выявления заболеваний и оптимизации границ хирургической резекции**

Как описано выше, электронное возбуждение фотосенсибилизатора (ФС) может приводить не только к цитотоксическому эффекту, но и к флуоресценции за счет релаксации возбужденного синглетного состояния фотосенсибилизатора обратно в основное состояние.

Следовательно, помимо того, что они являются терапевтическими агентами для ФДТ, ФС могут легко служить в качестве визуализирующих агентов, которые при возбуждении светом соответствующей длины волны флуоресцируют в видимой области спектра (хотя и с более низким квантовым выходом, чем традиционные флуоресцентные красители).

Поскольку у ФС есть склонность к преимущественному накоплению в пролиферирующих тканях, этот метод, часто называемый в литературе фотодинамической диагностикой (ФД), по своей природе хорошо подходит для избирательной визуализации опухолей для демаркации границ злокачественных и здоровых тканей.

Возможность точно определять границы опухоли является важным аспектом в оптимизации объема хирургических вмешательств.

В целом, способность визуализировать границы резекции опухоли в пределах здоровых тканей может послужить основным прогностическим фактором развития рецидива. С другой стороны, резекция избыточной здоровой ткани может иметь серьезные последствия для качества жизни пациента. Например, в нейрохи-

рургических операциях удаление даже одного лишнего миллиметра ткани мозга может значительно повлиять на жизненно важные функции, такие как речь или моторные навыки.

Природная способность ФС избирательно накапливаться в опухоли используется в качестве инструмента оптимизации терапии, что привело к значительному улучшению качества жизни пациентов при некоторых заболеваниях.

Реализация флуоресцентной диагностики требует источника освещения (обычно синего или сине-фиолетового), например, лампы или лазера для возбуждения ФС, и соответствующей оптики для пропускания более длинного (обычно красного) флуоресцентного излучения. Стандартное диагностическое оборудование для визуализации – такое, как лапароскопы, эндоскопы, цистоскопы и нейрохирургические микроскопы, может быть адаптировано для визуализации флуоресценции путем соответствующего освещения и применения запирающих светофильтров с минимальной модификацией оптического инструментария.

## **4.2. Обнаружение флуоресценции фотосенсибилизатора при конкретных заболеваниях**

### *Флюоресцентная диагностика при раке мочевого пузыря.*

Флуоресцентная диагностика является мощным инструментом в выявлении и контроле границ резекции при раке мочевого пузыря (J. A.1 Witjes, J. Douglass) [50]. Рак мочевого пузыря является четвертым по распространенности среди мужчин и из-за высокой склонности к рецидиву требует чрезвычайно дорогостоящего лечения и постоянного наблюдения за состоянием пациента [5, 24, 46].

Современный диагностический инструмент для подтверждения наличия и типа заболевания – визуальный осмотр с помощью цистоскопии в белом свете.

Цистоскопия более эффективна для выявления крупных экзофитных новообразований. Однако ее диагностическая ценность при обычном освещении значительно снижается при микроскопических поражениях слизистой, поверхностных, плоских карциномах, дисплазии и мультифокальном характере опухолевого роста [46].

В 1994 году M. Kriegmair et al. продемонстрировали, что внутрипузырная инстилляция ALA (Levulan<sup>®</sup>, DUSA Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY) позволила обнаружить флуоресценцию многочисленных зон опухолевого роста в мочевом пузыре (что было подтверждено гистологическим исследованием биоптатов), которые

не были распознаны при обычной цистоскопии в белом свете [26, 28].

Высокая диагностическая эффективность флуоресценции протопорфирина IX, синтезированного в организме после введения ALA, была подтверждена в последующих исследованиях, сравнивающих этот подход с традиционной визуализацией в белом свете [25, 27, 51].

Исследование C. R. Riedl et al. показало, что высокая чувствительность флуоресцентной визуализации привела к снижению частоты раннего рецидива поверхностного рака мочевого пузыря. В исследовании III фазы, в котором сравнивались результаты трансуретральных резекций с использованием флуоресценции ALA-индуцированного протопорфирина IX с традиционной цистоскопией, у 61,5 % пациентов в группе с применением эндоскопической флуоресцентной диагностики рецидива во время наблюдения выявлено не было, по сравнению с только 40,6 % безрецидивного течения в группе с использованием традиционной цистоскопии [38].

#### *Флуоресцентная диагностика при опухолях головного мозга.*

Флуоресцентная диагностика с использованием предшественников ФС получила широкое распространение при лечении опухолей мозга.

Возможность оптимально удалять зоны злокачественного роста с минимальным повреждением окружающих нормальных тканей является решающим фактором существенного улучшения показателей безрецидивной выживаемости и качества жизни пациентов [1, 29].

Однако, как и при других злокачественных опухолях, приграничные с нормальными тканями участки опухолевого роста часто не видны при визуализации в белом свете.

Метод флуоресценции для этих целей был предложен W. Stummer et al., который наблюдал высокие уровни накопления ALA-порфирина IX в клетках злокачественной глиомы [45].

Вдохновленная этими многообещающими результатами, та же группа начала клиническое исследование, оценивающее использование интраоперационной флуоресцентной визуализации у 52 пациентов с мультиформной глиобластомой [43, 44].

Как и при раке мочевого пузыря, значение ALA-индуцированного протопорфирина IX для радикальной резекции позволило получить высокий процент пациентов (63 %), у которых удалось достигнуть максимального объема резекции с помощью визуального повышения контрастности границ опухоли. Эта работа положила начало большого многоцентрового испытания III фазы,

в котором пациенты были рандомизированы по группам с традиционной микрохирургией в белом свете, либо с пероральным применением ALA для биосинтеза протопорфирина IX.

В обеих группах впоследствии проведена адьювантная лучевая терапия [44]. Это вполне успешное испытание было прекращено после промежуточного анализа результатов лечения первых 270 пациентов, когда 65 % пациентов в группе с флуоресцентным контролем объема резекции не имели рецидива по данным МРТ, по сравнению с 36 % в группе, где использовалось освещение операционного поля белым светом.

К сожалению, это достоверное улучшение безрецидивной выживаемости и качества жизни длилось в сроки до 6 месяцев, а далее, к 15 месяцам кривые выживаемости для групп с флуоресцентной диагностикой и без нее сходились.

Тем не менее, учитывая серьезные клинические проблемы в нейроонкологии, возникающие при хирургическом лечении злокачественных глиом, достоверное улучшение безрецидивной выживаемости было важным шагом вперед.

В 2007 году Н. Stepp с коллегами опубликовали отчет об оценке эффективности хирургического лечения с адьювантной ФДТ злокачественной глиомы у пациентов с флуоресцентной диагностикой границ резекции [42]. ALA-индуцированный протопорфирин IX использовался, как для диагностики, так и для ФДТ. Причем, засветка опухоли выполнялась с помощью дистанционного освещения с помощью микролинз и интерстициального внутриопухолевого введения кварцевых световодов в соответствии с данными расчетов распространения света в биоткани по Монте-Карло.

В этом исследовании Н. Stepp et al. оценивали спектроскопические измерения флуоресценции протопорфирина IX по границам зоны опухолевой инфильтрации и в нормальной ткани у 19 пациентов, чтобы доказать избирательность накопления протопорфирина IX в опухоли. Как и ожидалось, авторы обнаружили, что интенсивность флуоресценции была значительно выше по границе опухолевой инфильтрации, а нормальный мозг практически не содержал фотосенсибилизатор.

Хотя флуоресцентная навигация с помощью ALA-индуцированного протопорфирина IX при хирургическом лечении опухолей головного мозга – одна из наиболее используемых и эффективных на сегодняшний день методик, продолжается совершенствование этой инновационной медицинской технологии, что создает предпосылки для дальнейшего улучшения отдаленных результатов лечения.



### *Флюоресцентная диагностика при раке яичников.*

Многообещающие результаты флуоресцентной визуализации были получены при раке яичников.

Высокая общая смертность от этого заболевания во многом объясняется большой долей (70 %) женщин, которые находятся на момент диагностики в поздней стадии заболевания.

Варианты лечения этих пациентов ограничены хирургической циторедукцией и циклами системной и перфузионной химиотерапии. К сожалению, из-за высокой частоты рецидива пятилетняя выживаемость составляет 31 %, без тенденции к улучшению на протяжении последних десятилетий [3, 19].

Прогноз сравнительно небольшой подгруппы больных в ранней стадии заболевания без регионарных и отдаленных метастазов несколько лучше, а пятилетняя выживаемость составляет 93 %.

Особые проблемы для диагностической визуализации рак яичников представляет из-за характерной картины диссеминированного процесса с микроскопическими очагами опухолевого роста в брюшной полости [8]. Эти микроскопические метастазы часто остаются незамеченными после хирургических вмешательств и обнаруживаются при операциях типа «second look» [2, 11, 47].

В этой связи существует насущная необходимость в увеличении чувствительности методов диагностики микроскопических очагов опухолевого роста, и в этом плане флуоресцентная диагностика приобретает особое значение.

В клиническом исследовании с использованием ALA-индуцированного протопорфирина IX у 29 пациентов чувствительность метода в обнаружении метастазов рака яичников составила 92 %, что явилось заметным достижением по сравнению с визуализацией в белом свете [34].

M. Loning и коллеги сообщили также, что из 13 больных, у которых диагноз был верифицирован либо гистологически, либо цитологически, у 4 пациентов были поражения, которые обнаруживались только с помощью флуоресцентной диагностики. Однако в этих исследованиях отсутствие подходящего инструментария для прижизненной интраоперационной микроскопии с высоким разрешением позволял врачам выявлять только узлы, размер которых, превышал 300 мкм.

Учитывая результаты флуоресцентной диагностики, полученные M. Loning и его коллегами, J. K. Chan, B. J. Monk et al. стали сочетать метод флуоресценции с флуоресцентной микроэндоскопией высокого разрешения для минимально инвазивной диагностики метастазов рака яичников размерами порядка нескольких десятков микрометров, что на 15 порядков меньше, чем размеры

опухолевых узелков, обнаруженных в предыдущих экспериментах [7].

В этом экспериментальном исследовании с моделью диссеминированного рака яичников мышей для достижения более высокого пространственного разрешения использовался фотосенсибилизатор из группы бензопорфиринов (Visudyne<sup>®</sup>, QLT Inc.) и флуоресцентный микроскоп.

До этого исследования технология, предусматривающая способность фотосенсибилизаторов выступать как в качестве средств визуализации, так и светоактивного терапевтического агента разработана не была. Возможность интеграции фотодинамической терапии и онлайн-мониторинга ответных реакций организма больной представляет особый интерес именно при раке яичников, болезни, для которой использование ФДТ продемонстрировало свою перспективность в клинических испытаниях I и II фазы [14, 16, 41].

В исследовании J. K. Chan, B. J. Monk et al. флуоресцентная диагностика проводилась для визуализации метастазов и стадирования непосредственно перед внутрибрюшинным терапевтическим лазерным облучением. При контрольной лапароскопии, выпаленной несколькими днями позже, флуоресцентная диагностика зафиксировала значительное уменьшение размеров опухолевых узлов в группе лабораторных животных, подвергшихся ФДТ, по сравнению с контрольной. Это открытие указывает на перспективу флуоресцентной микроэндоскопии на основе фотосенсибилизаторов для мониторинга реакции на ФДТ, а также целесообразности такого подхода для улучшения оценки полученных результатов после терапевтического вмешательства и рационального планирования дальнейших лечебных мероприятий.

#### *Флуоресцентная диагностика при раке кожи.*

Интеграция флуоресцентной диагностики и ФДТ легко достигается при лечении заболеваний кожи из-за доступности визуальной оценки, а также простоты местного применения фотосенсибилизатора. Флуоресцентная диагностика и ФДТ были использованы для визуализации и лечения базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, болезни Боуэна и болезни Педжета.

В 1989 г. J. C. Kennedy, R. H. Pottier и D. C. Pross продемонстрировали эффективность ФДТ с ALA при базальноклеточном и плоскоклеточном раке кожи [23].

В этом исследовании авторы отметили, что местное применение ALA эффективно для диагностики злокачественных новообразований кожи из-за способности ALA проникать в аномальный кератин,

.....

что еще больше усиливает контраст флуоресценции в патологической ткани протопорфирина IX.

В более позднем исследовании J. Hewett et al. использовала мультиспектральную систему визуализации флуоресценции с интегрированным источником возбуждения для мониторинга кинетики фотообесцвечивания протопорфирина IX до, в процессе и после ФДТ поверхностного рака кожи *in vivo* [17].

Энергетическая плотность и график фракционирования света варьировались для оптимизации результатов лечения. В частности, быстрое фотообесцвечивание фотосенсибилизатора в начале сеанса ФДТ предполагало, что, подводимая к опухоли плотность мощности лазерного излучения должна быть уменьшена, либо фракционирована для достижения более выраженного терапевтического эффекта во время сеанса лечения.

В этом же исследовании J. Hewett et al., используя информацию мультиспектральных флуоресцентных изображений, учитывали сигнал флуоресценции не только от излучения протопорфирина IX, но и от окружающих тканей, чтобы более точно определить границы опухолевого роста. Было обнаружено, что флуоресценция на длине волны 540 нм менее заметна по сравнению с окружающей тканью. Контрастность границы была дополнительно усилена применением программы псевдоцвета, которая воспроизводила каждое значение пикселя другим цветом.

Одно недавнее исследование, проведенное P. Redondo et al. из Университетской клиники Наварры в Испании, предусматривало сравнение данных флуоресцентной диагностики с протопорфирином IX границ опухоли с результатами последовательных гистологических срезов при хирургическом вмешательстве по Моосу [37]. В 14 случаях из 20 границы полностью совпали. Авторы этого исследования пришли к выводу, что флуоресцентная диагностика при микрохирургии по Моосу способна уменьшить число необходимых иссечений, но при определении глубины опухолевой инвазии ее возможности ограничены.

#### *Флуоресцентная диагностика при раке полости рта.*

Прогноз рака полости рта во многом зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза. Для тех, у кого заболевание выявлено в ранней стадии, 5-летняя выживаемость составляет 82 %, а для пациентов, у кого диагностировано значительное распространение опухолевого процесса, прогноз значительно хуже – 53 % у пациентов с региональным распространением и 28 % у пациентов с отдаленными метастазами [19].

Как и в случае с другими видами рака, небольшие опухоли в

ранней стадии часто не видны при обычном визуальном осмотре в белом свете, что еще больше убеждает в потенциальных возможностях и диагностической ценности флуоресцентной диагностики. Учитывая эту перспективу, A. Leunig et al. изучали эффективность флуоресцентной диагностики с местным нанесением на слизистые ALA у пациентов с подозрением на рак полости рта [31, 32].

Флуоресцентная визуализация обеспечивала превосходную диагностику пораженной слизистой по сравнению с белым светом, выявляя подгруппу пациентов с дисплазией, карциномой *in situ*, первичной и вторичной карциномой и опухолью ветви нижней челюсти.

В последующем исследовании C. S. Betz et al. систематически сравнивали диагностику с помощью белого света, аутофлуоресценцию, ALA индуцированную флуоресценцию протопорфирина IX, и комбинацию этих двух методов, которую они назвали комбинированной диагностикой флуоресценции [4].

Наиболее ценной в диагностическом плане оказалась комбинированная флуоресцентная диагностика. Причем ее способность визуализировать границы опухолевого роста не зависели от стадии заболевания.

#### *Перспективы флуоресцентной диагностики.*

Несмотря на многочисленные перспективные доклинические исследования и случаи клинического успеха с использованием флуоресцентной диагностики, этот метод имеет и определенные ограничения, которые являются общими для любой стратегии визуализации на основе флуоресценции.

Флуоресцентное излучение обычно собирается через линзу или волокно, что создает двумерную проекцию опухоли и окружающей нормальной ткани. Поскольку возбуждение флуоресценции обычно осуществляется синим светом, который сильно рассеивается по мере его распространения в биоткани, глубина его проникновения достигает всего нескольких сотен микрон.

Для плоских опухолей, таких, как карцинома *in situ*, этот метод для определения границ опухолевой инфильтрации весьма эффективен. Вместе с тем, зафиксировать флуоресценцию опухоли, распространяющейся на значительную глубину, невозможно. Это ограничение может быть преодолено реализацией мультимодального метода визуализации для идентификации зон опухолевого роста на основе флуоресцентной диагностики, которая дополняется такими методами визуализации, как оптическая когерентная томография (ОСТ), которая может обнаруживать внутри биоткани структуры на глубине до 2 мм.

Эта стратегия мультимодальной визуализации повысит специфичность флуоресцентной диагностики, предоставляя клиницисту возможность игнорировать ложноположительные результаты флуоресценции на основе более детальной картины комбинированной диагностики.

Несмотря на ограничения, перспективы флуоресцентной диагностики при сочетании чувствительной визуализации с селективным разрушением опухолевых тканей в полной мере не использовались. Практически все случаи применения ФДТ только бы выиграли от интеграции с флуоресцентной диагностикой в качестве рутинного инструмента для обратной связи и оптимизации дозиметрии.

#### *Онлайн-мониторинг результатов фотодинамической терапии.*

Специфическая дозиметрия для ФДТ является сложной задачей из-за нелинейного взаимодействия между световой энергетической плотностью, временем облучения и концентрацией как фотосенсибилизатора, так и молекулярного кислорода.

Хотя существует несколько методов визуализации для дозиметрии при ФДТ, много усилий было предпринято для разработки онлайн-методов измерения для определения эффективной зависимости доза-эффекта во время лечения. На протяжении всего сеанса ФДТ в облучаемой ткани происходит много фотофизических, метаболических и молекулярных процессов, каждый из которых обеспечивает уникальный сигнал, который можно контролировать.

Так, несколько различных методов измерения эффективной дозы-реакции в режиме онлайн включают: обнаружение сигнала флуоресценции, анализ перфузионных показателей динамики кровотока, метаболизма глюкозы и мониторинга кислорода.

Пока наиболее хорошо разработан и доступен в клинической практике способ визуализации обратной связи в процессе ФДТ – это измерение флуоресценции и динамики фотообесцвечивания самого фотосенсибилизатора. Система визуализации флуоресценции, первоначально описанная R. Cubeddu et al. в 1997 году [9, 10], выявила опухолевую ткань и выброс фталоцианина алюминия (AlS<sub>2</sub>Pc) в процессе ФДТ экспериментальной фибросаркомы MS-2.

Полученная во времени система флуоресцентной визуализации позволили онлайн визуализировать флуоресценцию, дать количественную оценку ее интенсивности в опухолевой ткани с помощью автономного программного обеспечения [9].

Онлайн-изменения в метаболизме опухолей были продемонстрированы в Университете Шербрука (Квебек, Канада), используя

динамический ПЭТ в опухолях молочной железы крысы и мыши [2, 30]. С помощью ПЭТ во время сеанса ФДТ стало возможным оптимизировать параметры лечения для достижения максимального терапевтического эффекта.

Способность измерять терапевтические сигналы в режиме онлайн во время действия света позволяет врачу изменить параметры сеанса ФДТ. Например, мониторинг сигнала флуоресценции фотосенсибилизатора позволяет внести немедленные изменения в протокол ФДТ, если краситель выгорает слишком быстро или слишком медленно.

Напротив, при ПЭТ-сканировании метаболизм фторо-2-дезоксиглюкозы является прямым результатом ФДТ, а результаты позитронно-эмиссионной томографии, спустя часы или дни после сеанса ФДТ, дают прогностическую информацию о терапевтическом эффекте и, возможно, о необходимости проведения повторного сеанса.

#### *Резюме молекулярной визуализации биологических механизмов, индуцированных ФДТ.*

Молекулярные механизмы, связанные с биологическими ответами на ФДТ, разнообразны и варьируются в масштабе от внутриклеточной сигнализации до индукции согласованных физиологических реакций посредством межклеточной коммуникации между опухолевыми клетками, клетками-хозяевами в микроокружении опухоли и иммунной системой.

Изображение молекулярных механизмов находится на ранних стадиях разработки, и предстоит еще большая работа по дальнейшему развитию методов визуализации *in vivo*, имеющих отношение к терапевтическому мониторингу PDT.

До сих пор наблюдались заметные успехи:

- 1) использование трансфицированных GFP клеток для исследования внутриклеточных сигнальных путей трансдукции и регуляции генов;
- 2) развитие молекулярных целевых зондов;
- 3) количественное *in vivo* изображение внеклеточных факторов с использованием флуоресцентно меченых антител.

Не исключено, что эти перспективные направления будут расширены, чтобы исследовать иерархию соответствующей сигнальной трансдукции и регуляторные пути, связанные с гибелью клеток и сигнализацией о выживании в ответ на PDT. Разработка таких платформ молекулярной визуализации является важным шагом на пути к оптимизации терапевтической терапии в реальном времени.

### *Перспективные и будущие направления визуализации.*

Визуализация играет важную роль на всех этапах ФДТ, от обнаружения болезни до планирования лечения, дозиметрии, мониторинга терапии и оценки результатов. В настоящее время методы визуализации, такие как эндоскопия, МРТ, КТ и ПЭТ, широко используются при планировании и оценке результатов ФДТ.

Тем не менее, наблюдается интерес к более новым, менее обычным методам, таким, как флуоресцентная микроскопия с давлением, многофотонное возбуждение, доплерография, диффузная оптическая томография и технологии мультимодальной визуализации.

Эти методы, вероятно, будут играть важную роль в объединении дозиметрии до лечения с оценкой результатов, что позволит расширить наши текущие знания о реакции тканей на ФДТ и, следовательно, будут иметь важное значение для создания более стандартизированных параметров лечения и обеспечения терапевтических успехов.

Вообще говоря, визуализация в сочетании с ФДТ способны привести к революционным изменениям в стратегии лечения онкологических больных. Проведение индивидуального дозиметрического и терапевтического мониторинга на молекулярном уровне обеспечивает возможность индивидуализации лечения, улучшения других существующих методов терапии и влияния на расходы на здравоохранение.

В конечном счете, мультимодальное изображение в сочетании с ФДТ будет наиболее полезным, когда могут быть получены как структурные, так и функциональные изображения. Как уже упоминалось, такие методы, как КТ и МРТ для оценки ответа на лечение, уже включены в программы ФДТ [6, 12, 13, 15, 18, 20-22, 33, 35, 36, 39, 40, 48, 49, 52].

Достижения в области технологии обработки изображений и лучшее понимание процесса ФДТ в целом и ее механизмов в частности обеспечивают беспрецедентную возможность улучшения результатов проводимой терапии и обеспечения возможности индивидуализации лечения.

## Литература к главе 4

1. *Albert F. K., Forsting M., Sartor K., Adams H. P., Kunze S.* Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis // *Neurosurgery*. – 1994. – Vol. 34. – P. 45-60.
2. *Berard V., Rousseau J. A., Cadorette J., Hubert L., Bentourkia Mh., van Lier J. E., Lecomte R.* Dynamic imaging of transient metabolic processes by small-animal PET for the evaluation of photosensitizers in photodynamic therapy of cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1119-1126.
3. *Berek J. S., Bast R. C. J.* *Cancer Medicine // Ovarian Cancer*. Kufe D. W., Pollack R. E., Weichselbaum R. R., Bast R. C. J., Gansler T. S., Holland J. F., Frei E. I., editors. – Hamilton: BC Decker Inc., 2003. – P. 1831-1861.
4. *Betz C. S., Stepp H., Janda P., Arbogast S., Grevers G., Baumgartner R., Leunig A.* A comparative study of normal inspection, autofluorescence and 5-ALA-induced PPIX fluorescence for oral cancer diagnosis // *Int. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 97. – P. 245-252.
5. *Botteman M. F.1, Pashos C. L., Redaelli A., Laskin B., Hauser R.* The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature // *Pharmacoeconomics*. – 2003. – Vol. 21 (18). – P. 1315-1330.
6. *Bown S. G., Rogowska A. Z., Whitelaw D. E., Lees W. R., Lovat L. B., Ripley P., Jones L., Wyld P., Gillams A., Hatfield A. W. R.* Photodynamic therapy for cancer of the pancreas // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 549-557.
7. *Chan J. K., Monk B. J., Cuccia D., Pham H., Kimel S., Gu M., Hammer-Wilson M.J., Liaw L. H., Osann K., DiSaia P. J., Berns M., Tromberg B., Tadir Y.* Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer using 5-aminolevulinic acid in a rat model // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 7 (1). – P. 64-70.
8. *Cho K. R., Shih I. M.* Ovarian cancer // *Ann. Rev. Pathol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 287-313.
9. *Cubeddu R., Canti G., Taroni P., Valentini G.* Tumour visualization in a murine model by time-delayed fluorescence of sulphonated aluminium phthalocyanine // *Lasers in Medical Science*. – 1997. – Vol. 12. – P. 200-208.
10. *Cubeddu R., Pifferi A., Taroni P., Torricelli A., Valentini G., Comelli D., D'Andrea C., Angelini V., Canti G.* Fluorescence Imaging During Photodynamic Therapy of Experimental Tumors in Mice Sensitized with Disulfonated Aluminum Phthalocyanine // *Photochem. Photobiol.* – 2000. – Vol. 72. – P. 690-695.
11. *Davila G. W., Estape R.* Gynecologic laparoscopy // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2001. – Vol. 10. – P. 557-569.



12. *Dodd N. J., Moore J. V., Poppitt D. G., Wood B.* In vivo magnetic resonance imaging of the effects of photodynamic therapy // *Br. J. Cancer.* – 1989. – Vol. 60. – P. 164.

13. *Fei B., Wang H., Meyers J. D., Feyes D. K., Oleinick N. L., Duerk J. L.* High-field magnetic resonance imaging of the response of human prostate cancer to Pc 4-based photodynamic therapy in an animal model // *Lasers in Surgery & Medicine.* – 2007. – Vol. 39. – P. 723-730.

14. *Hahn S. M., Fraker D. L., Mick R., Metz J., Busch T. M., Smith D., Zhu T., Rodriguez C., Dimofte A., Spitz F.* A phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2517-2525.

15. *Haider M. A., Davidson S. R. H., Kale A. V. et al.* Prostate gland: MR imaging appearance after vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide // *Radiology.* – 2007. – Vol. 244. – P. 196-204.

16. *Hendren S. K., Hahn S. M., Spitz F. R., Bauer T. W., Rubin S. C., Zhu T., Glatstein E., Fraker D. L.* Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors // *Annals of surgical oncology.* – 2001. – Vol. 8(1). – P. 65-71.

17. *Hewett J., Nadeau V., Ferguson J., Moseley H., Ibbotson S., Allen J. W., Sibbett W., Padgett M.* The application of a compact multispectral imaging system with integrated excitation source to in vivo monitoring of fluorescence during topical photodynamic therapy of superficial skin cancers // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – Vol. 73. – P. 278-282.

18. *Huang Z., Haider M. A., Kraft S., Chen Q., Blanc D., Wilson B. C., Hetzel F. W.* Magnetic resonance imaging correlated with the histopathological effect of Pd-bacteriopheophorbide (Tookad) photodynamic therapy on the normal canine prostate gland // *Lasers in Surgery & Medicine.* – 2006. – Vol. 38. – P. 672-681.

19. *Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M. J.* Cancer statistics, 2009 // *CA Cancer J. Clin.* – 2009. – Vol. 59. – P. 225-249.

20. *Jiang Q., Knight R. A., Chopp M., Helpert J. A., Ordidge R. J., Qing Z. X., Hetzel F. W.* 1H magnetic resonance imaging of normal brain tissue response to photodynamic therapy // *Neurosurgery.* – 1991. – Vol. 29. – P. 538-546.

21. *Jocham D., Baumgartner R., Stepp H., Unsold E.* Clinical experience with the integral photodynamic therapy of bladder carcinoma // *Journal of Photochemistry & Photobiology.* – 1990. – Vol. 6. – P. 183-187.

22. *Jocham D., Beer M., Baumgartner R., Staehler G., Unsold E.* Long-term experience with integral photodynamic therapy of T1S bladder carcinoma // *G. Bock, S. Harnett (Eds.) Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use.* Ciba Foundation

- Symposium 146. csecond edn. – Wiley, Chichester, 1989. – P. 198-208.
23. *Kennedy J. C., Pottier R. H., Pross D. C.* Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience // *J. Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 6 (1-2). – P. 143-148.
24. *Kirkali Z.1, Chan T., Manoharan M., Algaba F., Busch C., Cheng L., Kiemenev L., Kriegmair M., Montironi R., Murphy W. M., Sesterhenn I. A., Tachibana M., Weider J.* Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis // *Urology.* – 2005. – Vol. 66 (6 Suppl. 1). – P. 4-34.
25. *Koenig F., McGovern F. J., Larne R., Enquist H., Schomacker K. T., Deutsch T. F.* Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolaevulinic acid // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 83. – P. 129-135.
26. *Kriegmair M., Zaak D., Rothenberger K. H., Rassweiler J., Jocham D., Eisenberger F., Tauber R., Stenzl A., Hofstetter A.* Transurethral 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 475-478.
27. *Kriegmair M.1, Baumgartner R., Knüchel R., Stepp H., Hofstädter F., Hofstetter A.* Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155 (1). – P. 105-109.
28. *Kriegmair M.1, Baumgartner R., Knuechel R., Steinbach P., Ehsan A., Lumper W., Hofstädter F., Hofstetter A.* Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid // *Urology.* – 1994. – Vol. 44 (6). – P. 836-841.
28. *Kriegmair M.1, Baumgartner R., Knuechel R., Steinbach P., Ehsan A., Lumper W., Hofstädter F., Hofstetter A.* Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid // *Urology.* – 1994. – Vol. 44 (6). – P. 836-841.
29. *Lacroix M., Abi-Said D., Fournay D. R. et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival // *J. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 95 (2). – P. 190-198.
30. *Lapointe D., Brasseur N., Cadorette J., La Madeleine C., Rodrigue S., van Lier J. E., Lecomte R.* High-resolution PET imaging for in vivo monitoring of tumor response after photodynamic therapy in mice // *Journal of Nuclear Medicine.* – 1999. – Vol. 40. – P. 876-882.
31. *Leunig A., Betz C. S., Mehlmann M., Stepp H., Arbogast S., Grevers G., Baumgartner R.* Detection of squamous cell carcinoma of the oral cavity by imaging 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence // *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 110. – P. 78-83.
32. *Leunig A., Rick K., Stepp H., Gutmann R., Alwin G., Baumgartner R., Feyh J.* Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 172.

– P. 674-677.

33. *Liu Y. H., Hawk R. M., Ramaprasad S.* In vivo relaxation time measurements on a murine tumor model-prolongation of T1 after photodynamic therapy // *Magnetic Resonance Imaging*. – 1995. – Vol. 13. – P. 251-258.

34. *Loning M., Diddens H., Kupker W., Diedrich K., Huttmann G.* Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100. – P. 1650-1656.

35. *Ono R., Ikeda S., Suemasu K.* Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree // *Cancer*. – 1992. – Vol. 69. – P. 1696-1701.

36. *Powers S. K., Cush S. S., Walstad D. L., Kwock L.* Stereotactic intratumoral photodynamic therapy for recurrent malignant brain tumors // *Neurosurgery*. – 1991. – Vol. 29. – P. 688-695.

37. *Redondo P., Marquina M., Pretel M., Aguado L., Iglesias M. E.* Methyl-ALA-induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to Mohs micrographic surgery // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144. – P. 115-117.

38. *Riedl C. R., Daniilchenko D., Koenig F., Simak R., Loening S. A., Pflueger H.* Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165 (4). – P. 1121-1123.

39. *Samkoe K. S., Chen A., Rizvi I., O'Hara J. A., Hoopes P. J., Hasan T., Pogue B. W.* EGF targeted fluorescence molecular tomography as a predictor of PDT outcomes in pancreas cancer models // *SPIE Proceedings from BIOS – Optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques for photodynamic therapy XVIII*. – 2009. – P. 7164.

40. *Samkoe K. S., Davis S. C., Srinivasan S., O'Hara J. A., Hasan T., Pogue B. W.* A study of MRI-guided diffuse fluorescence molecular tomography for monitoring PDT effects in pancreas cancer // *SPIE Proceedings from Photodynamic Therapy: Back to the Future*. – 2009. – P. 7380.

41. *Sindelar W. F., DeLaney T. F., Tochner Z., Thomas G. F., Dachoswki L. J., Smith P. D., Friauf W. S., Cole J. W., Glatstein E.* Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms. Phase I study // *Arch. Surg.* – 1991. – Vol. 126. – P. 318-324.

42. *Stepp H., Beck T., Pongratz T., Meinel T., Kreth F.-W., Tonn J. C., Stummer W.* ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photodynamic treatment // *Journal of Environmental Pathology, Toxicology & Oncology*. – 2007. – Vol. 26. – P. 157-164.

43. *Stummer W., Novotny A., Stepp H., Goetz C., Bise K., Reulen H. J.* Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients // *Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93. – P. 1003-1013.

44. *Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O. D., Zanella F., Reulen H. J., Group A. L.* Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncology.* – 2006. – Vol. 7. – P. 392-401.

45. *Stummer W., Stocker S., Wagner S., Stepp H.* et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 42. – P. 518-525.

46. *Sylvester R. J., van der Meijden A. P., Oosterlinck W., Witjes J. A., Bouffieux C., Denis L., Newling D. W., Kurth K.* Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 49 (3). – P. 466-465; discussion 475-477.

47. *Tammela J., Lele S.* New modalities in detection of recurrent ovarian cancer // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 5-9.

48. *Trachtenberg J., Bogaards A., Weersink R. A., Haider M. A., Evans A., McCluskey S. A., Scherz A., Gertner M. R., Yue C., Appu S., Aprikian A., Savard J., Wilson B. C., Elhilali M.* Vascular Targeted Photodynamic Therapy with Palladium-Bacteriopheophorbide Photosensitizer for Recurrent Prostate Cancer Following Definitive Radiation Therapy: Assessment of Safety and Treatment Response // *Journal of Urology.* – 2007. – Vol. 178. – P. 1974-1979.

49. *Winsborrow B. G., Grondey H., Savoie H., Fyfe C. A., Dolphin D.* Magnetic resonance imaging evaluation of photodynamic therapy-induced hemorrhagic necrosis in the murine M1 tumor model // *Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 66. – P. 847-852.

50. *Witjes J. A., Douglass J.* The role of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy in bladder cancer // *Nat. Clin. Pract. Urol.* – 2007. – Vol. 4 (10). – P. 542-549.

51. *Zaak D., Kriegmair M.* Stepp H et al Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies // *Urology.* – 2001. – Vol. 57. – P. 690-694.

52. *Zilberstein J., Schreiber S., Bloemers M. C., Bendel P., Neeman M., Schechtman E., Kohen F., Scherz A., Salomon Y.* Antivascular treatment of solid melanoma tumors with bacteriochlorophyll-serine-based photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – Vol. 73. – P. 257-266.

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ - НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ

## ПОКАЗАНИЯ К ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

### Злокачественные опухоли и новообразования:

фотодинамическая терапия предопухолевой (дисплазия I-III степени, эрозия) и опухолевой (рак in situ) патологии шейки матки;

фотодинамическая терапия поверхностных опухолей кожи (исключая меланому).

### Хронические воспалительные, трофические/дистрофические заболевания:

Гинекология: фоновые заболевания шейки матки; хронические дистрофические заболевания вульвы;

Урология: хронический уретрит; хронический эпидидимит;

Отоларингология: хронический тонзиллит;

Дерматология: Псориаз; Акне; Трофические язвы; Возрастные изменения кожи.

## ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Высокая эффективность
- ✓ Селективное накопление в патологически измененных клетках
- ✓ Деликатное воздействие на ткани и хороший косметический эффект
- ✓ Низкая фототоксичность
- ✓ Быстрый период выведения из кожи и слизистых оболочек (позволяет проводить процедуру ФДТ в амбулаторных условиях)

### • «РАДАХЛОРИН®»

концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,35% (Регистрационный номер: ЛС-001868)

### • «РадаГель®»

гель для проведения светотерапевтических процедур 0,5% (Регистрационное удостоверение: № ФСР 2012/13605 от 29.06.2012 г.)

**RP**  
**Radapharma**

ООО «РАДА-ФАРМА®»  
+7 (495) 980-13-05  
office@radapharma.ru  
www.radapharma.ru

## ГЛАВА 5

# ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

### 5.1. Показания к проведению фотодинамической терапии

В настоящее время ФДТ все еще находится на стадии клинического изучения. В ряде стран разрешено применение производных гематопорфиринов (фотофрин, фотосан, фотогем) в клинике в рамках протоколов II и III фазы клинических испытаний.

В частности, в США, Канаде и ряде стран Европы разрешено клиническое применение ФДТ с фотофрином в рамках третьей фазы для лечения эндобронхиального рака, рака пищевода, поверхностного рака мочевого пузыря.

В Японии клинические исследования в рамках третьей фазы проводятся при ранних стадиях рака легких, пищевода, желудка, мочевого пузыря и шейки матки.

В Российской Федерации многие медицинские технологии, относящиеся к ФДТ, утверждены Росздравнадзором и являются методом комбинированного лечения злокачественных новообразований в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи, финансируемой из средств федерального бюджета или из фонда ОМС.

Ознакомиться с перечнем этих технологий можно в Постановлении Правительства Российской Федерации от 08.12.2017 № 1492 (ред. от 21.04.2018) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

К онкологической помощи относится раздел II «Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи, не включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субсидий из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования федеральным государственным учреждениям, дотаций федеральному бюджету из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования в целях предоставления субсидий бюджетам субъектов Российской Федерации и бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации».

Все медицинские технологии, перечисленные в соответствующих разделах, разрешены к применению на территории Российской Федерации и в точности соответствуют методам ФДТ, перечисленным в Перечне Приказа Минздрава России.

ФДТ может проводиться, как по радикальной, так и по паллиативной программам.

В первом случае ФДТ показана у больных ранними формами рака трахеобронхиального дерева, пищевода и желудка при высоком риске оперативного вмешательства или невозможности его выполнения по иным причинам.

В частности, ФДТ может быть методом выбора при мультицентричном центральном раке легкого, который стал в последние годы диагностироваться на ранней стадии значительно чаще, чем ранее, за счет более широкого применения низкодозной компьютерной томографии, фибробронхоскопии и флуоресцентной диагностики. При распространенных нерезектабельных стенозирующих опухолях дыхательных путей, пищевода, кардиального отдела желудка, толстой и прямой кишки ФДТ может проводиться как паллиативный метод лечения для устранения явлений дыхательной недостаточности, дисфагии или кишечной непроходимости. Возможна комбинация ФДТ с химио- и лучевой терапией.

## **5.2. Противопоказания к проведению фотодинамической терапии**

Фотодинамическая терапия не показана:

- у больных, страдающих наследственной или приобретенной порфирией;
- при повышенной кожной фоточувствительности;
- при тяжелых поражениях печени и почек.

Существуют также особенности локализации и роста опухолей внутренних органов, при которых эндоскопическая фотодинамическая терапия связана с высоким риском осложнений и должна применяться с большой осторожностью или от нее следует отказаться.

Это касается распада опухоли с образованием фистул (например, трахеопищеводных) или реальной возможностью их возникновения, вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов.

### **5.3. Современные методы фотодинамической терапии опухолей различных локализаций**

#### **5.3.1. Фотодинамическая терапия заболеваний пищевода и желудка**

*Фотодинамическая терапия при эзофагите Барретта.*

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и онкологии является лечение пищевода Барретта, являющегося облигатным предраком [3, 4]. При выявлении тяжелой дисплазии и при наличии генетически обусловленного риска развития аденокарциномы методом выбора является выполнение субтотальной резекции пищевода.

Однако данную позицию не разделяют большинство клиник мира, а предпочтение отдают органосохраняющим методам лечения. Вот почему это заболевание является одной из наиболее интересных сфер применения ФДТ [34, 35, 36, 40, 41, 42].

Результатом фотодинамической терапии по некоторым данным является устранение дисплазии высокой степени почти у 90 % пролеченных пациентов [26, 36, 39, 40]. При обнаружении «пропущенных» областей или оценке лечебного воздействия как частичный регресс, проводилась добавочная терапия в дозе 50 джоулей на сантиметр фиброволокна.

Основной проблемой, связанной с этим видом терапии, являются осложнения, наиболее серьезное из которых – формирование стриктур [36]. Стриктуры формируются примерно у 28-35 % всех пролеченных пациентов.

Предварительные результаты продолжающегося проспективно-рандомизированного исследования, включающего 208 пациентов с дисплазией высокой степени, и сравнивающие результаты применения ФДТ в сочетании с ингибиторами протонной помпы и только ингибиторов протонной помпы обнаружило, что ФДТ имеет значительное преимущество в сфере ингибиции развития рака [41].

*Фотодинамическая терапия при раннем раке пищевода и желудка.*

Заболеваемость и смертность от рака пищевода и желудка за последние десятилетия неуклонно растет. В России ежегодно выявляют более 40 тыс. больных раком желудка и около 8 тыс. больных раком пищевода.

Совершенствование методов эндоскопической и ультразвуковой



.....

диагностики позволяют значительно повысить частоту выявления предопухоловой патологии и начальных форм рака пищевода и желудка [7].

ФДТ была изначально одобрена для паллиативного лечения рака пищевода, для которого другое лечение невозможно. Было показано, что оно эффективнее абляции высокоэнергетическим Nd: YAG-лазером [27].

Фотодинамическая терапия используется для радикального и паллиативного лечения не только при плоскоклеточном раке, но и при аденокарциноме [7].

В настоящее время, по данным мировой литературы, накоплен значительный опыт применения ФДТ в лечении раннего рака пищевода и желудка. Так, по данным Е. В. Филоненко (2016) немаловажным преимуществом данного метода является возможность его неоднократного повторения в виде многокурсового лечения с интервалом 1-3 мес. на протяжении многих лет [9].

Прежде всего, ФДТ показана при опухоловой обструкции просвета пищевода, особенно при верхнегрудной локализации поражения, когда установка стента довольно сложна. Фотосенсибилизатор Sodium porfimer в этой ситуации вводился пациенту в дозе примерно 2,0 мг/кг примерно за 48 часов до облучения. Затем выполнялась эндоскопия с подведением к опухоли цилиндрического фибро-волоконного рассеивателя диаметром около 1 мм.

Длина фиброволокна выбирается в зависимости от протяженности опухоли, с тем расчетом, чтобы некоторое количество нормальных тканей попадала в область облучения. Сила светового воздействия обычно соответствует 400 мВт на сантиметр фиброволокна, облучающего опухоль, и общей дозе 300 джоулей на сантиметр фиброволокна.

Т.к. некроз тканей не развивается сразу после облучения, некоторые эндоскописты предпочитают осмотреть область воздействия через 1-2 дня, чтобы быть уверенными в достаточном его объеме. Если ответа на терапию не получено, то проводится повторное облучение в дозе 80 Дж на сантиметр фиброволокна.

Анализ полученных данных показывает, что через месяц паллиативный эффект достигается в 32 % случаев при использовании ФДТ и в 20 % в случае применения коагуляции с помощью Nd: YAG-лазера [27, 32].

ФДТ также используется для радикального лечения поверхностных случаев рака пищевода у пациентов, имеющих противопоказания к хирургическому лечению. Первые сообщения указывали, что ФДТ была эффективна в лечении поверхностных опухолей менее 2 см в диаметре у 74 % пациентов в сроках наблюдения 5 лет,

хотя сроки наблюдения в этой группе были ограничены в связи с сопутствующей патологией [16].

Использование эндоскопической резекции слизистой имеет основное преимущество в точном определении глубины пенетрации опухоли, что должно помочь эндоскопистам в выборе оптимальных кандидатов для ФДТ. Недавние исследования показали, что при использовании в качестве фотосенсибилизатора ALA успешная абляция достигалась при опухоли < 2 см в диаметре с инвазией слизистой не более, чем на 2 мм [20, 21].

В публикации Е. Ф. Странадко и соавт. [6] показаны возможности комбинации ФДТ с другими методами эндоскопического лечения больных с раком пищевода. У 4 больных с рецидивом дисфагии после реканализации Nd: YAG-лазером ФДТ привела к более длительной ремиссии за счет сосудистого механизма действия ФДТ, вызывающего ишемию остаточной опухоли на длительный период времени.

При распространенном раке применяли несколько вариантов ФДТ, рассчитанной на паллиативный эффект: восстановление проходимости пищи по пищеводу, улучшение качества и продолжительности жизни больных.

Обширный обтурирующий рак пищевода является показанием к ретроградной однократной или многокурсовой эндоскопической ФДТ.

При полной обтурации просвета пищевода введение световодов с цилиндрическим диффузором осуществляли после бужирования опухолевой стриктуры по струне-проводнику под рентгенотелевизионным контролем.

При наличии экзофитного компонента стенозирующей опухоли, растущей в просвет пищевода, авторы применяли метод комбинированного подведения света для ФДТ: наряду с внутриопухолевым облучением использовали поверхностное эндоскопическое облучение экзофитного компонента опухоли.

Подобные варианты ФДТ применяли одновременно или поэтапно по мере достижения определенных результатов в реканализации пищевода и улучшения состояния больных.

Эффективность ФДТ была показана также у пациентов с внутрисветовым ростом опухоли после установки саморасправляющихся стентов.

При появлении дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше и ниже стента ФДТ является методом выбора для ликвидации опухолевой стриктуры [5].

.....

### *Фотодинамическая терапия при раке желудка.*

ФДТ при раке желудка применяется, в основном, для радикального лечения у пациентов с поверхностными формами поражения слизистой желудка и противопоказанием к хирургическому вмешательству.

ФДТ с фотосенсибилизатором Фотофрин (sodium porfimer) в дозе 2 мг/кг и дозой облучения 30-50 Дж/см<sup>2</sup> приводило к излечению поверхностного рака желудка у 82 % пациентов [16]. Наилучший эффект достигался в случае экзофитных форм роста опухоли < 20 мм в диаметре и поверхностного, язвенно-инfiltrативного рака < 10 мм в диаметре [21].

Недавние исследования [21] также подтвердили эти результаты – примерно 80 % поверхностного рака «кишечного типа» были успешно пролечены с помощью ФДТ с использованием в качестве фотосенсибилизатора мезотетрагидрофенилхлорина (mTHPC).

Авторы сообщают о минимальных побочных эффектах ФДТ при раке желудка, а именно, с менее выраженными болевыми ощущениями и меньшим риском формирования стриктур, чем при применении ее в пищеводе [23].

По данным Е. Г. Вакуловской, Ю. П. Кувшинова, Б. К. Поддубного [1], обобщивших опыт РОНЦ им. Н.Н. Блохина, выполнение флуоресцентной диагностики с отечественным препаратом Фотосенс позволяет получать диагностически значимую информацию у больных раком желудка, определять границы распространения процесса, выявлять субклинические очаги, оценивать уровень фотосенсибилизатора в тканях и контролировать проведение ФДТ.

Авторами установлена полная регрессия опухоли после ФДТ у 3 больных (17,6 %), частичная – у 12 (70,6 %), стабилизация – у 2 (11,8 %). Объективный противоопухолевый эффект составил 88,2 %.

Это позволило сделать вывод о том, что ФДТ с Фотосенсом является эффективным паллиативным способом лечения больных раком желудка и его рецидивами, приводящим к хорошему функциональному результату лечения, улучшению качества жизни.

ФДТ с Фотосенсом также может использоваться как радикальное лечение больных раком желудка в стадии T1N0M0 и при невозможности хирургического лечения в связи с тяжелой сопутствующей патологией. Основным побочный эффект ФДТ с Фотосенсом – длительная фоточувствительность кожи к прямому солнечному свету [1].

*Интраоперационная фотодинамическая терапия  
в комбинированном лечении рака желудка.*

НИИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова располагает опытом интраоперационной ФДТ при лечении больных раком желудка. Группу специального изучения составили больные раком желудка, которым во время операции с целью циторедукции проводилась фотодинамическая терапия с Радахлорином или Фотодитазином. В основном, в эту группу вошли пациенты (29 человек) с местнораспространенным раком желудка IIIБ стадии, которым была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D2.

Фотосенсибилизатор вводился с началом вводного наркоза в обычной лечебной дозе (1,0 мг/веса больного). Облучению с помощью лазера Латус-2 (АОЗТ «Полупроводниковые приборы, Санкт-Петербург) со специальной оптической насадкой или матричного светодиодного излучателя (позволяет облучить сразу все операционное поле) подвергались область будущих анастомозов, головка поджелудочной железы, а также зоны подвергшихся лимфодиссекции лимфатических коллекторов.

Плотность мощности на поверхности поля облучения составляла 85-120 мВт/см<sup>2</sup>. Суммарная доза света на поле облучения равнялась 300 Дж/см<sup>2</sup>.

В подавляющем большинстве случаев для этой группы больных было характерно гладкое, неосложненное течение послеоперационного периода.

В отличие от пациентов контрольной группы, у больных исследуемой группы в послеоперационном периоде не отмечено сколь-нибудь заметного повышения уровня альфа-амилазы – маркера реактивного панкреатита.

Это позволяло отменить введение дорогостоящих препаратов сандостатина и контрикала уже через 3-5 дней после операции, тогда как в контрольной группе на фоне значительного подъема уровня ферментов поддерживающая терапия была прекращена на 10 день.

У исследуемой группы больных отмечено раннее восстановление функциональной активности кишечника. Пациенты быстрее переходили от парентерального к энтеральному питанию. Значительно сократился срок пребывания этих больных в стационаре. Если пациенты контрольной группы были выписаны на 15-20 сутки, то больные в исследуемой группе выписывались из стационара на 10-15 сутки.

Отдаленные результаты лечения прослежены у 26 из 29 больных. В целом, двухлетняя выживаемость больных, оперированных

.....

по поводу рака желудка III стадии, составила 88,5 % (23 из 26 пациентов).

По литературным данным продолжительность жизни этой категории больных редко превышает 11 %, а при проведении адьювантной полихимиотерапии достигает 18 %.

И, хотя эта работа проводилась в рамках пилотного проекта, полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения исследования, но уже в дизайне рандомизированных клинических испытаний.

#### *Фотодинамическая терапия в лечении стенозирующего рака пищевода и кардии.*

Дисфагия при раке пищевода существенно ухудшает состояние больного и качество его жизни.

Одной из альтернатив химиолучевой терапии является фотодинамическая терапия, проведение которой, возможно даже через стенку установленного стента при опухолевой обструкции просвета пищевода.

Паллиативная ФДТ показана также при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анастомозе после проксимальной резекции желудка, при высоком распространении опухолевой инфильтрации по пищеводу [15].

По данным Е. В. Филоненко (2016) эффект реканализации после успешного сеанса ФДТ длится в среднем 3 мес. При нарастании дисфагии повторная ФДТ также оказывает благоприятный эффект. Для достижения наиболее высокого качества жизни больных данной группы целесообразным является проведение многокурсовой ФДТ [9].

В сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным со стенозирующим раком пищевода и желудка эндоскопическая ФДТ является эффективным компонентом комплексного лечения, позволяющим не только повысить качество жизни этой сложной категории больных, но и улучшить отдаленные результаты лечения [10].

Таким образом, ФДТ является перспективным методом, позволяющим достичь высоких онкологических результатов в лечении начальных форм рака пищевода и желудка и может быть альтернативой хирургическому лечению у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

### **5.3.2. Фотодинамическая терапия в лечении рака поджелудочной железы и желчевыводящих путей**

#### *Фотодинамическая терапия в лечении рака поджелудочной железы.*

Клиническое использование ФДТ в лечении неопластических поражений поджелудочной железы все еще находится в состоянии развития и носит экспериментальный характер. На основании исследований на животных с использованием мТНРС и феофорбида А выявлено, что эти фотосенсибилизаторы накапливаются в зонах опухолевого роста в поджелудочной железе [17, 29, 31, 32].

Исследования с использованием одного из вариантов коммерчески доступного деривата гематопорфирина Фотофрина показали, что этот фотосенсибилизатор также может распределяться в поджелудочной железе [38].

Существуют неопубликованные сообщения о небольшой группе пациентов, пролеченных по поводу злокачественных заболеваний поджелудочной железы с помощью мТНРС, и использовании техники «кишечной имплантации».

Трудностью при ФДТ рака поджелудочной железы является сложность достоверной и адекватной дозиметрии светового воздействия на опухоль.

Этого можно достичь только путем использования светочувствительных зондов-фотоприемников, установленных непосредственно рядом с опухолью, что трудно осуществить в реальных клинических условиях.

#### *Фотодинамическая терапия холангиокарцином.*

Начальные предклинические испытания показали, что холангиокарцинома должна быть чувствительна к ФДТ с использованием Фотофрина (sodium porphimer) [44].

Лечение хирургически некурабельных холангиокарцином (Bismuth III-IV) этим методом вызвало большой интерес, т.к. первые сообщения показали, что у пролеченных с помощью ФДТ 9 больных наблюдалось значительное улучшение качества жизни и выживаемости по сравнению с контрольной группой [33]. Локализация холангиокарциномы выявляется при РХПГ, устанавливаются ее проксимальный и дистальный края.

ФДТ проводилась с препаратом Фотофрин в дозе 2,0 мг/кг, который вводился внутривенно за 48 часов до сеанса ФДТ. Подведение света к опухоли в билиарном тракте сложно осуществить из-за ригидности коммерчески доступных

цилиндрических фиброволоконных диффузоров.

Эта проблема может быть преодолена путем предварительного введения цилиндрического диффузора длиной 1,0-2,5 см в билиарный катетер диаметром 8F [36]. Этот катетер имеет отверстие, размером 0,038-inch, на дистальном конце, которое может быть использовано для введения проводника диаметром 0,035-inch. Проводник диаметром 0,035-inch проводится за холангиокарциному. Затем по проводнику катетер аккуратно продвигается к дистальной границе области обструкции, и после установки через него световода аккуратно извлекается.

Позиция цилиндрического рассеивателя проверяется путем использования флюороскопии. Затем осуществляется лечебное воздействие светом на холангиокарциному с мощностью светового потока 400 мВт на сантиметр длины фиброволокна и в общей дозе 180 Дж/см<sup>2</sup>. Наиболее сложным моментом светового воздействия является деликатное позиционирование фиброволокна без его поломки в просвете желчного протока. После фотооблучения производится установка билиарных катетеров размером 10F или 11,5F для обеспечения пассажа желчи непосредственно после лечения. Возможные осложнения этого лечения включают холангит и длительную кожную фоточувствительность в случае применения Фотифрина или отечественного Фотосенса.

По данным А. А. Ширяева, Г. Х. Мусаева, М. В. Лощенова (2017) первоначальные результаты комбинированного минимальноинвазивного лечения с помощью ФДТ неоперабельной холангиокарциномы с применением отечественных фотосенсибилизаторов фотосенс (0,5 мг/кг), фотолон (1,0 мг/кг) и Радахлорин® (1,0 мг/кг) оценены, как обнадеживающие. Средняя доза света за один сеанс составляла 115±5 Дж/см<sup>2</sup> [11].

У 4 пациентов продолжительность жизни после лечения составила 21, 17, 13 и 11 мес. 5 пациентов находятся в настоящее время под динамическим наблюдением. Из них 2 наблюдаются со сроком 13 и 19 мес, и 3 – от 4 до 6 мес. 5 больных, которые изначально имели множественные отдаленные метастазы, умерли в течение 3±1 мес после проведенного лечения. Средняя продолжительность жизни у пролеченной группы пациентов составляет на данный момент 9,5 мес, но следует ожидать ее повышения, вследствие того, что 5 из 14 больных в настоящий момент живы [11].

### **5.3.3. Фотодинамическая терапия при раке двенадцатиперстной кишки**

Существует публикация о небольших исследованиях, включавших 10 пациентов, как с карциномой ампулы двенадцатиперстной кишки (ДПК), так и дуоденальным полипозом [12]. Авторы использовали производные гематопорфирина в дозе 4 мг/кг, которые должны быть эквивалентны коммерчески доступному Фотофрину (sodium porfimer в дозе 2,0 мг/кг).

Через 48 часов проводилось лазерное облучение в дозе, варьирующей от 50 до 70 Дж/см<sup>2</sup> на см фиброволокна.

Об осложнениях (исключая кожную фоточувствительность у 3-х пациентов) не сообщалось. Если зона поражения была ограничена ампулой, достигалась ее полная абляция, хотя через год часто возникал рецидив. Если опухоль выходила за пределы ампулы, наблюдался лишь частичный регресс, а большие опухоли на лечение вообще не отвечали.

В другом исследовании при использовании ФДТ с Фотофрином у 3-х пациентов с большими полипами ДПК установлено уменьшение их размеров на 50 % [32].

Клинический опыт показывает, что рассчитывать на эффективность ФДТ следует в случае небольших поражений большого дуоденального сосочка или при поверхностных полипах ампулы ДПК.

### **5.3.4. Фотодинамическая терапия при раке толстой кишки**

Репрезентативные доклинические исследования на клеточных и животных моделях показали, что ФДТ с различными фотосенсибилизаторами может быть эффективной при раке толстой кишки [14, 19, 28, 43].

В особенности важно то, что при оптимальной дозиметрии ФДТ оставляет коллагеновый слой стенки толстой кишки интактным, в отличие от термического воздействия, что должно уменьшить риск перфорации кишки после лечения [13].



## Литература к разделам 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4

1. Вакуловская Е. Г., Кувшинов Ю. П., Поддубный Б. К. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором Фотосенс у больных раком желудка // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 61-65.
2. Гельфонд М. Л., Арсеньев А. И., Левченко Е. В. и др. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований: настоящее и будущее // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, вып. 2. – С. 25-30.
3. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Стилиди И. С. и др. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 109-119.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. – 250 с.
5. Соколов В. В., Павлов П. В., Карпова Е. С., Пирогов С. С. Многокурсовая фотодинамическая терапия через саморасправляющийся стент при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 33-34.
6. Странадко Е. Ф., Мазурин В. С., Шабаров В. Л. и др. Лечение больных раком пищевода методом эндоскопической фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 72.
7. Филоненко Е. В. Фотодинамическая терапия начального рака полых органов // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 22-25.
8. Филоненко Е. В., Вашехмадзе Л. А., Хомяков В. М. Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 84-89.
9. Филоненко Е. В., Серова Л. Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical. Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26-37.
10. Чиссов В. И., Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. – М.: Триумф, 2012. – С. 17-19.
11. Ширяев А. А., Мусаев Г. Х., Лощенов М. В., Бородкин А. В., Левкин В. В., Охотникова Н. Л., Волков В. В., Макаров В. И. Лощенов В. Б. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака // Biomedical photonics. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 15-24.

12. *Abulafi A. M., Allardice J. T., Williams N. S.* et al. Photodynamic therapy for malignant tumours of the ampulla of Vater // *Gut*. –1995. – Vol. 36. – P. 853-856.

13. *Barr H., Tralau C. J., MacRobert A. J.* et al. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitisation // *Br. J. Cancer*. – 1987. – Vol. 56. – P. 111-118.

14. *Baumler W., Abels C., Karrer S.* et al. Photo-oxidative killing of human colonic cancer cells using indocyanine green and infrared light // *Br. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 80. – P. 360-363.

15. *Bown S. G., Lovat L. B.* The biology of photodynamic therapy in the gastrointestinal tract // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – P. 533-550.

16. *Ell C., Gossner L., May A.* et al. Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience // *Gut*. – 1998. – Vol. 43. – P. 345-349.

17. *Evrard S., Keller P., Hajri A.* et al. Experimental pancreatic cancer in the rat treated by photodynamic therapy // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 1185-1189.

18. *Foley P.* Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy // *J. Dermatology Treat.* – 2003. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. 15-22.

19. *Gederaas O. A., Rasch M. H., Berg K.* et al. Photodynamically induced effects in colon carcinoma cells (WiDr) by endogenous photosensitizers generated by incubation with 5-aminolevulinic acid // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 1999. – Vol. 49. – P. 162-170.

20. *Georgakoudi I., Nichols M. G., Foster T. H.* The mechanism of Photofrin photobleaching and its consequences for photodynamic dosimetry // *Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 135-144.

21. *Gossner L., Ell C.* Photodynamic therapy of gastric cancer // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – P. 461-480.

22. *Gossner L., May A., Sroka R.* et al. Photodynamic destruction of high grade dysplasia and early carcinoma of the esophagus after the oral administration of 5-aminolevulinic acid // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86. – P. 1921-1928.

23. *Ito Y., Kameya A., Kano T.* et al. Indications and limitations of laser treatment for early gastric cancer and palliative treatments for malignant obstruction of the esophagus and stomach [in Japanese] // *Gan to Kagaku Ryoho*. – 1988. – Vol. 15. – P. 1435-1439.

24. *Kato H., Horai T., Furuse K.* et al. Photodynamic therapy for cancers: a clinical trial of porfimer sodium in Japan // *Jpn. J. Cancer Res*. – 1993. – Vol. 84. – P. 1209-1214.

25. *Keller P., Sowinska M., Tasseti V.* et al. Photodynamic imaging of a rat pancreatic cancer with pheophorbide a // *Photochem. Photobiol.* –1996. – Vol. 63. – P. 860-867.

26. *Krishnadath K., Wang K. K., Taniguchi K.* et al. Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 624- 630.

27. *Lightdale C. J., Heier S. K., Marcon N. E.* et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd: YAG-laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 42. – P. 507-512.

28. *Loh C. S., Bliss P., Bown S. G.* et al. Photodynamic therapy for villous adenomas of the colon and rectum // *Endoscopy*. – 1994. – Vol. 26. – P. 243-246.

29. *Mikvy P., Messman H., MacRobert A. J.* et al. Photodynamic therapy of a transplanted pancreatic cancer model using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC) // *Br. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 76. – P. 713-718.

30. *Mikvy P., Messmann H., Debinski H.* et al. Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis Na pilot study // *Eur. J. Cancer*. – 1995. – Vol. 31A. – P. 1160-1165.

31. *Mikvy P., Messmann H., Pauer M.* et al. Distribution and photodynamic effects of meso-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC) in the pancreas and adjacent tissues in the Syrian golden hamster // *Br. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 73. – P. 1473-1479.

32. *Mikvy P., Messmann H., Regula J.* et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal tumors using three photosensitizers NALA induced PPIX, Photofrin and MTHPC. A pilot study // *Neoplasma*. – 1998. – Vol. 45. – P. 157-161.

33. *Ortner M. A., Liebetruh J., Schreiber S.* et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 536-542.

34. *Overholt B. F., DeNovo R. C., Panjehpour M.* et al. A centering balloon for photodynamic therapy of esophageal cancer tested in a canine model // *Gastrointest Endosc.* – 1993. – Vol. 39. – P. 782-787.

35. *Overholt B. F., Panjehpour M., Haydek J. M.* Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients // *Gastrointest Endosc.* – 1999. – Vol. 49. – P. 1-7.

36. *Overholt B. F.* Results of photodynamic therapy in Barrett's esophagus: a review // *Can. J. Gastroenterol.* – 1999. Vol. 13. – P. 393-396.

37. *Rumalla A., Baron T. H., Wang R. R.* et al. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Gastrointestinal. Endoscopy*. – 2001. – Vol. 53, Suppl. 4. – P. 500-504.

38. *Schroder T., Chen I. W., Sperling M.* et al. Hematoporphyrin derivative uptake and photodynamic therapy in pancreatic carcinoma // *J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 38. – P. 4-9.

39. *Sibille A., Lambert R., Souquet J. C. et al.* Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108. – P. 337-344.

40. *Tan W. C., Fulljames C., Stone N. et al.* Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for oesophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia // *J. Photochem. Photobiol.* – 1999. – Vol. 53. – P. 75-80.

41. *Wang K. K., Nijhawan P. K.* Complications of photodynamic therapy in gastrointestinal disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – P. 487-495.

42. *Wang K. K.* Photodynamic therapy of Barrett's esophagus // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2000. – Vol. 10. – P. 409-419.

43. *Whitacre C. M., Feyes D. K., Satoh T. et al.* Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4 of SW480 human colon cancer xenografts in athymic mice // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 2021-2027.

44. *Wong K., Song L. M., Wang K. K., Zinsmeister A. R.* Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6] and hematoporphyrin derivative (HpD] in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82. – P. 421-427.

### **5.3.5. Фотодинамическая терапия опухолей мочеполовой системы**

*Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря.*

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из самых распространенных (после рака предстательной железы) онкологических заболеваний в урологии, занимая 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин [4]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е – среди женщин.

В России на I-II стадии процесса приходилось 57,4 % пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, на II-III стадии процесса – 26,8 %, на IV – 11,4 % [11]. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4 %.

Средний возраст заболевших в России мужчин – 65,7 года, женщин – 69,2 [4].

Рак мочевого пузыря встречается главным образом среди больных в возрасте 65-75 лет, причем у мужчин он возникает в три раза чаще, чем у женщин [25].

Согласно современной клинической классификации рака мочевого пузыря (6-й пересмотр) по наиболее важному для проведения ФДТ критерию T:

для сочетания рака *in situ* с любой категорией T добавляется аббревиатура *is*.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – признаки первичной опухоли отсутствуют;

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома;

Tis – преинвазивная карцинома: *carcinoma in situ* («плоская опухоль»);

T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T2 – опухоль распространяется на мышцы;

T2a – опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина);

T2b – опухоль распространяется на глубокую мышцу (наружная половина);

T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку;

T3a – микроскопически;

T3b – макроскопически (экстравезикальная опухолевая ткань);

T4 – опухоль распространяется на одну из следующих структур:

T4a – опухоль распространяется на простату, матку или влагалище;

T4b – опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

*Примечание.* Если при гистологическом исследовании не подтверждается инвазия мышцы, то считается, что опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань.

Поверхностные формы рака мочевого пузыря (Ta, T1, Tis) обладают выраженной тенденцией к рецидивированию. Причем, частота рецидивов колеблется от 50 % до 95 %. Группу высокого риска в отношении частоты рецидивов и возможного перехода в инвазивные стадии составляют больные с мультифокальным поражением мочевого пузыря, низкодифференцированными формами (G3), а также больные раком *in situ*.

Так, при низкодифференцированном поверхностном раке мочевого пузыря рецидивы после проведенного лечения возникают у 80 % больных, а почти у половины из них поверхностный рак переходит в инвазивные формы. Рак *in situ* мочевого пузыря прогрессирует в инвазивные формы у 54 % больных [23].

При лечении поверхностного рака мочевого пузыря онкологи придерживаются 3-х принципов:

1. Максимально радикальное удаление всех видимых опухолей в пределах здоровых тканей.
2. Не допустить рецидива опухоли.
3. Избежать прогрессирования процесса.

Для решения первой задачи успешно используется трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР). Однако частота рецидивов в течение 1-го года составляет в среднем 50 % [23]. При выполнении ТУР мочевого пузыря не всегда можно говорить о радикальности и абластичности вмешательства.

Для профилактики рецидивов при определенных показаниях применяется химиотерапия и иммунотерапия [6].

Из наиболее известных препаратов для химиотерапии следует упомянуть тиофосфамид, доксорубин, эпирубин и митомицин С.

Однако, приоритет остается в настоящее время за хирургическими методами лечения, с адъювантной лучевой, химио- или иммунотерапией.

В то же время следует учитывать, что рак мочевого пузыря встречается главным образом среди больных в возрасте 65-75 лет, страдающих от сопутствующих заболеваний, что не позволяет провести радикальное оперативное лечение.

Учитывая этот факт, а также склонность опухолей мочевого пузыря к рецидивированию, ведется постоянный поиск новых методов в лечении данного заболевания. Одним из таких методов стала фотодинамическая терапия [5].

Противопоказаниями для проведения ФДТ являются: сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, кахексия, аллергические заболевания, метастазирование опухоли.

По мнению одного из ведущих специалистов в этой области, Д. М. Ягудаева, фотодинамическая терапия в урологии является современным, эффективным методом лечения у лиц пожилого и старческого возраста с отягощенным соматическим статусом и высоким риском анестезии, с легким течением послеоперационного периода, малым количеством осложнений.

Для визуализации повышенного накопления фотосенсибилизатора в слизистой мочевого пузыря с целью обнаружения микроочагов рака, не выявляемых традиционными методами эндоскопической диагностики, и уточнения границ опухолевого поражения используется локальная флуоресцентная спектроскопия [3, 9, 11, 12, 18, 21].

Двухэтапная методика фотодинамической терапии РМП может использоваться в качестве самостоятельного метода для лечения поверхностного РМП и в качестве неоадьювантной терапии при инвазивном раке мочевого пузыря с последующей ТУР мочевого пузыря [19].

Д. М. Ягудаевым, А. Е. Сорокатым и А. В. Гейницем запатентован способ фотодинамической терапии рака мочевого пузыря. Суть метода заключается том, что после внутривенного введения фотосенсибилизатора Хлорина Е6 из расчета 0,8-1,0 мг/кг сначала локально облучают опухоль мочевого пузыря лазером с длиной волны 662 нм и выходной мощностью 0,5-2,0 Вт со световой энергией 300-600 Дж/см<sup>2</sup> в течение 10-30 мин.

Затем в мочевой пузырь вводят силиконовый баллон с размещенным в нем фиброоптическим волокном с цилиндрическим диффузором. Баллон заполняют дистиллированной водой и продолжают лазерное облучение всей слизистой мочевого пузыря световой энергией 30-40 Дж/см<sup>2</sup> в течение 40-60 мин.

Способ позволяет снизить частоту рецидивов и побочных реакций [7].

По данным тех же авторов проведение неоадьювантной фотодинамической терапии при инвазивном РМП в стадии (T2N0M0) перед выполнением ТУР мочевого пузыря, позволяет сократить количество осложнений и рецидивов на 12,5 %.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, составила 75 % [5, 9, 10, 13-17, 25, 26].

#### *Фотодинамическая терапия рака простаты.*

Не менее значимой проблемой урологии является лечение аденомы предстательной железы (АПЖ).

Основными направлениями в лечении АПЖ являются стратегия «осторожного выжидания», медикаментозная терапия, хирургическое лечение, а также малоинвазивные методы лечения. Однако, единственным радикальным средством устранения инфравезикальной обструкции было и остается оперативное лечение. Общепринятым методом является трансуретральная резекция (ТУР) простаты.

При изучении ближайших и отдаленных результатов ТУР предстательной железы было установлено, что у 1-18 % пациентов хирургическое лечение сопровождается развитием подчас весьма серьезных осложнений.

Это интра- и послеоперационные кровотечения, водная интоксикация организма («ТУР-синдром»), склероз шейки мочевого пузыря, недержание мочи, стриктуры уретры, ретроградная

эякуляция и др. [7].

В связи с этим постоянно ведется поиск новых методов лечения АПЖ, способных снизить риск возникновения интра- и послеоперационных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с отягощенным анамнезом.

Перспективным, но недостаточно изученным направлением в диагностике и лечении опухолей нижних мочевыводящих путей является фотодинамическая терапия.

Однако, в литературе имеются единичные сообщения о возможности применения ФДТ при аденоме предстательной железы. Эффективно это обусловлено отсутствием информации о накоплении фотосенсибилизаторов в предстательной железе, отсутствием четких дозиметрических протоколов, а также со сложностями, связанными с доставкой лазерной энергии к простате.

Б. Я. Алексеев и соавт. (2011) проводили ФДТ 18 больным раком предстательной железы с применением фотосенсибилизаторов фотосенса и радахлорина [1]. Фотосенсибилизатор вводили за 2-4 часа до сеанса ФДТ.

Под ультразвуковым контролем устанавливали 4-7 игл в предстательную железу, число участков облучения было от 4 до 15.

Иглы и оптические волокна перемещали одновременно, чтобы задействовать весь объем предстательной железы.

При ФДТ использовалось излучение с длиной волны 662 нм. Среднее время операции составляло 27 минут. Показаниями к ФДТ рака предстательной железы считали локализованную форму заболевания с низким риском прогрессирования.

Д. М Ягудаевым разработана методика трансуретральной ФДТ аденомы предстательной железы с использованием 3-ходового силиконового катетера с двумя баллонами. Объем предстательной железы, подвергаемый фотодинамическому воздействию не должен превышать 80 см<sup>3</sup> [2, 9, 10, 12, 21, 23].

Для проведения ФДТ пациентам с аденомой простаты необходимы стандартный цистоскоп, лазерный аппарат с выходной мощностью от 0,1 до 2 Вт и длиной волны 662 нм, работающий в непрерывном и импульсном режиме, интегральный измеритель мощности ИИП-1, световое волокно с цилиндрическим диффузором (длина диффузора 2 см), специальный катетер с двумя силиконовыми баллонами.

Предлагаемая технология осуществляется путем фотодинамического воздействия на ткань предстательной железы диодным лазером с выходной мощностью от 0,5 до 2 Вт и длиной волны 662 нм, удельной мощностью 200 МВт/см<sup>2</sup> и удельной дозой световой энергии 150-250 Дж/см<sup>2</sup> в течение 12,5-21 мин через 2 часа



.....

после введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда (Радахлорин®, Фотодитазин), вводимого внутривенно из расчета 1 мг/кг за 2-3 часа до сеанса ФДТ.

Манипуляция производится в эндоскопическом кабинете. После местной анестезии (введения эндоуретрального геля) в мочевой пузырь вводится катетер с двумя силиконовыми баллонами.

Первый шарообразный баллон объемом 510 мл заполняется жидкостью и подтягивается к шейке мочевого пузыря, второй цилиндрический баллон объемом 2,5 мл с размещенным в нем фиброоптическим волокном с цилиндрическим диффузором заполняется дистиллированной водой и располагается в простатическом отделе уретры.

После этого проводится фотодинамическое воздействие на предстательную железу. Для проведения ФДТ при АПЖ наиболее целесообразно использовать удельную дозу световой энергии, равную 150 Дж/см<sup>2</sup> при плотности световой энергии, равной 0,2 Вт/см<sup>2</sup>.

По данным автора сроки восстановления самостоятельного мочеиспускания после ФДТ – в среднем 0,7 сут, а после ТУР – 3,9 сут. Общая эффективность после ФДТ составила 96 %.

ФДТ является методом выбора при АПЖ для пациентов преклонного возраста, с объемом простаты до 80 см<sup>3</sup>, наличием выраженных сопутствующих заболеваний, ранее перенесших операции на мочевом пузыре, передней брюшной стенке, кишечнике и др., отсутствием эффекта от медикаментозного лечения, нарушением свертывающей системы крови, пациентов сексуально активного возраста, заинтересованных в сохранении эякуляции.

Противопоказания для проведения ФДТ аналогичны противопоказаниям к любому виду эндоскопического лечения.

Использование ФДТ аденомы предстательной железы по разработанной методике позволяет снизить не только ирритативную, но и обструктивную симптоматику, улучшить качество жизни пациентов. Эффективность ФДТ при аденоме предстательной железы сопоставима с результатами стандартной ТУР.

В последнее время, на клинические испытания поступили фотосенсибилизирующие агенты новой генерации, являющиеся дериватами бактериохлорофилла.

Ведущий из них, получивший название «Tookad» [7].

Препарат обладает рядом принципиальных преимуществ. Он абсорбирует свет в красном спектральном диапазоне с пиком максимального поглощения 760 нм.

Данный фотосенсибилизатор характеризуется глубоким проникновением в ткани и даже при низкой энергии может вызывать сенсibilизацию значительных по объему опухолей.

Новый препарат быстро высвобождается из плазмы крови и не накапливается в различных органах и тканях, например, коже, что значительно снижает риск развития фототоксических реакций.

Фармакокинетические свойства Tookad позволяют полностью провести сеанс лечения в течение 1 часа после внутривенного его введения.

Облучение опухоли лазером через введенные трансперинеально в ткань предстательной железы оптоволоконные световоды длится минуты.

Планирование сеанса ФДТ осуществляется с помощью специальной компьютерной системы, позволяющей на основе трехмерного моделирования оптимально разместить в ткани предстательной железы световоды, в зависимости от объема и конфигурации органа.

Исследование NCT01310894 было проведено в 47 медицинских центрах, расположенных в Бельгии, Финляндии, Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции, Швейцарии и Великобритании.

В это исследование с 8 марта 2011 года по 30 апреля 2013 года было включено 413 пациентов. 206 человек попали в группу Tookad™ Soluble, а другие 207 – в группу контроля.

Медиана наблюдения за пациентами составила 24 месяца.

В результате к этому сроку прогрессирование заболевания в контрольной группе отмечено у 58 % пациентов, в группе после ФДТ с препаратом Tookad™ Soluble – только в 28 % случаев.

### Литература к разделу 5.3.5.

1. *Алексеев Б. Я.* Новые малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2-3. – С. 57-61.

2. *Булгакова Н. Н., Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В., Маркова М. В.* Изучение накопления фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в гиперплазированной ткани предстательной железы человека // Физическая медицина. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 15-21.

3. *Булгакова Н. Н., Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В.* Изучение накопления фотосенсибилизатора фотодитазин в опухолях мочевого пузыря // Российский биотерапевтический журнал. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». – Москва. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 12.

4. Гейниц А. В., Сорокатый А. Е., Ягудаев Д. М., Трухманов Р. С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11, вып. 3. – С. 42-46.
5. Гейниц А. В., Мартов А. Г., Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е. Фотодинамическая терапия опухолей мочевого пузыря: пособие для врачей. – М. – 2004. – С. 9.
6. Корякин О. Б. Химиолучевое лечение рака мочевого пузыря // Пленум Всероссийского общества урологов. – Кемерово. – 1995. – С. 223-224.
7. Лопаткин Н. А., Сивков А. В., Камалов А. А. и соавт. Трансуретральная резекция предстательной железы и лечебная тактика ведения больных с верифицированным и неверифицированным раком простаты // Материалы Пленума Правления российского общества урологов. – М. – 1999. – С. 231-232.
8. Пат. 2290230 С1 Российская Федерация, (51) МКПА 61 N 5/067 (2006.01). Способ фотодинамической терапии поверхностного рака мочевого пузыря; Москва. Государственный научный центр лазерной медицины – 2005122315/14; заявл. 14.07.2005 опубл. 27.12.2006, Бюл. 36. (Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В.)
9. Сорокатый А. Е., Ягудаев Д. М., Маркова М. В. Первые результаты фотодинамической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» // Лазерная медицина. Материалы научно-практической конференции «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». – Москва. – 2006. – С. 157.
10. Сорокатый А. Е., Ягудаев Д. М., Маркова М. В. Фотодинамическая терапия в урологии // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, вып. 3. – С. 58-61.
11. Ягудаев Д. М. и др. Первые результаты применения фотодинамической терапии при раке мочевого пузыря // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 153.
12. Ягудаев Д. М., Булгакова Н. Н., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В., Маркова М. В. Флуоресцентное детектирование фотосенсибилизатора фотодитазина в аденоме предстательной железы человека // Урология. – 2006. – № 2. – С. 20-23.
13. Ягудаев Д. М., Булгакова Н. Н., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11, вып. 2. – С. 39-43.
14. Ягудаев Д. М., Гейниц А. В., Мартов А. Г., Сорокатый А. Е. Первые результаты применения фотодинамической терапии при раке мочевого пузыря // Лазерная медицина. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии

в медицинской науке и практическом здравоохранении». – М. – 2004. – Т. 8, вып. 3. – С. 153.

15. Ягудаев Д. М., Мартов А. Г., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В. Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с использованием фотосенсибилизатора из группы хлоринов // Урология. – 2006. – № 3. – С. 24-27.

16. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е. Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря // Лазерная медицина. Материалы научно-практической конференции «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». – М. – 2006. – С. 83.

17. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В. Метод фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря у больных среднего и пожилого возраста // Российское авторское общество, свидетельство о депонировании и регистрации объекта интеллектуальной собственности – рукопись научной работы № 8743 от 04 июля 2005 г. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е. Метод фотодинамической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Российское авторское общество, свидетельство о депонировании и регистрации объекта интеллектуальной собственности – рукопись научной работы № 9754 от 09 марта 2006 г.

18. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В. Фотодинамическая терапия опухолей мочевого пузыря у больных среднего и пожилого возраста // Физическая медицина. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 38-40.

19. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В., Трухманов Р. С. Современный взгляд на механизм фотодинамической терапии. Фотосенсибилизаторы и их биодоступность // Урология. – 2006. – № 5 – С. 94-98.

20. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В. Комбинированная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря // Российский биотерапевтический журнал. Материалы Всероссийской научно – практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». – М. –2006. –Т. 5, № 1. – С. 33.

21. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Мартов А. Г., Гейниц А. В., Маркова М. В. Фотодинамическая терапия аденомы предстательной железы // Урология. – 2007. – № 4. – С. 34-37.

22. Ягудаев Д. М., Булгакова Н. Н., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В., Мартов А. Г. Флуоресцентное детектирование фотосенсибилизатора Фотодитазин в опухолях мочевого пузыря // Урология. – 2007. –№ 2. – С. 53-58.

23. Ягудаев Д. М., Сорокатый А. Е., Гейниц А. В., Маркова М. В. Фотодинамическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы с фотосенсибилизатором фотодитазином // Российский биотерапевтический журнал. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». – Москва. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 27-28.

24. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 136, Suppl. 5. – P. 359-386.

25. Lamm D. L. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer // Urol. Clin. N. Amer. – 1992. – Vol. 19. – P. 573-580.

26. Manyak M. J., Ogan K. Photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer: long-term clinical outcomes of single treatment using intravesical diffusion medium // J. Endourol. – 2003. – Vol. 17, Suppl. 8. – P. 633-639.

27. Trachtenberg J., Bogaards A., Weeesink R. A. et al. Vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide photosensitized for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response // The Journal of Urology. – 2007. – Vol. 178, Suppl. 5. – P. 1974-1979.

### **5.3.6. Фотодинамическая терапия при раке легкого**

Для всех групп больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) ФДТ обладает рядом особенностей по сравнению с другими методами лечения. Она имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с хирургией, дистанционной лучевой терапией, эндобронхиальной брахитерапией и цитостатической химиотерапией [3, 5-10, 15-17, 21].

Процедура хорошо переносится больными, и в настоящее время лечение чаще всего проводится в амбулаторных условиях. В случае неполного ответа или рецидива заболевания пациентам могут быть проведены лечебные процедуры повторно [21, 23, 26-29, 32, 33, 35, 37-39, 41, 43-55, 57-59, 61-63].

ФДТ не предполагает отказ от последующего назначения других традиционных методов лечения [10, 15, 17, 22, 25, 26, 28, 30, 32, 36, 37, 40, 46, 50, 52, 59-61, 63]. Для ФДТ не свойственны ограничения, как это наблюдается при развитии резистентности к химиотерапии, лучевой или таргетной терапии.

Стоит отметить, что, несмотря на многочисленные преимущества отечественных фотосенсибилизаторов, лимитирующим фактором применения фотосенса может стать характерная для него длительная кожная фототоксичность.

Одним из немногих противопоказаний к проведению ФДТ является центральное расположение опухоли с вращением в легочную артерию и высокий риск кровотечения [22, 25, 35, 37, 44, 46, 49, 58, 59].

В ходе изучения и развития метода сформировалась группа основных показаний к его применению в торакальной онкологии:

- ранние формы центрального рака легкого у функционально неоперабельных больных;
- билатеральное поражение трахеобронхиального дерева;
- симптоматическая терапия при распространенных формах с внутриbronхиальным опухолевым поражением;
- паллиативная помощь при прогрессировании заболевания;
- лечение опухолевых плевритов;
- использование ФДТ в качестве компонента комплексного лечения.

В весьма полном и интересном обзоре Ю. А. Рагулина и В. Н. Галкина с соавт. приведена сводная таблица метаанализа эффективности ФДТ при раке бронха (табл. 2).

Таблица 2

### Непосредственные и отдаленные результаты ФДТ ранних форм центрального рака легкого

| Автор, год          | Количество больных / опухолей | Полная регрессия опухоли |      | Отдаленные результаты<br>Выживаемость   |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------|------|---|
|                     |                               | п                        | %    |   |
| Ono, 1992 [3]       | 36/39                         | 12/39                    | 30,8 | 1 год – 91,7 %<br>2 года – 80,6 %<br>3 года – 74,5 %<br>4 года – 57,9 %<br>5 лет – 43,4 %<br>Медиана – 65 мес |
| Cortese, 1997       | 21/23                         | 16/23                    | 69,6 | 5 лет – 72 %<br>Диапазон – 24 - 116 мес   |
| Kato, 1997          | 95/116                        | 77/95                    | 81,1 | 5 лет – 68,4 %  |
| Lam, 1998           | 102/102                       | -                        | 79,0 | Медиана – 3,5 года  |
| Patelli, 1999       | 23/26                         | 16/26                    | 61,5 | Диапазон – 3 - 120 мес  |
| Соколов В. В., 2010 | 46/71                         | 62                       | 89,6 | 5 лет – 50 %<br>Медиана – 5,5 лет   |
| Ali A.H., 2011      | 16                            | 30/32                    | 88,0 | У 29 % больных с полной регрессией – рецидивы   |
| Endo C., 2010       | 48                            | -                        | 94,0 | 5 лет – 81 %; 10 лет – 71 %   |

### *Неoadъювантная ФДТ.*

В различных исследованиях показано, что ФДТ способна повысить эффективность хирургического вмешательства, позволяет выполнить операцию у больных с первично неоперабельным НМРЛ и может использоваться как способ уменьшения объема резецируемых тканей: выполнить лобэктомия у больных, изначально являвшихся кандидатами для пневмонэктомии [40, 50].

В университетской клинике Токио у пациентов с различными стадиями НМРЛ, получивших предоперационную ФДТ для уменьшения объема резекции или перевода опухоли в операбельное состояние, цель была достигнута в 85 % случаев.

Исследование показало, что неoadъювантная ФДТ совместно с химиотерапией является эффективным и безопасным методом, позволяющим увеличить число больных, которым может быть выполнено хирургическое лечение, и улучшить полноту резекции при НМРЛ III стадии [22].

Современные эндоскопические методики с использованием цифровых видеокамер высокого разрешения обеспечивают получение более информативных и достоверных изображений, а также позволяют проводить манипуляции в более комфортных условиях для пациента и врача.

Лучшая визуализация и контроль истинных границ опухоли создают условия для оптимального позиционирования световода в просвете бронхов с подведением максимума световой энергии к облучаемой опухоли.

Новые методы визуализации, в том числе флуоресцентные, обеспечивают более четкую доставку лазерного излучения к трахеобронхиальным опухолям и улучшение контроля после терапевтических процедур [2, 8, 16, 17].

Другим важнейшим фактором совершенствования ФДТ является внедрение новых фотосенсибилизаторов, обладающих сдвинутым в длинноволновую часть красного или ближнюю инфракрасную область спектра с высокой амфифильностью.

### *Роль неотложной ФДТ при лечении местно-распространенного трахеобронхиального рака.*

В специализированном стационаре нередко возникает необходимость экстренного восстановления просвета воздухоносных путей и поддержание его неизменности в течение длительного времени с помощью эндоскопических хирургических вмешательств [3, 5, 8, 9].

С этой целью в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведен многофакторный анализ эффективности у больных местнораспространённым и метастатическим НМРЛ эндотрахеобронхиальных операций (ЭТБО) в комбинации с ФДТ и различными вариантами лучевой терапии – дистанционной (ДЛТ), брахитерапией (БТ) и сочетанной (СЛТ), а также современных схем химиотерапии (ХТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) [3].

При НМРЛ ЭТБО выполняется в условиях ригидной бронхоскопии и общей анестезии с применением высокочастотной и комбинированной ИВЛ с помощью аргоноплазменной электрокоагуляции. Затем проводится ФДТ (Радахлорин® ООО «Рада-Фарма», Москва или Фотодитазин). Спустя 1-3 недели после реканализации в качестве 2 этапа проводится дополнительное лечение – химиотерапия, лучевое лечение и химиолучевая терапия.

При НМРЛ эндоскопическое лечение позволяет в 30 % случаев добиться полного и в 70 % частичного восстановления просвета дыхательных путей.

Полное устранение дыхательной недостаточности достигнуто у 24 % больных, перевод её в скрытую форму в 54 %, а в компенсированную – в 22 % случаев.

В целом, частота объективного ответа после проведения различных методов дополнительного специального лечения достигла 61 %, стабилизация процесса отмечена в 32 % случаев, а прогрессирование процесса – лишь у 7 % больных. Дополнение ЭТБО и ФДТ химиолучевым лечением при IIIA стадии рака бронха позволило добиться увеличения медианы выживаемости до 15 мес., при IIIB – до 11 мес. ( $p < 0,001$ ).

#### *Фотодинамическая терапия в комбинированном плевродезе при злокачественных плевритах.*

Для реализации наиболее эффективной и максимальной циторедукции при лечении злокачественных новообразований различных локализаций и стадий кроме традиционной ФДТ широко используется интраоперационная фотодинамическая терапия [4, 13, 14, 24].

Нередко тяжесть состояния онкологических больных и, соответственно, низкое качество их жизни обусловлены наличием у них экссудативного плеврита [31, 42, 56].

Перед клиницистом встаёт вопрос о необходимости его устранения для увеличения дыхательной поверхности легочной ткани, ликвидации компрессии лёгкого и органов средостения, купирования явлений обтурационной пневмонии, и кроме этого, для создания условий и возможности проведения или продолжения



.....

специфического противоопухолевого лечения [1, 4, 5, 11, 12, 31, 34, 42].

К настоящему времени комбинированный плевродез, включающий интраоперационную ФДТ, стал стандартной медицинской технологией.

При комбинированном лечении метастатических плевритов у всех больных отмечалось полное купирование болевого синдрома и уменьшение опухолевой интоксикации. Облитерация плевральной полости после комбинированного плевродеза препятствовала коллабированию легкого или его долей.

У 99 % больных, подвергшихся плевродезу, отмечено быстрое уменьшение, а затем и стойкое прекращение экссудации в полость плевры, улучшение функции внешнего дыхания, показателей газового состава крови, повышение индекса Карновского с 60 до 70 % в течение 6 месяцев. Необходимости в проведении повторных хирургических вмешательств и плевральных пункций не возникало.

Улучшение состояния позволило продолжить у ряда больных химиолучевое лечение основного заболевания.

При сравнении эффективности различных методов плевродеза отмечено, что комбинированный метод с использованием аргоноплазменной коагуляции и ФДТ на 25 % эффективнее, чем традиционный тальковый плевродез.

Полная клиническая ремиссия у этого, неблагоприятного в прогностическом отношении контингента больных, составила 11 месяцев (от 6 до 29 месяцев). Частичная клиническая ремиссия равнялась 5 месяцам (от 3 до 10 месяцев).

#### *фотодинамическая терапия в хирургическом лечении мезотелиомы плевры.*

Несмотря на то, что за последние два десятилетия достигнуты определенные успехи в лечении мезотелиомы, прогресс в решении этой проблемы только наметился. Так, хирургическое лечение в объеме плеврэктомии или плевропневмонэктомии проводится редко лишь у 7-10 % больных.

После плевропневмонэктомий ранняя послеоперационная летальность достигает 14-15 %, значительно превышая (минимальную) летальность после плеврэктомий.

Сравнительные показатели продолжительности жизни после этих операций практически не отличаются: медиана выживаемости соответствует 9-21 мес., 2-летняя выживаемость составляет 11-45 %.

Надежду на улучшение отдаленных результатов хирургического лечения (прежде всего, плевропневмонэктомий) связывают с проведением адьювантной химиотерапии. Однако, несмотря на совершенствование сопроводительной терапии, обеспечивающей удовлетворительную переносимость химиопрепаратов, эффективность современных схем полихимиотерапии при мезотелиоме плевры редко превышает 20 %.

Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова по комбинированному лечению с применением ФДТ насчитывает 13 больных с мезотелиомой плевры, которым в качестве первого этапа лечения выполнены плевропневмонэктомии (12) или плеврэктомии (2); вторым этапом проводилась интраоперационная ФДТ препаратом Фотодитазин; и на третьем этапе осуществлялась внутривидеальная гипертермическая химиотерапия цисплатином.

Все больные благополучно перенесли ранний послеоперационный период.

Отдаленные результаты лечения приведены в таблице 3.

Таблица 3

### Отдаленные результаты комбинированного лечения мезотелиомы плевры

| Срок наблюдения в мес. | Распределение больных в зависимости от схемы комбинированного лечения при мезотелиоме плевры |  |
|------------------------|--|--|
|                        | Панплевропневмонэктомия + ФДТ + химиоперфузия плевральной полости                            | Тотальная плеврэктомия + ФДТ + химиоперфузия плевральной полости |
| 6                      | 1 – без рецидива   | 1 прогресс. ex. letalis  |
| 12                     | 1 – без рецидива<br>1 – прогресс<br>1 – прогресс   |  |
| 18                     | 1 – прогресс. ex. letalis  |  |
| 24                     | 1 – без рецидива   |  |
| 36                     |  |  |
| 42                     | 1 – без рецидива   | 1 – без рецидива   |
| Всего                  | 7  | 2  |

Из 13 больных, подвергшихся комбинированному лечению с включением в алгоритм ФДТ, отдаленные результаты прослежены у 9 пациентов. Погибли в сроки от 6 до 18 месяцев двое; живы без признаков рецидива и метастазов пять пациентов, причем, трое из них более двух лет, двое – более 3,5 лет.

## Литература к разделу 5.3.6

1. *Акопов А. А., Кондратьев В. Б.* Внутриполостное применение блеомицетина при опухолевых плевритах // *Материалы 3-й Российской онкологической конференции.* – СПб., 1999. – С.137-138.
2. *Аминов С. А., Гельфонд М. Л.* Изучение накопления фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в новообразованиях легких // *Вопросы онкологии.* – 2010. – Т. 56. – № 1. – С. 88-90.
3. *Арсеньев А. И., Гельфонд М. Л., Барчук А. С., Левченко Е. В., Канаев С. В., Барчук А. А., Шулепов А. В., Веденин Я. О., Нефедов А. О.* Проведение эндотрахеобронхиальных операций в комбинации с сочетанной химиолучевой терапией и фотодинамической терапией в комплексном лечении злокачественных опухолей центральных бронхов и трахеи // *Сибирский онкологический журнал.* – 2010. – №2. – С. 7-8.
4. *Арсеньев А. И., Гельфонд М. Л., Клименко В. Н.* и др. Интраоперационная ФДТ в комбинированном лечении первичных и вторичных поражений плевры // *Российский биотерапевтический журнал* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 12-16.
5. *Барчук А. С., Гельфонд М. Л., Арсеньев А. И.* и др. Современные возможности паллиативного лечения рака легкого // *Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным / под ред. Г. А. Новикова, Чиссова, 2000.*
6. *Бурмистрова Н. В., Каплан М. А., Бродский Р. А., Мардынская В. П.* Сравнительная оценка эффективности фотосенсибилизаторов («Фотогем», «Фотосенс», «Фотодитазин») для фотодинамической терапии в экспериментальных условиях // *Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты».* – М., 2005.
7. *Гейниц А. В., Станадко Е. Ф.* Возможности ФДТ с фотодитазином в онкологии // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 31-32.
8. *Гельфонд М. Л., Арсеньев А. И., Левченко Е. В.* и др. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований: настоящее и будущее // *Лазерная медицина.* – 2012. – Т. 16, вып. 2. – С. 25-30.
9. *Гельфонд М. Л., Барчук А. С., Васильев Д. В., Стуков А. Н.* Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 67-71.
10. *Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е.* Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения

немелкоклеточного рака легкого // Новое в терапии рака легкого. – М., 2003.

11. *Кашикова Х. Ш.* Лекарственная терапия опухолевых плевритов: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 22 с.

12. *Киселевский М. В., Волков С. М., Демидов Л. В., Титов К. С.* Опухолевые плевриты // Медицинская кафедра. – 2005. – № 5. – С. 49-53.

13. *Новиков Г. А., Осипова Н. А., Старинский В. В.* и др. Перспективы развития и совершенствования паллиативной помощи онкологическим больным в России // Российский медицинский журнал. – 1995. – № 1. – С. 13-17.

14. Патент РФ на изобретение № 2376033 «Способ иммунотерапии костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированными фотомодифицированными опухолевыми клетками *in vivo*, больных диссеминированными солидными опухолями» от 17.04.2008.

15. *Рагулин Ю. А.* Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда в комбинированном лечении центрального рака легкого: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 2007. – 18 с.

16. *Соколов В. В., Телегина Л. В., Гладышев А. А., Соколов С. А.* Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – Т. 2, № 4. – С. 4-10.

17. *Соколов В. В., Телегина Л. В., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В., Осипова Н. А., Бойко А. В., Франк Г. А., Белоус Т. А.* Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 4-9.

18. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 с.

19. *Чиссов В. И., Дарьялова С. Л.* Клинические рекомендации. Онкология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 193-230.

20. *Чиссов В. И., Соколов В. В., Филоненко Е. В.* и др. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 4-12.

21. *Яицкий Н. А., Молодцова В. П., Орлов С. В., Стельмах Л. В., Герасин В. А., Деревянко А. В., Бутенко А. Б., Уртенова М. А., Герасин А. В.* Фотодинамическая терапия в лечении рака легкого //

- Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 5. – С. 31-34.
22. *Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistyakov I.* Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non small cell lung cancer // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 259-264.
23. *Ali A. H., Takizawa H., Kondo K., Nakagawa Y., Toba H., Khasag N., Kenzaki K., Sakiyama S., Mohammadien H. A., Mokhtar E. A., Tangoku A.* Follow-up using fluorescence bronchoscopy for the patients with photodynamic therapy treated early lung cancer // *J. Med. Invest.* – 2011. – Vol. 58 (1-2). – P. 46-55.
24. *Belani C. P., Einardson T. R., Arikian S. R.* et al. Cost effectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion // *J. Oncol. Management.* – 1995. – Vol. 1 (2). – P. 24.
25. *Candido P., Gaion F., Palazzolo G., Nettis G.* et. al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (28). – P. 6865-6872.
26. *Cardona A. F., Reveiz L., Ospina E. G., Ospina V., Yepes A.* Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 2.
27. *Cortese D. A., Edell E. S., Kinsey J. H.* Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // *Mayo Clin. Proc.* – 1999. – Vol. 72 (7). – P. 595-602.
28. *Diaz-Jiménez J. P., Martínez-Ballarín J. E., Llunell A., Farrero E., Rodríguez A., Castro M. J.* Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd: YAG-laser resection in NSCLC with airway obstruction // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14 (4). – P. 800-805.
29. *Endo C., Miyamoto A., Sakurada A., Aikawa H., Sagawa M., Sato M., Saito Y., Kondo T.* Results of long-term follow-up of photodynamic therapy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma // *Chest.* – 2009. – Vol. 136 (2). – P. 369-375.
30. *Freitag L., Ernst A., Thomas M., Prenzel R., Wahlers B., Macha H. N.* Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59 (9). – P. 790-793.
31. *Friedberg J. S., Mick R.* et al. Phase II trial of pleural photodynamic therapy and surgery for patients with non-small-cell lung cancer with pleural spread // *Journal of Clinical Oncology.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2192-2201.

32. *Furukawa K., Okunaka T., Yamamoto H., Tsuchida T., Usuda J., Kumasaka H., Ishida J., Konaka C., Kato H.* Effectiveness of photodynamic therapy and Nd: YAG-laser treatment for obstructed tracheobronchial malignancies // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1999/ – Vol. 5 (3). – P. 161-166.

33. *Furuse K., Fukuoka M., Kato H.* et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy for centrally located early stage lung cancer The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1852-1857.

34. *Hausher F. H., Yarbo J. W.* Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion // *Cancer Met. Rev.* – 1987. – Vol. 6 (1). – P. 24-30.

35. *Hopwood P., Stephens R. J.* Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71 (3). – P. 633-636.

36. *Imamura S., Kusunoki Y., Takifuji N., Kudo S., Matsui K., Masuda N., Takada M., Negoro S., Ryu S., Fukuoka M.* Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73 (6). – P. 1608-1614.

37. *Jones B. U., Helmy M., Brenner M., Serna D. L., Williams J., Chen J. C., Milliken J. C.* Photodynamic therapy for patients with advanced non-small-cell carcinoma of the lung // *Clin. Lung. Cancer.* – 2001. – Vol. 3 (1). – P. 37-41.

38. *Karanov S., Kostadinov D., Shopova M., Kurtev P.* Photodynamic therapy in lung and gastrointestinal cancers // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – Vol. 6 (1-2). – P. 175-181.

39. *Kato H.* Photodynamic Therapy for Lung Cancer: A Review of 19 Years Experience // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1998. – Vol. 42 (2). – P. 96-99.

40. *Konaka C., Usuda J., Kato H.* Preoperative photodynamic therapy for lung cancer // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* – 2000. – Vol. 101 (7). – P. 486-489.

41. *Lam S., Haussinger K., Leroy M., Sutedja T., Huber R. M.* Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin®, a treatment with curative potential for early-stage superficial lung cancer [abstract] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 1781.

42. *Leff A., Hopewell P. C., Costello J.* Pleural effusion from malignancy // *Ann. Int. Med.* – 1978. – Vol. 88. – P. 532-537.

43. *Li J. H., Guo Z. H., Jin M. L., Zhao F. Y., Cai W. M., Gao M. L., Shu M. Y., Zou J.* Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours: an analysis of 540 cases // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – Vol. 6 (1-2). – P. 149-155.

44. *LoCicero J., Metzdorff M., Almgren C.* Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small-cell lung cancer // *Chest.* – 1990. – Vol. 98 (1). – P. 97-100.
45. *Lutz S., Norrell R., Bertucio C., Kachnic L., Johnson C., Arthur D., Schwarz M., Palardy G.* Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital // *J. Palliat. Med.* – 2001. – Vol. 4 (2). – P. 157-165.
46. *Maione P., Perrone F., Gallo C., Manzione L. et al.* Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (28). – P. 6865-6872.
47. *Minnich D. J., Bryant A. S., Dooley A., Cerfolio R. J.* Photodynamic laser therapy for lesions in the airway // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89 (6). – P. 1744-1748.
48. *Moghissi K., Dixon K., Stringer M., Freeman T., Thorpe A., Brown S.* The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 15 (1). – P. 1-6.
49. *Movsas B., Moughan J., Sarna L., Langer C., Werner-Wasik M., Nicolaou N., Bruner D. W.* Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of RTOG 9801 // *Journal of Clinical Oncology.* – 2009. – Vol. 27 (34). – P. 5816-5822.
50. *Okunaka T., Hiyoshi T., Furukawa K., Yamamoto H., Tsuchida T., Usuda J., Kumasaka H., Ishida J., Konaka C., Kato H.* Lung cancers treated with photodynamic therapy and surgery // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1999. – Vol. 5 (3). – P. 155-160.
51. *Okunaka T., Kato H., Tsutsui H., Ishizumi T., Ichinose S., Kuroiwa Y.* Photodynamic therapy for peripheral lung cancer // *Lung Cancer.* – 2004. – Vol. 43 (1). – P. 77-82.
52. *Ono R., Egawa S., Ikeda S.* Combined treatment of endoscopic laser irradiation and radiotherapy in lung cancer // *Gan to Kagaku Ryoho.* – 1989. – Vol. 16 (4). – P. 1418-1424.
53. *Ono R., Ikeda S., Suemasu K.* Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree // *Cancer.* – 1992. – Vol. 69 (7). – P. 1696-1701.
54. *Patelli M., Lazzari Agli L., Poletti V., Falcone F.* Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 1999. – Vol. 54 (4). – P. 315-318.

55. *Ross P., Grecula J., Bekaii-Saab T., Villalona-Calero M., Otterson G., Magro C.* Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38 (10). – P. 881-889.

56. *Sahn SA.* Malignant pleural effusion // *Clin. Chest. Med.* – 1985. – Vol. 6. – P. 113-125.

57. *Stephens K. E., Wood D. E.* Bronchoscopic management of central airway obstruction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 119 (2). – P. 289-296.

58. *Stranadko E. F., Skobelkin O. K., Vorozhtsov G. N.* et al. Photodynamic therapy of cancer: five-year clinical experience // *Proc. Soc. Photo-opt. Instrum. eng.* – 1997. – Vol. 3191. – P. 253-262.

59. *Sutedja T., Baas P., Stewart F., van Zandwijk N.* A pilot study of photodynamic therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 28A (8-9). – P. 1370-1373.

60. *Taber S. W., Buschemeyer W. C., Fingar V. H., Wieman T. J.* The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation // *Surgery.* – 1999. – Vol. 126 (4). – P. 730-733.

61. *Tomaselli F., Maier A., Sankin O., Anegg U., Stranzl U., Pinter H., Kapp K., Smolle-Juttner F. M.* Acute effects of combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in lung cancer—a clinical pilot study // *Lasers Surg. Med.* – 2001. – Vol. 28 (5). – P. 399-403.

62. *Usuda J., Kato H., Okunaka T.* et al. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2001. – Vol. 5. – P. 489-493.

63. *Weinberg B. D., Allison R. R., Sibata C., Parent T., Downie G.* Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 50-58.

### **5.3.7. Фотодинамическая терапия при раке ЛОР-органов**

Заболеваемость злокачественными новообразованиями ЛОР-органов в России в 2009 году составила 8,5 на 100000 населения [17] Специализированная медицинская помощь в 60-70 % случаев лишь в III-IV стадиях рака ЛОР-органов [8].

Перспективным является применение ФДТ с производными гематопорфирина больным ранними стадиями рака гортани, при котором излечение достигается в 62-91 % случаев [20, 21, 22] Однако, данный опыт принадлежит в основном зарубежным иссле-



дователям. Отечественных научных работ, посвященных этой проблеме, немного [1, 5-7, 9-13].

*Показания к применению ФДТ в оториноларингологии:*

- Базальноклеточный, плоскоклеточный, метатипический рак кожи (T1-3N0M0) с локализацией на крыльях и скате носа, в области носогубных складок, ушных раковин, наружного слухового прохода, на верхней и нижней губах.
- Плоскоклеточный рак орофарингеальной области (T1-3N0M0).
- Плоскоклеточный рак гортани (T1-3N0M0) и папилломатоз гортани.
- Множественность очагов поражения кожи и слизистой оболочки.
- Обширное поражение кожи.
- Рецидивные и остаточные опухоли, резистентные к традиционным методам лечения.
- Высокий риск осложнений после хирургического и лучевого методов лечения у пожилых и соматически ослабленных больных.
- Отказ больных от традиционных методов лечения.

*Противопоказания к применению ФДТ в оториноларингологии (онкология):*

- Абсолютные противопоказания:  
Декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия.
- Относительные противопоказания:  
Аллергические заболевания, отдаленные и регионарные метастазы.

Для подведения световой энергии применяются моноволоконные световоды с микролинзой на конце или шлифованным торцом, со сферическим и цилиндрическими диффузорами различной длины (от 0,5 до 4 см).

Световод устанавливается на таком расстоянии от поверхности опухоли, чтобы световое пятно захватывало всю опухоль и часть окружающей неизменной кожи или слизистой оболочки (шириной 5 мм). При обширных и неправильной формы опухолях проводится облучение несколькими полями.

В качестве источника света при ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда используют терапевтическую установку на полупроводниковых лазерных диодах с длиной волны 662 нм и выходной мощностью до 3,0 Вт.

### *Методика проведения ФДТ.*

В качестве ФС используются отечественные препараты второго поколения из группы хлоринов: «Радахлорин®» и «Фотодитазин».

Указанные ФС вводятся внутривенно капельно на 250 мл физиологического раствора.

Интервал между окончанием введения ФС и началом лазерного облучения от 2-х до 3 часов. Доза ФС на килограмм массы тела, как правило, составляет 0,8-1,2 мг/кг.

В некоторых случаях при поверхностных поражениях ФС наносится местно в виде геля на слизистую оболочку за 15-20 минут до облучения.

Возможен способ двухфазового введения ФС, при котором половина дозы препарата вводится внутривенно капельно за 3 часа, оставшаяся часть – за 15 минут до лазерного облучения.

Облучение проводится в постоянном режиме, как с цилиндрическим диффузионным наконечником длиной 3 см, так и без наконечника. Выходная мощность варьирует от 0,3 до 2 Вт, но следует помнить, что при использовании цилиндрического диффузора выходная мощность лазера не должна превышать 1,2 Вт.

Суммарная доза света при дистантном облучении без цилиндрического диффузионного наконечника составляет от 150 до 300 Дж/см<sup>2</sup>. С наконечником – от 120 до 380 Дж/см<sup>2</sup>, при интерстициальном лазерном облучении – от 150 до 450 Дж/см<sup>2</sup>. Сеанс проводится либо под внутривенным наркозом, либо под местной аппликационной анестезией Sol. Lidocaini 10 %.

Желательно оперативные вмешательства и ФДТ проводить под контролем операционного микроскопа. В качестве режущего инструмента используется хирургический полупроводниковый лазер с длиной волны 810 или 970 нм и выходной мощностью 7-12 Вт.

Фототоксические реакции и противоопухолевый эффект при локализации очага в гортани и трахее оцениваются при фиброларинготрахеоскопии, в глотке – при фарингоскопии, при объемных образованиях на шее – с помощью УЗИ.

По данным А. И. Слоевой [9] в клинике методом ФДТ пролечено 125 больных первичными и рецидивными опухолями уха, носа, гортани и ряда других локализаций в возрасте от 15 до 88 лет (со сроком наблюдения до 5,5 лет).

Длительность резорбции опухоли после сеанса ФДТ зависит от ряда факторов: прежде всего от размера, глубины инфильтрации и локализации опухоли, а также от плотности световой энергии. При ранних стадиях злокачественных новообразований и ранних рецидивах (размер рецидивной опухоли до 2 см) эффективность

.....

по данным авторов достигает 90-100 %, включая полную резорбцию опухолей у 55-80 % больных.

Разработанные методики фотодинамической терапии с отечественными фотосенсибилизаторами фотогемом, фотосенсом и радахлорином позволяют получить непосредственный объективный противоопухолевый эффект у  $96,3 \pm 4,9$  % больных с удовлетворяющими пациентов косметическими и функциональными результатами: у 100 % больных с опухолями кожи уха и носа (в том числе полную резорбцию опухоли – у 71 % больных), в 89 % случаев – при раке гортани (полную резорбцию – у 39 % больных), и в 100 % – при рецидивирующем респираторном папилломатозе (полную резорбцию – у 77 % больных).

Эффективность фотодинамической терапии при первичных злокачественных опухолях выше, чем при рецидивных. При первичном раке кожи уха и носа полная резорбция составляет 87 % случаев, при рецидивах – 58,6 %, у больных раком гортани – 66,7 % и 33,3 %, соответственно.

Эффективность фотодинамической терапии при раке кожи уха и носа в значительной степени зависит от стадии и в меньшей – от клинической формы роста опухоли. Полная резорбция имеет место у всех больных при соответствии опухоли символу T1, у 92 % – при T2, у 77 % – при T3 и у 50 % – при T4.

При фотодинамической терапии поверхностных форм рака кожи носа и уха достижение полной резорбции возможно во всех случаях, при узловой, инфильтративно-язвенной и смешанной формах – в 75 %, 72,2 % и 65,4 %, соответственно.

Применение фотодинамической терапии при раке гортани с радикальной целью ограничено размером и характером роста опухоли: полная резорбция имеет место при экзофитных новообразованиях размером до 1 см.

Эффект фотодинамической терапии при респираторном папилломатозе зависит от количества папилломатозных разрастаний и количества курсов лечения.

У больных с умеренной и тяжелой формой (по Н. Kashima) необходимо проведение не менее 2 курсов фотодинамической терапии. После лечения склонности к образованию рубцов не выявлено. При фотодинамической терапии с радахлорином у больных тяжелыми формами рецидивирующего респираторного папилломатоза существует тенденция к уменьшению скорости роста папиллом (в среднем на 28 %), причем увеличение дозы радахлорина способствует ослаблению процесса рецидивирования [2, 3, 4].

Объективный противоопухолевый эффект фотодинамической терапии проявляется при следующих морфологических типах

опухолей: базальноклеточный рак кожи, метатипический рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, плоскоклеточный ороговевающий рак, плоскоклеточный неороговевающий рак, недифференцированный рак, веррукозная карцинома, папиллома.

Во всех случаях фотодинамическая терапия с радахлорином приводит к повреждениям (геморрагическому некрозу) паренхимы и стромы опухоли, начальные проявления которых отмечаются уже непосредственно сразу после фотоактивации и достигают своего максимума к 6-7 суткам.

В качестве анестезиологического пособия при проведении фотодинамической терапии трахеотомированным больным с опухолями гортани возможно применение внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких (с подачей газонаркоотической смеси через трахеостому).

У нетрахеотомированных больных без признаков стеноза и со стенозом дыхательных путей 1 степени оптимальным методом обезболивания является наркоз с чрескатетерной высокочастотной искусственной вентиляцией легких.

Этот метод обеспечивает оптимальные условия для лазерного воздействия – хороший обзор для хирурга и прекрасную доступность тканей для лазерного света, сопровождается поддержанием адекватного газообмена, стабильной общей гемодинамикой и отсутствием метаболических нарушений у пациентов. При значительной плотности мощности на торце световода следует следить за положением световода и налипанием на его поверхность слизи, так как коагуляция тканей и секрета на световоде может привести к воспламенению кислородно-воздушной смеси. В этом отношении полностью безопасной является высокочастотная ИВЛ.

Фотодинамическую терапию у большинства больных, исключая нетрахеотомированных пациентов с опухолями гортани, можно проводить в амбулаторных условиях, в том числе у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, у престарелых и ослабленных пациентов, имеющих противопоказания для традиционного лечения.

Большое значение имеют паллиативные возможности фотодинамической терапии: уменьшение объема опухоли, гемостаз, стабилизация процесса, при этом чаще всего не требуется госпитализация в стационар. Проведение повторных курсов лечения не ведет к развитию резистентности.

Фотодинамическая терапия с фотогомом, фотосенсом и радахлорином не вызывает у больных с первичными и рецидивными опухолями ЛОР-органов общесоматических осложнений. Использование в качестве фотосенсибилизатора радахлорина не оказывает

отрицательного влияния на состояние гемодинамики и показатели гомеостаза, позволяет значительно снизить частоту побочных реакций (по сравнению с фотосенсом и фотогемом).

Методика ФДТ в лечении опухолей глотки приводится в работах М. Ю. Улупова [14-18]. Пациентам с поражением глотки непосредственно перед ФДТ с целью циторедукции выполнялось максимально возможное лазерное иссечение опухоли. Эффект лечения оценивался путем сравнения уровней болевого синдрома у больных при поступлении и через 1 месяц после ФДТ.

Во всех случаях интерстициальная ФДТ (ИФДТ) выполнялась под наркозом. При проведении ИФДТ световод без наконечника непосредственно вводился в опухоль через просвет иглы для внутривенных инъекций.

Автором описан способ введения световодов в опухоль через катетер. В толщу опухоли под контролем УЗИ на равном расстоянии друг от друга вводится 3 прозрачных пластиковых катетера диаметром 18g для пункции периферических вен. После удаления иглы катетер промывается 0,5-1 мл физиологического раствора для исключения контакта крови с торцом световода.

Затем в просвет каждого катетера вводится кварцевое волокно диаметром 400 мкм таким образом, чтобы его конец не выступал за пределы катетера. Опухоль облучается последовательно из нескольких точек (от 3 до 5). Для одномоментной подачи лазерного излучения на 3 волокна использовался делитель излучения (производится компанией «МИЛОН» (Санкт-Петербург).

Повторные сеансы ФДТ могут сочетаться с лазерной коагуляцией новообразований.

Разработанный вариант ИФДТ, при котором лазерное облучение производится через световод, находящийся в просвете прозрачного пластикового катетера, предварительно помещенного в опухоль под контролем УЗИ, позволяет использовать более высокую выходную мощность лазерного излучения без риска коагуляции или карбонизации облучаемой ткани, и, тем самым, уменьшить общую длительность процедуры фотодинамической терапии. По мнению М. Ю. Улупова метод может быть использован в паллиативном лечении злокачественных новообразований ЛОР-органов.

Коагуляция и карбонизация биологической ткани при интерстициальном лазерном облучении (длина волны 662 нм) значительно снижает ее проницаемость для красного света, поэтому при проведении интерстициальной фотодинамической терапии этих термических изменений облучаемых тканей необходимо избегать.

Оптимальная выходная мощность при интерстициальном лазерном облучении (длина волны 662 нм) при ИФДТ с помощью

оголенного световода составляет 0,2 Вт, при использовании методики с катетером – 0,4 Вт. При этих мощностях за время облучения не происходит коагуляции и карбонизации облучаемых тканей.

При распространенном папилломатозе гортани и трахеи более целесообразно сочетать лазерное хирургическое удаление крупных папиллом в условиях прямой микроларингоскопии с последующей фотодинамической терапией, чем использовать ФДТ в качестве монотерапии.

Проведение ФДТ после лазерной эндоскопической резекции гортани при раке начальных стадий не влияет негативным образом на течение послеоперационного периода и не ухудшает функциональные результаты лечения, повышает надежность результатов.

Сочетание ФДТ с лазерной резекцией распространенных злокачественных опухолей глотки с паллиативной целью позволяет существенно уменьшить болевой синдром у этой категории больных и, как следствие, улучшить качество их жизни.

### Литература к разделу 5.3.7

1. Вакуловская Е. Г., Шенталь В. В. Фотодинамическая терапия: Материалы 3-го Всероссийского симпозиума. – М., 1999. – С. 26-32.

2. Карпищенко С. А., Рябова М. А., Катинас Е. Б., Улупов М. Ю. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении рецидивирующего респираторного папилломатоза // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 4. – С. 30-33.

3. Карпищенко С. А., Рябова М. А., Папаян Г. В., Березкина Е. В., Улупов М. Ю. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении рака глотки // Оториноларингология – хирургия головы и шеи – международный научно-практический журнал Республиканской ассоциации оториноларингологов Казахстана. – 2011. – № 1-2. – С. 77.

4. Карпищенко С. А., Рябова М. А., Улупов М. Ю. Фотодинамическая терапия при рецидивирующем папилломатозе гортани и трахеи: возможности и ограничения // Вестник оториноларингологии. Приложение. – 2011. – № 5. – С. 270-271.

5. Карпищенко С. А., Рябова М. А., Улупов М. Ю., Березкина Е. В. Фотодинамическая терапия в сочетании с лазерной хирургией в лечении начальных стадий рака гортани // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2011. – № 3. – С. 109.

6. Плужников М. С., Бутенко А. Б., Рябова М. А. Фотодинамическое лечение злокачественных опухолей в оториноларингологии //

Актуальные аспекты лазерной медицины / Мат. конф. М.-Калуга, 2002. – С. 353-354.

7. *Рябова М. А., Петров Н. Л., Улупов М. Ю.* К вопросу о способах и режимах интерстициальной фотодинамической терапии опухолей головы и шеи // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока «Актуальные вопросы оториноларингологии»: Тез. докл. – Благовещенск, 2009. – С. 62-67.

8. *Сдвижков А. М.* Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1997. – 32 с.

9. *Слоева А. И.* Значение метода фотодинамической терапии в лечении некоторых первичных и рецидивных опухолей в оториноларингологии: дис. ... канд. Мед. Наук. – М., 2004. – 156 с.

10. *Соколов В. В.* и др. Атлас видеоскопических внутрипросветных операций в клинической онкологии: научно-практическое издание / под ред. А. Х. Трахтенберга, А. Д. Каприна, В. И. Чиссова. – М.: Практическая медицина, 2015. – 152 с.

11. *Соколов В. В., Гладышев А. А., Телегина Л. В.* и др. Возможности гибкой видеоскопической техники при эндоларингеальной хирургии предрака и раннего рака гортани // Голова и шея. – 2014. – № 2. – С. 26-33.

12. *Соколов В. В., Ольшанский В. О., Телегина Л. В.* и др. Фиброэндоскопическая АИГ-лазерная хирургия и фотодинамическая терапия рака гортани // Пробл. совр. онкол. / Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 1995. – С. 522-523.

13. *Странадко Е. Ф., Маркичев Н. А., Рябов М. В.* Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: пособие для врачей. – М., 2002. – С. 10-13.

14. *Улупов М. Ю.* Влияние термических изменений облучаемой ткани на эффективность фотодинамической терапии в эксперименте // Рос. оториноларингология. – 2009. – Т. 38, № 1. – С. 160-163.

15. *Улупов М. Ю.* Возможности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в лечении рака глотки // Рос. оториноларингология. – 2011. – Т. 50, № 1. – С. 143-145.

16. *Улупов М. Ю.* Выбор режима лазерного излучения для интерстициальной фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Рос. оториноларингология. – 2008. – Т. 32, № 1. – С. 152-155.

17. *Улупов М. Ю.* Способ интерстициальной фотодинамической терапии злокачественных опухолей головы и шеи // Рос. оториноларингология. – 2010. – Т. 44, № 1. – С. 137-140.

18. Улугов М. Ю. Фотодинамическая терапия новообразований ЛОР-органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2012. – 18 с.

19. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М., 2011. – 188 с.

20. Biel M. A. Photodynamic therapy and treatment of neoplastic diseases of the larynx, oral cavity, pharynx and tracheobronchial tree. Proceedings of optical methods for tumor treatment and detection. Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy II // НАЗВАНИЕ ЖУРНАЛА. – 1993. – Vol. 1881. – P. 10-19.

21. De Corbiere S. Use of photodynamic therapy in the treatment of vocal cord carcinoma // Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers. – Milan, 1992. – P. 656-661.

22. Feyh J. et al. Photodynamic Therapy in Head and Neck Surgery // J. Photochem. Photobiol. B. – 1993. – Vol. 73. – P. 273-278.

23. Ryabova M., Ulupov M., Karpischenko S. Thermal effects of laser radiation at interstitial photodynamic therapy // The VI international conference «Beam Technologies and Laser Application». – Saint Petersburg. – 2009. – P. 102-103.

### **5.3.8. Фотодинамическая терапия в лечении рака молочной железы**

В разделе приводится методика, описанная Д. Д. Пак, Е. В. Филоненко, Э. К. Сарибекян с использованием фотосенсибилизатора Фотосенс [3]. Учитывая, что при распространенном раке молочной железы с поражением подмышечного лимфатического коллектора чрезвычайно велик риск диссеминирования опухоли в процессе операции с последующей генерализацией опухолевого процесса и развитием локорегионарных рецидивов, для предупреждения диссеминации рака авторы изучили возможность интраоперационного применения метода фотодинамической терапии, которую ранее использовали для лечения кожных рецидивных и метастатических опухолей РМЖ.

В качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии использовали препарат фотосенс производства ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (Россия), регистрационный номер 000199/02 от 04.03.2010. Фотосенс относится к классу фталоцианинов – фотосенсибилизаторов второго поколения и является синтетическим порфирином. Лекарственная форма фотосенса – концентрат для приготовления инфузий 0,2 %.



В качестве источников лазерного излучения использовали диодные лазеры с набором диффузов отечественного производства с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенса – 670 нм: «ЛФТ-675-01-Биоспек» и АДХ/2,5-0,1- «Кристалл».

Для подведения световой энергии от лазерного аппарата к опухоли использовали гибкий моноволоконный световод с макролинзой на дистальном конце, проксимальный конец которого, посредством резьбового соединения типа SMA подключается к лазерному аппарату. Макролинза фиксировалась к подвижному штативу, и в зависимости от размеров опухолевого поражения производилась фокусировка светового пятна размерами от 6,0 до 10,0 см на поверхность операционной раны.

#### *Методика интраоперационной фотодинамической терапии рака молочной железы.*

За 2 часа до хирургического вмешательства вводили препарат фотосенс внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела больной. Фотосенс разводили в 100-150 мл физиологического раствора, после чего производили однократную инфузию внутривенно капельно в условиях полумрачной палаты. Учитывая длительный период полувыведения фотосенса, больным рекомендовали строго соблюдать световой режим в течение 4 недель после введения препарата во избежание развития кожной фототоксичности поражения сетчатки глаз.

Облучение операционного поля осуществляли однократно. Доза лазерного облучения на зону удаленных тканей составила 30 Дж/см<sup>2</sup>. Отдельным световым пятном облучали обнаженную после подмышечной лимфодиссекции подключично-подмышечную вену и прилегающие зоны в дозе 50 Дж/см<sup>2</sup>. Время облучения – 20-40 мин. Время проведения сеанса ФДТ рассчитывали в зависимости от площади облучения и реальной плотности мощности.

По мнению авторов, метод интраоперационной фотодинамической терапии имеет перспективы при лечении местно-распространенного рака молочной железы и может применяться в целях девитализации опухолевых клеток раневой поверхности и профилактики интраоперационной диссеминации опухоли и послеоперационного рецидивирования.

Применение интраоперационной фотодинамической терапии с препаратом фотосенс способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы IIIB и IIIC стадий [3, 5, 8, 9].

### *Методика интерстициальной фотодинамической терапии рака молочной железы.*

В настоящее время наиболее изучена и широко применяется методика дистанционной ФДТ. Распространение лазерного света, при этом виде облучения, в глубину ткани ограничено и зависит от оптических свойств опухоли, выбранной длины волны, а также от отражающей способности поверхности ткани.

Возможности дистанционной ФДТ значительно ограничены в случае узловых опухолей и опухолей расположенных подкожно и в мягких тканях. Для реализации фотодинамического эффекта в данном случае необходимо интерстициальное лазерное облучение опухоли [4, 6].

Для эффективного использования интерстициальной ФДТ (ИФДТ) в лечении больных необходима разработка методики расчета оптимальной световой дозы, определение позиций световодов с целью максимального повреждения опухоли и минимального повреждения окружающей здоровой ткани.

Клинические испытания препарата фотосенс показали достаточно высокую эффективность дистанционной ФДТ при внутри кожных метастазах РМЖ, размером не более 0,5-0,8 см. Основной потенциальной группой пациентов для применения методики ИФДТ являются больные с множественными узловыми формами внутрикожных и подкожных метастазов РМЖ, размером от 0,8 см и более, в случае, когда традиционные методы лечения неэффективны или малоэффективны. Интерстициальная фотодинамическая терапия (ИФДТ) может явиться эффективным дополнительным методом лечения больных с внутрикожными и подкожными метастазами РМЖ [5].

1. Доза световой энергии на курс ИФДТ рассчитывается исходя из объема опухоли. Оптимальная мощность на выходе световода 200-300 мВт. Количество сеансов облучения 3-4.

2. Для проведения интратуморальной инвазивной фотодинамической терапии метастазов рака молочной железы в узловую опухоль устанавливается один диффузор при размерах опухоли 2 см, два диффузора – при размерах опухоли от 2,1 до 5 см. Доза световой энергии 1 сеанса облучения – 300 Дж с 1 см длины диффузора. Мощность на выходе световода 300 мВт.

3. Облучение метастазов рака молочной железы размером менее 2 см проводится неинвазивно посредством микролинзы в контакте с опухолью и давлением на зону лазерного воздействия силой 0,1-0,5 кг/см<sup>2</sup>. Мощность на выходе микролинзы 300 мВт, доза световой энергии одной позиции лазерного облучения 200 Дж.

4. Непосредственный эффект проведенной интерстициальной фотодинамической терапии оценивается к концу 6-8 недели после окончания лазерного облучения.

По данным клинического и инструментального обследования полная регрессия метастазов рака молочной железы получена в 65,29 %.

Показания: ИФДТ показана при узловых формах метастазов рака молочной железы в коже и мягких тканях размером от 0,5 до 5 см в наибольшем измерении.

Необходимые условия:

- перед проведением ИФДТ необходимо комплексное обследование, включающее обязательное морфологическое подтверждение процесса, определение размеров и локализации опухолей, вычисление их объема;

- обязательным является информирование пациента о предполагаемом лечении, соблюдении светового режима с письменным согласием на данное вмешательство.

Проведение ИФДТ больным с узловыми формами метастазов РМЖ.

Фотосенс вводится в дозе 0,5 мг/кг внутривенно капельно на физиологическом растворе, однократно за 24 часа до проведения лечения.

Опухоли размером до 2 см:

- установка микролинзы в контакте с опухолью и давлением на данную зону силой 0,1-0,5 кг/см<sup>2</sup> через 24 часа после введения ФС,

- облучение: мощность 300 мВт на выходе световода, световая энергия одной позиции лазерного облучения 200 Дж,

- количество позиций лазерного облучения и количество сеансов облучения соответствуют объему опухоли.

Опухоли размером более 2 см:

- установка диффузора (двух) под контролем УЗИ посредством пункционной иглы интратуморально, с фиксацией к кожным покровам, через 24 часа после введения ФС,

- облучение: мощность 300 мВт на выходе световода, доза световой энергии 300 Дж с 1 см длины рабочей части диффузора,

- доза световой энергии соответственно объему опухоли.

### *Фотодинамическая терапия диссеминированного рака молочной железы с помощью матричного излучателя.*

Основным методом лечения больных с внутрикожными метастазами остается химио- или гормонотерапия с многократным повторением курсов лечения. Однако полный или частичный регресс метастазов рака молочной железы в коже и мягких тканях грудной клетки достигается в 22-27 % случаях со сроком ремиссии не более 2-3 месяцев. Помимо этого, лекарственное лечение часто сопровождается развитием токсических реакций и снижением качества жизни больных [2].

По данным крупных исследований почти у 90 % пациентов, перенесших органосохраняющие операции, прогноз заболевания вполне благоприятный. Однако, учитывая все возрастающее число пациентов с диагнозом рак молочной железы, реальная опасность развития местного рецидива все же остается [10, 13, 30, 36].

Так как эти больные уже подверглись одному или нескольким хирургическим вмешательствам, лучевой и полихимиотерапии, выбор дополнительных методов лечения в этих случаях весьма ограничен.

Быстрому прогрессированию метастатического поражения тканей грудной стенки способствуют и анатомо-физиологические свойства кожи. При опухолевой инвазии лимфатических сосудов одиночные клетки и их комплексы свободно перемещаются по всей кожной лимфатической системе [47].

Так как лимфатические сосуды не имеют клапанов, опухолевые клетки могут оказаться на противоположной стороне грудной клетки, спине, на передней брюшной стенке с формированием обширных полей поражения.

Рост метастазов проявляется в виде целого симптомокомплекса. Как правило, пациенты жалуются на нестерпимый кожный зуд, который не купируется стероидами. Многие женщины страдают от болей, ограничения подвижности верхней конечности и дискомфорта. В конце концов, метастатические поражения начинают кровоточить, образуются открытые раны, которые инфицируются и плохо поддаются местной антибактериальной терапии.

Метастазы могут прорасти и сдавливать структуры плечевого сплетения, сосудисто-нервный пучок подмышечной области, усугубляя неврологические проявления и вызывая отек. Качество жизни таких больных резко снижается. По мере неконтролируемого роста, который происходит на глазах у больных, присоединяется психологический дистресс. Некоторые больные впадают в депрессию от сочетания инфицированных ран, болей и неудержимого опухолевого роста [15, 19].

.....

ФДТ для этих несчастных женщин становится методом выбора, тем более, что по опыту лечения первичных и вторичных опухолевых поражений кожи ФДТ весьма эффективна и может проводиться, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения [20, 44]. Дополнительное преимущество ФДТ заключается в ее относительной безболезненности и возможности повторения в амбулаторных условиях.

В исследование включены 50 пациенток с морфологически верифицированным раком молочной железы и патоморфологически подтвержденными внутрикожными метастазами первичной опухоли. Рандомизация в группе основывалась на факте получения пациентками или отсутствия системной противоопухолевой терапии.

Для всех больных характерна высокая степень агрессивности заболевания, G3, высокий индекс пролиферативной активности в среднем 55 %. Средний возраст составил 53 года, все пациентки получили 1-2 линии химиотерапии, включающие в себя адриабластин, циклофосфамид, таксол, навельбин, кселоду.

Во всех случаях в процессе предшествующего лечения развилась химиорезистентность опухолевого процесса.

После проведения необходимого количества сеансов ФДТ была выполнена оценка эффективности лечения в виде объективного ответа по системе RECIST.

В качестве фотосенсибилизаторов больным вводился Радахлорин® или Фотодитазин в дозе 0,8-1,2 мг/кг массы тела за 2 часа до сеанса ФДТ.

Непосредственно перед проведением фотодинамической терапии с помощью метода флуоресценции изучалось накопление фотосенсибилизатора в очагах поражения кожи. Полученные данные вносились в память компьютера.

В отличие от многочисленных, ранее опубликованных работ, облучение пораженной кожи осуществлялось не лазером со световолоконной оптикой, а с помощью матричного излучателя на сверхярких светодиодах «Латус-Маска» (ЗАО «Полупроводниковые приборы»), технические параметры которого, приведены в таблице 4.

Таблица 4

Техническая характеристика матричного излучателя Латус-Маска

| Параметры модели                         | Маска                     |
|--|---------------------------|
| Плотность мощности в мВт/см <sup>2</sup> | 70-80                     |
| Площадь засвечивания в см <sup>2</sup>   | 500                       |
| Мощность излучения (W)                   | 50                        |
| Длина волны (λ)                          | 665+10                    |
| Габариты излучателя (мм)                 | 210 × 280 × 86            |
| Источник излучения                       | Сверхяркие светодиоды     |
| Система охлаждения                       | Принудительная, воздушная |
| Полный вес системы (кг)                  | не более 19               |

Излучающая поверхность аппарата практически вплотную прилегала к пораженным участкам, так как его конструктивные особенности позволяли сформировать пространственную модель из трех излучающих панелей, соответствующую конфигурации грудной стенки. Так как излучающая матрица принудительно охлаждается потоком воздуха, перегрева тканей в зоне облучения не происходило.

Доза света зависела от объема метастатических образований и глубине поражения кожи и варьировала от 250 до 400 Дж/см<sup>2</sup>.

Сразу после окончания сеанса ФДТ отмечалось побледнение поверхности метастазов с ореолом венозного стаза вокруг них.

Контрольный осмотр проводился в первые сутки, через 2 недели и через месяц после сеанса. Если на месте облучения формировались участки некроза и открытые раны, больные подробно информировались о методике санации и ухода за раневыми поверхностями.

В случае появления новых метастатических образований или частичного регресса метастазов на полях облучения проводился повторный сеанс ФДТ с теми же дозами фотосенсибилизатора и света.

Результаты. Частота объективных ответов в группе женщин, получавших химиогормонотерапию, существенно превышала

такую в контрольной группе и сопровождалась заметным уменьшением болевого синдрома и улучшением общего состояния.

Таким образом, наш первый опыт использования матричного излучателя при фотодинамической терапии внутрикожных метастазов рака молочной железы свидетельствует об определенных преимуществах данной методики перед облучением кожи с помощью световода с фокусирующей насадкой. Данная технология позволяет одновременно облучить сравнительно большие участки пораженных тканей и подвести за единицу времени запланированную дозу световой энергии при достаточной для возбуждения фотохимической реакции плотности мощности. С одной стороны, это позволяет существенно сократить общее время облучения, а с другой – создать более комфортные условия для больных без снижения эффективности метода.

Сравнительно щадящие режимы облучения кожной поверхности с помощью матричного излучателя, помимо прямого цитотоксического эффекта, создают условия для реализации фотохимического повреждения опухолевых тканей не путем некроза метастазов, а за счет индукции в них апоптоза.

Это может способствовать стимуляции иммунного ответа организма, так как погибшие опухолевые клетки фагоцитируются, процессируются и презентуются макрофагами и дендритными клетками «наивным» Т-лимфоцитам [1, 33].

Именно фотоиндуцированный апоптоз опухолевых клеток и развитие острой воспалительной реакции способны привести к распознаванию клетками иммунного надзора опухолеассоциированных антигенов (ОАА) и стать «пусковым» механизмом в активации противоопухолевого иммунного ответа [1, 24-26, 37, 38].

Учитывая, что это первый опыт использования матричного излучателя на сверхъярких диодах, еще большее значение, чем при использовании световодов с фокусирующей оптической линзой, приобретает дозиметрия. В идеале только совершенная дозиметрия способна обеспечить эффективную терапию. Корректная дозиметрия позволяет оптимизировать дозу света для уничтожения опухолевых клеток с минимальным повреждением нормальных тканей.

Система дозиметрического контроля должна информировать врача о достижении заданной дозы световой энергии для обеспечения адекватного лечебного эффекта. Однако, такой надежной системы до настоящего времени не создано, хотя прогресс в этом направлении несомненно есть.

Так в решении этой проблемы большое внимание уделяется фотоблицингу и другим эффектам ФДТ. Клинически можно

использовать фотообесцвечивание для оценки ответа опухоли на лечение и минимизации повреждения нормальных тканей [11, 16].

Превышение дозы фотосенсибилизатора снижает селективность ФДТ и разницу в ответе на лечение нормальной и опухолевой ткани [31].

В клинической практике даже минимальные дозы фотосенсибилизатора способны привести к разрушению опухоли. Чем больше концентрация фотосенсибилизатора в опухоли, тем больший эффект при ФДТ будет достигнут. Превышение дозы фотосенсибилизатора ведет к повреждению как опухолевых, так и нормальных тканей.

Таким образом, введением сравнительно невысокой дозы фотосенсибилизатора врач минимизирует повреждение нормальных тканей и увеличивает селективность воздействия.

Пока же терапевтический эффект достигается эмпирическим путем с использованием конкретного фотосенсибилизатора и оптимальной дозы света. Этим можно объяснить успешность ФДТ в тех случаях, когда она основана, зачастую, на мастерстве и опыте врача, а не на точном знании. Во всяком случае, специалисты должны быть весьма внимательны и осторожны при определении и выборе дозы света, особенно при использовании высоко фототоксичных фотосенсибилизаторов.

Еще одной проблемой при проведении фотодинамической терапии является точная локализация мишени. Несомненно, что при визуально выявляемых внутри кожных метастазах реакция на ФДТ может быть легко оценена клинически и путем биопсии.

Менее ясна ситуация в зонах риска, то есть смежных с очагами поражения. В этих случаях помогает клинический опыт. Однако при проведении ФДТ хотелось бы иметь воспроизводимую методику по поиску и оценке состояния таких зон в процессе лечения [14, 22, 28, 29, 35, 45]. Такая методика существует и основана на способности фотосенсибилизаторов флуоресцировать. Именно на результатах оценки флуоресценции метастатического поражения кожи были сформированы поля облучения в нашем исследовании.

Теоретически, изменения флуоресценция являются методом дозиметрии в реальном масштабе времени [17, 18, 21, 32, 34, 39, 40-43], и могут помочь при выборе лечебной дозы света и успешной безошибочной терапии.



## **Заключение.**

Наш первый опыт применения отечественного матричного излучателя на сверхъярких диодах с изменяемой геометрией излучающей поверхности доказал определенные преимущества использования этой аппаратуры. Они заключаются в:

- возможности одномоментного эффективного светового воздействия на большие поля метастатического поражения кожных покровов грудной стенки;
- уменьшении продолжительности и комфортности для больных сеанса фотодинамической терапии;
- снижении частоты развития тяжелых некротических фототоксических реакций облученных тканей из-за сравнительно невысокой плотности мощности световой энергии;
- возможности оперативного повторения сеанса ФДТ при наличии клинических показаний в амбулаторных условиях;
- сравнительно точной дозиметрии, обеспеченной встроенным в модуль управления электронным блоком и программным обеспечением; из-за незначительной расходимости пучка света сверхъярких диодов, так как геометрически излучающая поверхность аппарата вплотную и конгруэнтно прилежит к облучаемой поверхности грудной стенки;
- оптимальном формировании полей облучения с использованием метода флуоресценции фотосенсибилизатора.
- возможности контроля местного процесса без проведения системного лечения, что значительно улучшает качество жизни больных.

## **Литература к разделу 5.3.8**

1. Балдуева И. А. Иммунологические особенности взаимоотношения опухоли и организма при меланоме // Практическая онкология. – 2001. – № 4 (8). – С. 37-41.
2. Орлова Р. В., Моисеенко В. М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы // Практическая онкология. – 2000. – № 2. – С. 19-21.
3. Пак Д. Д., Филоненко Е. В., Сарибекян Э. К. Интраоперационная ФДТ больных местнораспространенным раком молочной железы IIIB и IIIC стадий // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 1. – С. 25-30.
4. Сдвижков А. М., Соколов В. В., Борисов В. И., Филинов В. Л., Филинова Н. В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей у больных в преклонном возрасте по материалам ОКД

№ 1 КЗ Москвы. Тез. докл. V Международного конгресса «Паллиативная помощь в онкологии». – Анталия, 2001.

5. *Филинов В. Л.* Методика интерстициальной фотодинамической терапии меланомы и рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 84 с.

6. *Филинов В. Л., Сдвижков А. М., Борисов В. И., Соколов В. В.* Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы и меланомы // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 3. – С. 19.

7. *Филоненко Е. В., Лощенов В. Б., Окушко А. Н., Сухин Д. Г., Савельева Т. А., Крылова Г. П.* / Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», 8-9 июня 2011 г., г. Москва // Лазерная медицина. – Т. 15, вып. 2. – С. 75.

8. *Филоненко Е. В., Сарибекян Э. К, Иванова-Радкевич В. И.* Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // BIOMEDICAL PHOTONICS. – 2016. – № 1. – С. 9-14.

9. *Франк Г. А., Пак Д. Д., Андреева Ю. Ю., Филоненко Е. В., Ермощенкова М. В., Сарибекян Э. К., Крылова Г. П., Барсамян Г. С.* Методологические аспекты интраоперационной фотодинамической терапии при местно-распространенном раке молочной железы // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28-32.

10. *Aberizk W. J., Silver B., Henderson I. C. et al.* The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy // Cancer. – 1986. – Vol. 58 (6). – P. 1214-1218.

11. *Allison R., Mang T., Hewson G. et al.* Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality // Cancer. – 2001. – Vol. 91 (1). – P. 1-8.

12. *Allison R. R., Mang T. S., Wilson B. D.* Photodynamic therapy for the treatment of nonmelanomatous cutaneous malignancies // Semin. Cutan. Med. Surg. – 1998. – Vol. 17 (2). – P. 153-163.

13. *Ames F. C., Balch C. M.* Management of local and regional recurrence after mastectomy or breast-conserving treatment // Surg. Clin. North. Am. – 1990. – Vol. 70 (5). – P. 1115-1124.

14. *Andersson-Engels S., Canti G., Cubeddu R. et al.* Preliminary evaluation of two fluorescence imaging methods for the detection and the delineation of basal cell carcinomas of the skin // Lasers Surg. Med. – 2000. – Vol. 26 (1). – P. 76-82.

15. *Bedwinek J. M., Fineberg B., Lee J. et al.* Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1981. – Vol. 7 (5). – P. 581-585.

16. Boyle D. G., Potter W. R. Photobleaching of photofrin II as a means of eliminating skin photosensitivity // Photochem. Photobiol. – 1987. – Vol. 46 (6). – P. 997-1001.
17. Brewer M., Utzinger U., Silva E. et al. Fluorescence spectroscopy for in vivo characterization of ovarian tissue // Lasers Surg. Med. – 2001. – Vol. 29 (2). – P. 128-135.
18. Chang S. K., Dawood M. Y., Staerckel G. et al. Fluorescence spectroscopy for cervical precancer detection: Is the relevance across the menstrual cycle? // J. Biomed. Opt. – 2002. – Vol. 7 (4). – P. 595-602.
19. Chu F. C., Lin F. J., Kim J. H. et al. Locally recurrent carcinoma of the breast. Results of radiation therapy // Cancer. – 1976. – Vol. 37 (6). – P. 2677-2681.
20. Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W. et al. Photodynamic therapy // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90 (12). – P. 889-905.
21. Drezek R. A., Richards-Kortum R., Brewer M. A. et al. Optical imaging of the cervix // Cancer. – 2003. – Vol. 98 (9). – P. 2015-2027.
22. Finlay J. C., Mitra S., Foster T. H. In vivo mTHPC photobleaching in normal rat skin exhibits unique irradiance-dependent features // Photochem. Photobiol. – 2002. – Vol. 75 (3). – P. 282-288.
23. Fisher B., Redmond C., Fisher E. R. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation // New Eng. J. Med. – 1985. – Vol. 312 (11). – P. 674-681.
24. Gollnick S., Evans S., Baumann H. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 88. – P. 1772-1779.
25. Gollnick S., Vaughan L., Henderson B. Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – P. 1604-1608.
26. Gollnick S. O., Brackett C. M. Enhancement of anti-tumor immunity by photodynamic therapy // Immunol. Res. – 2010. – Vol. 46 (1-3). – P. 216-226.
27. Huang Z., Xu H., Meyers A. D., Musani A. I., Wang L., Tagg R., Barqawi A. B., Chen Y. K. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges // Technol. Cancer Res. Treat. – 2008. – Vol. 7 (4). – P. 309-320.
28. Iinuma S., Schomacker K. T., Wagnieres G. et al. In vivo fluence rate and fractionation effects on tumor response and photobleaching: photodynamic therapy with two photosensitizers in an orthotopic rat tumor model // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59 (24). – P. 6164-6170.
29. Lam S., MacAulay C., leRiche J. C. et al. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 2468-2473.

30. *Lannin D. R., Haffty B. G.* End results of salvage therapy after failure of breast-conservation surgery // *Oncology (Huntingt)*. – 2004. – Vol. 18 (3). – P. 272-279.

31. *Mang T. S., Wieman T. J.* Photodynamic therapy in the treatment of pancreatic carcinoma: dihematoporphyrin ether uptake and photobleaching kinetics // *Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 46 (5). – P. 853-858.

32. *Mirabal Y. N., Chang S. K., Atkinson E. N.* et al. Reflectance spectroscopy for in vivo detection of cervical precancer // *J. Biomed. Opt.* – 2002. – Vol. 7 (4). – P. 587-594.

33. *Mroz P., Szokalska A., Wu M. X., Hamblin M. R.* Photodynamic Therapy of Tumors Can Lead to Development of Systemic Antigen-Specific Immune Response // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5 (12). – P. 151-194.

34. *Myakov A., Nieman L., Wicky L.* et al. Fiber optic probe for polarized reflectance spectroscopy in vivo: design and performance // *J. Biomed. Opt.* – 2002. – Vol. 7 (3). – P. 388-397.

35. *Niedre M. J., Secord A. J., Patterson M. S.* et al. In vitro tests of the validity of singlet oxygen luminescence measurement as a dose metric in photodynamic therapy // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63 (22). – P. 7986-7994.

36. *Overgaard M., Hansen P. S., Overgaard J.* et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337 (14). – P. 949-955.

37. *Preise D., Oren R., Glinert I.* et al. Systemic antitumor protection by vascular-targeted photodynamic therapy involves cellular and humoral immunity // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2009. – Vol. 58. – P. 71-84.

38. *Preise D., Scherz A., Salomon Y.* Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2011. – Vol. 10 (5). – P. 681-688.

39. *Sokolov K., Follen M., Aaron J.* et al. Real-time vital optical imaging of precancer using anti-epidermal growth factor receptor antibodies conjugated to gold nanoparticles // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63 (9). – P. 1999-2004.

40. *Sokolov K., Follen M., Richards-Kortum R.* Optical spectroscopy for detection of neoplasia // *Curr. Opin. Chem. Bio.* – 2002. – Vol. 6 (5). – P. 651-658.

41. *Svistun E., Alizadeh-Naderi R., El-Naggar A.* et al. Vision enhance meant system for detection of oral cavity neoplasia, based on

- autofluorescence // *Head, Neck.* – 2004. – Vol. 26 (3). – P. 205-215.
42. *Utzinger U., Brewer M., Silva E.* et al. Reflectance spectroscopy for in vivo characterization of ovarian tissue // *Lasers Surg. Med.* – 2001. – Vol. 28 (1). – P. 56-66.
43. *Utzinger U., Richards-Kortum R. R.* Fiber optic probes for biomedical optical spectroscopy // *J. Biomed. Opt.* – 2003. – Vol. 8 (1). – P. 121-147.
44. *Wilson B. C., Patterson M. S., Lilge L.* Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: a new paradigm // *Lasers Med. Sci.* – 1997. – Vol. 12. – P. 182-199.
45. *Wilson B. D., Mang T. S., Cooper M.* et al. Use of photodynamic therapy for the treatment of extensive basal cell carcinomas // *Facial Plast. Surg.* – 1989. – Vol. 6 (3). – P. 185-189.
46. *Yang V. X., Muller P. J., Herman P.* et al. A multispectral fluorescence imaging system: design and initial clinical tests in intra-operative Photofrin-photodynamic therapy of brain tumors // *Lasers Surg. Med.* – 2003. – Vol. 32 (3). – P. 224-232.
47. *Zoetmulder F. A, van Dongen J. A.* Chest wall resection in the treatment of local recurrence of breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 14 (2). – P. 127-132.

### **5.3.9. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи**

Через 2 часа после введения фотосенсибилизатора и проведения флуоресцентной диагностики приступают непосредственно к фотодинамической терапии [1-6].

Прежде всего, формируются поля облучения, исходя из локализации опухоли, площади поражения кожных покровов, необходимой и достаточной дозы лазерного излучения.

В ряде случаев, при значительной площади опухолевой инфильтрации целесообразно разбить поле облучения на несколько фрагментов, что позволяет достигнуть оптимальной плотности мощности на облучаемой поверхности и уменьшения продолжительности сеанса ФДТ.

Вместе с тем, следует избегать наложения полей облучения друг на друга, что может привести впоследствии к нежелательному увеличению зоны и глубины некротических изменений опухоли.

При т.н. неудобной локализации опухоли (верхнее и нижнее веки, угол глаза, красная кайма верхней и нижней губ, крыло носа) целесообразна защита окружающей интактной кожи с помощью светонепроницаемой черной бумаги или пленки.

Это позволит избежать нежелательного чрезмерного фотоповреждения окружающих опухоль кожных покровов и слизистых.

Для оперативной и упрощенной дозиметрии удобно воспользоваться таблицей 5, где уже проведен расчет плотности мощности в зависимости от выходной мощности на торце световода и диаметра поля облучения.

Таблица 5

Расчет плотности мощности лазерного излучения  
в зависимости от выходной мощности лазера (Вт) и  
площади зоны облучения (см<sup>2</sup>)

| Диаметр<br>поля<br>облучения<br>в см | S<br>в см <sup>2</sup> | Выходная мощность лазера |           |            |           |           |           |           |           |           |           |           |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                      |                        | 1,1<br>Вт                | 1,2<br>Вт | 1,25<br>Вт | 1,3<br>Вт | 1,4<br>Вт | 1,5<br>Вт | 1,6<br>Вт | 1,7<br>Вт | 1,8<br>Вт | 1,9<br>Вт | 2,0<br>Вт |
| 0,5                                  | 0,2                    | 5,5                      | 6,00      | 6,25       | 6,5       | 7,00      | 7,5       | 8,0       | 8,5       | 9,0       | 9,5       | 10,00     |
| 0,7                                  | 0,37                   | 2,9                      | 3,24      | 3,38       | 3,51      | 3,78      | 4,05      | 43,2      | 4,59      | 4,86      | 5,13      | 5,41      |
| 1,0                                  | 0,78                   | 1,4                      | 1,54      | 1,6        | 1,67      | 1,79      | 1,92      | 2,05      | 2,18      | 2,31      | 2,43      | 2,56      |
| 1,5                                  | 1,76                   | 0,61                     | 0,68      | 0,71       | 0,74      | 0,8       | 0,35      | 0,90      | 0,97      | 1,02      | 1,08      | 1,14      |
| 1,8                                  | 2,54                   | 0,42                     | 0,47      | 0,49       | 0,51      | 0,55      | 0,59      | 0,63      | 0,67      | 0,71      | 0,75      | 0,79      |
| 2,0                                  | 3,14                   | 0,35                     | 0,38      | 0,39       | 0,41      | 0,45      | 0,48      | 0,51      | 0,54      | 0,57      | 0,61      | 0,64      |
| 2,5                                  | 4,9                    | 0,22                     | 0,24      | 0,26       | 0,27      | 0,29      | 0,31      | 0,31      | 0,35      | 0,37      | 0,39      | 0,41      |
| 3,0                                  | 7,07                   | 0,16                     | 0,17      | 0,18       | 0,18      | 0,19      | 0,21      | 0,23      | 0,24      | 0,25      | 0,27      | 0,28      |
| 3,5                                  | 9,61                   | 0,11                     | 0,12      | 0,13       | 0,14      | 0,15      | 0,16      | 0,17      | 0,18      | 0,19      | 0,20      | 0,21      |
| 4,0                                  | 12,56                  | 0,08                     | 0,09      | 0,09       | 0,10      | 0,11      | 0,13      | 0,13      | 0,14      | 0,14      | 0,15      | 0,16      |
| 4,5                                  | 15,84                  | 0,07                     | 0,08      | 0,08       | 0,08      | 0,09      | 0,09      | 0,10      | 0,11      | 0,11      | 0,12      | 0,13      |
| 5,0                                  | 19,63                  | 0,06                     | 0,06      | 0,06       | 0,07      | 0,07      | 0,08      | 0,08      | 0,09      | 0,09      | 0,09      | 0,10      |
| 5,5                                  | 23,74                  | 0,05                     | 0,05      | 0,05       | 0,05      | 0,06      | 0,06      | 0,07      | 0,07      | 0,08      | 0,08      | 0,08      |
| 6,0                                  | 28,26                  | 0,04                     | 0,04      | 0,04       | 0,05      | 0,05      | 0,05      | 0,06      | 0,06      | 0,06      | 0,07      | 0,07      |

Доза излучения рассчитывается по формуле:

$$E_{Дж} = P_s \text{ Вт/см}^2 \times T \text{ сек.}$$

где E – доза облучения в Дж

$P_s$  – плотность мощности в Вт/см<sup>2</sup>

T – время облучения в секундах

Из этой же формулы легко рассчитать время облучения:

$$T \text{ сек} = E_{Дж} : P_s \text{ Вт/см}^2$$

Рекомендуемая доза лазерного излучения в Дж для базально-клеточного рака составляет 200-300 Дж.

При значительном объеме опухоли, глубине и площади поражения, присутствия значительного количества меланина доза света может быть увеличена до 400 Дж.

### **5.3.10. Неoadъювантная фотодинамическая терапия первичных меланом кожи**

С целью максимальной циторедукции первичной меланомы, индукции апоптоза и снижения способности опухоли к интраоперационному метастазированию целесообразна неoadъювантная ФДТ.

Наилучшим временем для проведения лечебного сеанса является день, предшествующий операции. В этом случае лечебный патоморфоз и фотоиндуцированный апоптоз развиваются к моменту хирургического вмешательства в наибольшей степени.

Методика проведения фотодинамической диагностики и терапии аналогичны сеансу при базальноклеточном раке кожи. Однако, при пигментной форме новообразования дозу облучения следует увеличить до 400-500 Дж, так как определенная часть света поглощается меланином. При беспигментной меланоме доза облучения составляет около 300 Дж.

### **5.3.11. Фотоиммунотерапия с дендритными клетками**

Прототипом способа фотоиммунотерапии, запатентованного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, является противоопухолевая иммунотерапия ненагруженными костномозговыми предшественниками дендритных клеток [8] и фотоиммунотерапия экспериментального колоректального рака дендритными клетками [7].

Технический результат изобретения сотрудников НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова заключается в активации специфического противоопухолевого иммунитета на проводимую иммунотерапию.

Этот результат достигается путем:

- стимуляции выхода стволовых CD34+ гемопоэтических клеток из костного мозга в периферическую кровь с помощью Г-КСФ («Граноцит», 10 мкг/кг веса пациента, подкожно, в течение 5-ти дней);

- афереза стволовых гемопоэтических клеток на 4-й и 5-й день на сепараторе клеток крови «Coba Spectra». При этом получают клеточную суспензию мононуклеаров, содержащую 120 × 10<sup>6</sup> и более клеток в 1 мл;

- дифференцировки клеточной суспензии в присутствии ГМ-КСФ в течение 5-ти дней.

Разработанная методика позволяет получить 380 × 10<sup>7</sup> и более функционально полноценных несенсибилизированных дендритных клеток с иммунофенотипом CD11c+CD1a+HLA DR+CD14-CD19-CD3-CD56-;

- внутривенного капельного введения фотосенсибилизатора;

– интерстициальной фотодинамической терапии. Длина волны излучения лазера должна соответствовать максимуму поглощения фотосенсибилизатора. Плотность мощности на торце световода 50-100 мВт/см<sup>2</sup>. Доза света составляет 100-120 Дж;

– введения 5-дневных, несенсибилизированных костномозговых предшественников дендритных клеток по разработанной нами схеме:

- одна доза препарата –  $3 \times 10^6$  клеток/кг веса пациента находится в 3,5 мл официального 0,9 % физиологического раствора для инъекций и 1,0 мл раствора альбумина человека;

- вводится в центр ФДТ-модифицированной опухоли, по ее периферии и эндолимфатически в 9 точек по 0,5 мл;

- 5 первых вакцинаций проводятся ежедневно, последующие пятикратные введения, от 2-х до 3-х и более курсов каждый 21-й день (число вакцинаций определяется количеством дифференцированных дендритных клеток).

Большим преимуществом метода является и тот факт, что авторы руководствуются критериями «включения» и «исключения» в исследование больных солидными опухолями, а также проводят оценку токсичности и эффективности иммунотерапии костномозговыми дендритными клетками у этой категории больных.

## Литература к разделу 5.3.9-5.3.11

1. Волгин В. Н., Соколова Т. В., Колбина М. С. и др. Фотодинамическая терапия в дерматологии: методические рекомендации. – М: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2011. – 67 с.

2. Капинус В. Н., Каплан М. А., Кудрявцева Г. Т. и др. Флюоресцентная спектрометрия при опухолевых заболеваниях кожи головы и шеи. Современные методы фотодинамической (флюоресцентной) диагностики и фотодинамической терапии: сборник научных трудов. – Обнинск, 2001. – С. 36-41.

3. Капинус В. Н., Каплан М. А., Спиченкова И. С. и др. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 9-14.

4. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2004. – № 6. – С. 6-10.



.....

5. Странадко Е. Ф., Рябов М. В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 4-10.

6. Foley P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy // J. Dermatology Treat. – 2003. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. 15-22.

7. Jalili A., Makowski M., Switaj T. et al. Effective photoimmunotherapy of murine colon carcinoma induced by the combination of photodynamic therapy and dendritic cells // Clinical. Cancer Rec. – 2004. – Vol. 10. – P. 4498-4508.

8. Liu H., Hin J., Tao X. et al. Immunity of unloaded dendritic cells in lung melanoma of mice // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2007. – Vol. 27, №. 4. – P. 381-384.

## **Контрольные вопросы:**

- 1.** Определение и общая характеристика фотодинамической терапии (ФДТ).
- 2.** Классы отечественных фотосенсибилизаторов (ФС) и их особенности при проведении ФДТ.
- 3.** Фотосенсибилизаторы (ФС) и их значение при проведении ФДТ.
- 4.** Механизм селективного накопления ФС в опухолях.
- 5.** Механизм фотодинамического эффекта.
- 6.** Синглетный кислород и место его образования.
- 7.** Длительность существования синглетного кислорода в тканях.
- 8.** Способ увеличения образования синглетного кислорода в тканях при ФДТ.
- 9.** Особенность воздействия синглетного кислорода на опухолевую ткань.
- 10.** Особенность воздействия синглетного кислорода на сосуды опухолевой ткани.
- 11.** Способ усиления эффекта ФДТ на сосуды опухоли.
- 12.** Механизм некроза опухолевой ткани под влиянием ФДТ.
- 13.** Особенность воздействия ФДТ на апоптоз опухолевой ткани.
- 14.** Особенность индукции апоптоза при проведении ФДТ.
- 15.** Особенность воздействия ФДТ на гуморальный и клеточный иммунитет организма человека.
- 16.** Механизмы снижения активности опухолевого процесса под влиянием ФДТ.
- 17.** Воздействие ФДТ на циркулирующие опухолевые клетки.
- 18.** Механизм резорбции опухоли после воздействия ФДТ.
- 19.** Значение фагоцитоза в резорбции опухоли после воздействия ФДТ.
- 20.** Этапы фотодинамической терапии.
- 21.** Последствия резорбции опухолевой ткани после воздействия ФДТ.

- .....
- 22.** Роль свободных радикалов, образующихся в опухолевой ткани под воздействием ФДТ.
  - 23.** Эффект фотобличинга при ФДТ.
  - 24.** Продолжительность резорбции опухоли после воздействия ФДТ.
  - 25.** Целесообразно ли проведение повторных сеансов ФДТ. Показания к повторным сеансам.
  - 26.** Механизм антибактериального и антивирусного воздействия ФДТ.
  - 27.** Определение флуоресцентной диагностики новообразований поверхностных тканей.
  - 28.** Значение эндоскопической флуоресцентной диагностики.
  - 29.** Препараты для эндоскопической флуоресцентной диагностики.
  - 30.** Изменение стадирования при флуоресцентной диагностике.
  - 31.** Роль флуоресцентной диагностики в дозиметрии при ФДТ.
  - 32.** Флуоресцентная диагностика глиальных опухолей головного мозга.
  - 33.** Значение флуоресцентной диагностики при ФДТ трахеобронхиального рака.
  - 34.** Роль флуоресцентной диагностики при ФДТ рака мочевого пузыря.
  - 35.** Интраоперационная флуоресцентная диагностика при лечении рака яичников.
  - 36.** Флуоресцентная диагностика при операциях «second look».
  - 37.** Показания для ФДТ.
  - 38.** Противопоказания для ФДТ.
  - 39.** Особенности фотосенсибилизаторов 1 поколения.
  - 40.** Особенности фотосенсибилизаторов 2 поколения.
  - 41.** Проявление фототоксического эффекта фотосенсибилизаторов.
  - 42.** Длительность фототоксического эффекта при использовании ФС различных классов.
  - 43.** Лазерные установки, используемые для проведения ФДТ.
  - 44.** Способы дозиметрии при ФДТ.

- 45.** Способы расчета плотности энергии при проведении ФДТ.
- 46.** Расчет плотности мощности лазерного излучения при проведении ФДТ.
- 47.** Как сократить общее время лазерного облучения при проведении ФДТ.
- 48.** Что произойдет при превышении:  
а) лечебной дозы ФС; б) оптимальной дозы света.
- 49.** Какие лазеры предпочтительней при проведении ФДТ.
- 50.** Методика проведения интерстициальной ФДТ.
- 51.** Следует ли увеличивать плотность энергии при ФДТ пигментированных меланом.
- 52.** Общая методика проведения ФДТ.
- 53.** Виды лазерного облучения в методике проведения ФДТ.
- 54.** Продолжительность процедуры ФДТ.
- 55.** Кратность процедур ФДТ.
- 56.** Факторы, влияющие на экспозицию лазерного излучения при ФДТ и количество процедур.
- 57.** Особенности ФДТ злокачественных опухолей кожи и слизистых.
- 58.** Особенности ФДТ у больных раком молочной железы.
- 59.** Особенности ФДТ у больных раком мочевого пузыря.
- 60.** Какая выходная мощность лазера устанавливается при проведении ФДТ с цилиндрическим диффузором.

## Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов.

### 1. Фотодинамическая терапия – это:

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | метод локального лечения опухолей   |   |
| б                      | метод системного лечения опухолей   |   |
| в                      | метод лучевой терапии   |   |
| г                      | метод локального лечения опухолей с использованием фототоксического эффекта | +                                       |

### 2. Сколько компонентов необходимо для реализации фототоксического эффекта

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | 1                |   |
| б                      | 2                |   |
| в                      | 3                | +                                       |
| г                      | 4                |   |

### 3. Какой из классов фотосенсибилизаторов используется в настоящее время наиболее часто

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов            | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------|---|
| а                      | производные гематопорфирина |   |
| б                      | производные хлоринов        | +                                       |
| в                      | фталоцианины                |   |
| г                      | бактериохлорины             | +                                       |

### 4. Какова глубина проникновения лазерного излучения на длине волны 662 нм

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | 0,5              |   |
| б                      | 1,0              |   |
| в                      | 3,0              | +                                       |

### 5. Зависит ли накопление фотосенсибилизатора в опухоли от ее морфологического типа

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                        | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | да                                      |   |
| б                      | нет                                     | +                                       |
| в                      | зависит от степени злокачественности    |   |
| г                      | не зависит от степени злокачественности |   |

### 6. Какова максимальная терапевтическая широта фотосенсибилизаторов из группы хлоринов

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов    | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------|---|
| а                      | превышение в 2 раза |   |
| б                      | превышение в 3 раза |   |
| в                      | превышение в 4 раза |   |
| г                      | превышение в 5 раз  |   |
| д                      | превышение в 6 раз  | +                                       |

### 7. Синглетный кислород и место его образования

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                       | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | в межклеточной жидкости                |   |
| б                      | в органеллах клеток                    |   |
| в                      | в месте накопления фотосенсибилизатора | +                                       |
| г                      | в строме опухоли                       |   |

### 8. Длительность существования синглетного кислорода в тканях

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | сек              |   |
| б                      | мин              |   |
| в                      | часы             |   |
| г                      | нс               | +                                       |

**9. Способ увеличения образования синглетного кислорода в тканях при ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                      | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------------------|---|
| а                      | увеличить дозу ФС                     |   |
| б                      | увеличить световой поток              |   |
| в                      | увеличить насыщение тканей кислородом | +                                       |
| г                      | сдавить опухоль                       |   |

**10. Особенность воздействия синглетного кислорода на опухолевую ткань**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | запускает реакции перекисного окисления липидов                   |   |
| б                      | оказывает цитотоксическое действие на ядро клеток                 |   |
| в                      | ингибирует тирозинкиназные рецепторы                              |   |
| г                      | повреждает мембраны опухолевых клеток и эндотелий сосудов опухоли | +                                       |

**11. Особенность воздействия синглетного кислорода на сосуды опухолевой ткани**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------------|---|
| а                      | вызывает спазм и сосудистый стаз  | +                                       |
| б                      | увеличивает проницаемость сосудов |   |
| в                      | повреждает тромбоциты крови       |   |
| г                      | не влияет на состояние эндотелия  |   |

**12. Особенность индукции апоптоза при проведении ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | апоптоз - форма реакции клеток на фотоповреждение                | +                                       |
| б                      | апоптоз не развивается в ответ на фотоповреждение                |   |
| в                      | апоптоз не зависит от ФС и света                                 |   |
| г                      | апоптоз не имеет характера прямого цитотоксического действия ФДТ |   |

**13. Особенность воздействия ФДТ на гуморальный и клеточный иммунитет организма человека**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | прямое фотоповреждение опухолевых клеток                    |   |
| б                      | ФДТ влияет только на клеточный иммунитет                    |   |
| в                      | ФДТ стимулирует только выработку иммуноглобулинов           |   |
| г                      | ФДТ стимулирует, как клеточный, так и гуморальный иммунитет | +                                       |

**14. Механизмы снижения активности опухолевого процесса под влиянием ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов    | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------|---|
| а                      | превышение в 2 раза |   |
| б                      | превышение в 3 раза |   |
| в                      | превышение в 4 раза |   |
| г                      | превышение в 5 раз  |   |
| д                      | превышение в 6 раз  | +                                       |

**15. Воздействие ФДТ на циркулирующие опухолевые клетки**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | ФС в них не накапливается  |   |
| б                      | ФС накапливается, но не повреждает   |   |
| в                      | ФС накапливается и проявляет цитотоксическое действие при воздействии светом | +                                       |
| г                      | ФС повреждает циркулирующие клетки без освещения                             |   |



## 16. Механизм резорбции опухоли после воздействия ФДТ

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | резорбция опухоли происходит за счет макрофагов               |   |
| б                      | резорбция опухоли происходит за счет нейтрофилов              |   |
| в                      | резорбция опухоли происходит за счет дендритных клеток        |   |
| г                      | резорбция опухоли происходит за счет нейтрофилов и макрофагов | +                                       |

## 17. Какие осложнения возможны при ФДТ полых органов

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов      | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------|---|
| а                      | аллергические реакции |   |
| б                      | кардиотоксичность     |   |
| в                      | рубцовый стеноз       |   |
| г                      | перфорация            | +                                       |

## 18. Какие осложнения возможны при превышении дозы света

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                 | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------------|---|
| а                      | не зависят от дозы света         |   |
| б                      | глубокий некроз тканей           | +                                       |
| в                      | присоединение вторичной инфекции |   |
| г                      | выраженный болевой синдром       |   |

## 19. Какой расчет дозы света является оптимальным

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | исходя из литературных данных                                  |   |
| б                      | исходя из расчетов по формуле                                  |   |
| в                      | исходя из мощности лазера                                      |   |
| г                      | исходя из мощности лазера и плотности мощности в зоне засветки | +                                       |

**20.** Какой режим лазерного излучения является оптимальным для реализации фотодинамической эффекта

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов        | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------|---|
| а                      | непрерывный             |   |
| б                      | импульсно-периодический | +                                       |
| в                      | не имеет значения       |   |

**21.** Как эффективнее проводить фотодинамическую терапию – большим полем и длительно или малыми полями

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | не имеет значения  |   |
| б                      | большим полем и длительно                                    |   |
| в                      | малыми полями с большой плотностью мощности на поле засветки | +                                       |

**22.** Существует ли опасность кровотечения при ФДТ опухоли бронха

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | нет              | +                                       |
| б                      | да               |   |

**23.** Роль свободных радикалов, образующихся в опухолевой ткани под воздействием ФДТ

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                       | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | окисление мембран клеток и их органелл | +                                       |
| б                      | воздействие на строму опухоли          |   |
| в                      | воздействие на цитокины                |   |

**24.** Эффект фотоблисинга при ФДТ

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов               | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------------|---|
| а                      | обесцвечивание красителя       | +                                       |
| б                      | фотосенсибилизация тканей      |   |
| в                      | накопление красителя в клетках |   |

## 25. Продолжительность резорбции опухоли после воздействия ФДТ

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | 2 недели         |   |
| б                      | 2 месяца         |   |
| в                      | 4-6 недель       | +                                       |

## 26. Целесообразно ли проведение повторных сеансов ФДТ. Показания к повторным сеансам.

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------|---|
| а                      | нет               |   |
| б                      | да. По показаниям | +                                       |
| в                      | всегда            |   |

## 27. Определение флуоресцентной диагностики новообразований поверхностных тканей

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | не имеет значения перед ФДТ                             |   |
| б                      | позволяет уточнить факт накопления ФС и границы опухоли | +                                       |

## 28. Значение эндоскопической флуоресцентной диагностики

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | не имеет значения перед ФДТ                                   |   |
| б                      | позволяет уточнить наличие и границы невидимой глазом опухоли | +                                       |
| в                      | только по показаниям  |   |

## 29. Изменение стадирования при флуоресцентной диагностике

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | возможно         | +                                       |
| б                      | никогда          |   |
| в                      | редко            |   |

**30. Роль флуоресцентной диагностики в дозиметрии при ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------------|---|
| а                      | не влияет на дозу света            |   |
| б                      | позволяет определить выцветание ФС | +                                       |
| в                      | не влияет на дозу ФС               |   |

**31. Флуоресцентная диагностика глиальных опухолей головного мозга**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                                       | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | не имеет смысла  |   |
| б                      | не требует введения ФС                                 |   |
| в                      | позволяет определить показания к интраоперационной ФДТ | +                                       |

**32. Роль флуоресцентной диагностики при ФДТ рака мочевого пузыря**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | не проводится   |   |
| б                      | не имеет диагностической ценности   |   |
| в                      | позволяет определить множественность поражения слизистой, границы опухоли и радикальность ТУР | +                                       |

**33. Интраоперационная флуоресцентная диагностика при лечении рака яичников**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | не проводится  |   |
| б                      | не имеет диагностической ценности                          |   |
| в                      | позволяет выявить невидимые при лапароскопии очаги опухоли | +                                       |

**34. Длительность фототоксического эффекта при использовании ФС различных классов**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов      | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------|---|
| а                      | несколько часов       |   |
| б                      | от суток до недели    |   |
| в                      | от суток до 6 месяцев | +                                       |

**35. Как сократить общее время лазерного облучения при проведении ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | увеличить плотность мощности                            |   |
| б                      | увеличить время облучения                               |   |
| в                      | разделить большое поле облучения на несколько маленьких | +                                       |

**36. Какие лазеры предпочтительней при проведении ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------|---|
| а                      | твердотельные     |   |
| б                      | полупроводниковые | +                                       |
| в                      | на красителях     |   |

**37. Следует ли увеличивать плотность энергии при ФДТ пигментированных меланом**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                            | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | да  |   |
| б                      | нет   |   |
| в                      | только при сильно пигментированных опухолях | +                                       |

**38. Факторы, влияющие на экспозицию лазерного излучения при ФДТ и количество процедур**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                    | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| а                      | размеры и глубина залегания опухоли | +                                       |
| б                      | выбор ФС                            |   |
| в                      | выходная мощность лазера            |   |

**39. Особенности ФДТ злокачественных опухолей кожи и слизистых**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | особенностей нет   |   |
| б                      | доза света должна быть больше обычной                              |   |
| в                      | доза света должна быть оптимальной во избежание образования рубцов | +                                       |

**40. Особенности ФДТ у больных раком молочной железы**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | Особенностей нет  |   |
| б                      | ФДТ зависит от размеров опухоли и стадии опухолевого процесса | +                                       |
| в                      | ФДТ не влияет на отдаленные результаты лечения                |   |

**41. Особенности ФДТ у больных раком мочевого пузыря**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                                    | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | ФДТ не проводится из-за неэффективности             |   |
| б                      | ФДТ проводится вместе с флуоресцентной диагностикой | +                                       |
| в                      | ФДТ проводится вместе с химиотерапией               |   |

**42. Какая выходная мощность лазера устанавливается при проведении ФДТ с цилиндрическим диффузором**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а                      | 3 Вт             |   |
| б                      | 5 Вт             |   |
| в                      | не более 1,2 Вт  | +                                       |

**43. Что произойдет при превышении:**

а) лечебной дозы ФС; б) оптимальной дозы света

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов            | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------|---|
| а                      | без последствий             |   |
| б                      | увеличение зоны некроза     | +                                       |
| в                      | повреждение здоровых тканей |   |

**44. Проявление фототоксического эффекта фотосенсибилизаторов**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов             | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------|---|
| а                      | боли в суставах              |   |
| б                      | повышение температуры        |   |
| в                      | гиперемия кожи и светобоязнь | +                                       |

**45. Флуоресцентная диагностика при операциях «second look»**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов              | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------|---|
| а                      | не применяется                |   |
| б                      | помогает найти микрометастазы | +                                       |
| в                      | мало эффективна               |   |

**46. Механизм антибактериального и противовирусного воздействия ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов                       | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | ФДТ не используется                    |   |
| б                      | разрушение мембраны бактерий и вирусов | +                                       |
| в                      | ФДТ мало эффективна                    |   |

**47. Значение фагоцитоза в резорбции опухоли после воздействия ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | фагоциты не участвуют   |   |
| б                      | фагоциты утилизируют обломки и фрагменты опухолевых клеток и органелл | +                                       |

**48. Механизмы снижения активности опухолевого процесса под влиянием ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | прямой цитотоксический эффект на все клоны опухолевых клеток | +                                       |
| б                      | не влияет на активность опухолевого процесса                 |   |
| в                      | влияет только на химиорезистентные клоны                     |   |

**49. Механизм селективного накопления ФС в опухолях**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов   | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а                      | накапливается во всех типах биоткани   |   |
| б                      | накапливается только в железистой ткани  |   |
| в                      | избирательно накапливается в клетках и их органеллах, что называется амфифильность | +                                       |

**50. Возможно ли повреждение здоровых участков головного мозга при интраоперационной ФДТ**

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов  | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а                      | Особенностей нет  |   |
| б                      | ФДТ зависит от размеров опухоли и стадии опухолевого процесса | +                                       |
| в                      | ФДТ не влияет на отдаленные результаты лечения                |   |





**ООО «РАДА-ФАРМА»**

РФ, 109316, г. Москва,  
Волгоградский пр-т, д.42, корп.5  
Тел.: +7 (495) 980-13-05  
Сайт: [www.radapharma.ru](http://www.radapharma.ru)  
E-mail: [office@radapharma.ru](mailto:office@radapharma.ru)

**Организация кабинета ФДТ и ФД.  
Обучение врачей, заказ фотосенсибилизаторов и  
оборудования для ФДТ и ФД**

Директор по развитию  
Сердюченко Галина Викторовна  
Тел.: +7 (913) 899-25-50  
E-mail: [g.serdyuchenko@radapharma.ru](mailto:g.serdyuchenko@radapharma.ru)

# КАЧЕСТВО. НАДЕЖНОСТЬ. ГАРАНТИЯ.

## ВСЕ, ЧТО НЕОБХОДИМО ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



### ОБОРУДОВАНИЕ

ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ

**ЛАЗЕРНЫЕ ДИОДНЫЕ  
АППАРАТЫ ЛАХТА-МИЛОН**  
(662нм, 635нм, 670нм)



### ПРЕПАРАТЫ

ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ

**ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ  
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**



Группа компаний МИЛОН  
ООО «Квалитек»  
ООО «МИЛОН лазер»  
+7 (812) 9-700-900  
info@milon.ru  
www.milon.ru



**Radapharma**

ООО «РАДА-ФАРМА®»  
тел.: +7 (495) 980-13-05  
office@radapharma.ru  
www.radapharma.ru

ISBN 978-5-6041252-5-0



9 785604 125250

