Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу

Горанская Е.В., Каплан М.А.

ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск, Россия

Введение: у 20% пациентов при раке молочной железы (РМЖ) наблюдают метастазы в кожу. Метастатические очаги чаще располагаются на коже грудной стенки и представляют собой округлые узелки плотной консистенции. Цель исследования: изучить возможность использования фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором (ФС) фотолон для лечения кожных метастазов рака молочной железы. Материалы и методы: проведена ФДТ 392 узловых и узелковых форм кожных метастазов рака молочной железы 41 пациентке. Всем больным вводили ФС фотолон в дозе 0,9-1,6 мг/кг. ФДТ проводили при следующих параметрах: поля облучения − от 1 до 6 см, число полей − от 1 до 26, плотность мощности − от 0,11 до 0,56 Дж/см^2, выходная мощность − от 0,3 до 2 Вт, плотность энергии − от 50 до 600 Дж/см^2. Результаты: полная регрессия получена в 46%, частичная – в 39% наблюдений, прогрессирование зафиксировано в 15% случаев. Объективный ответ получен в 85%. Заключение: ФДТ-метод позволяет достичь хороших результатов лечения кожных метастазов РМЖ при незначительном количестве побочных эффектов.

Ключевые слова: *рак молочной железы, метастазы в кожу, фотосенсибилизатор, хлорин, фотолон, лазерное излучение, фотодинамическая терапия, флюоресцентная спектроскопия*.

Введение

Метастазы в кожу наблюдаются в 20% случаев рака молочной железы (РМЖ), локализуются чаще на грудной стенке вблизи от первичной опухоли, развиваются, преимущественно, после оперативного лечения, реже до него. Метастатические очаги чаще всего представляют собой дискретные округлые или овальные узелки, плотной или плотно-эластической консистенции, размером от 1-2 мм до 1-3 см в диаметре. Они безболезненные, подвижные, не склонные к эрозированию или изъязвлению. Кожа над ними бывает часто телесного, реже красноватого, пурпурного, коричневого или чёрного цвета. Иногда метастазы имеют необычную конфигурацию, напоминая фурункулы, пиогенные гранулёмы или кератоакантомы. Кожные метастазы обычно бывают множественными, располагаются рассеянно или локализованно, иногда зостероформно. Метастазы в кожу при РМЖ локализуются на передней грудной стенке (30-46%), по послеоперационному рубцу (от 20 до 30,4%), на боковой поверхности грудной клетки и зоне спины (30%). У 22,2% пациентов метастазы наблюдаются на лице, у 15% − на коже передней брюшной стенки, у 13,5% − на коже головы и у 9% пациентов − на коже шеи [1].

При лечении метастатического РМЖ, как правило, используют системную терапию (химио-, гормоно-) в сочетании с лучевой терапией и при возможности − иссечение метастатического очага [2].

Хирургическое удаление метастазов рака молочной железы не всегда возможно в связи с множественным характером поражения, большой распространённостью процесса. В свою очередь, соматическое состояние больных, перенесших комбинированное лечение, порой не позволяет осуществлять хирургическое вмешательство в оптимальном объёме. Результативность

Горанская Е.В.* – научн. сотр., врач-онколог; **Каплан М.А.** – зав. отд., д.м.н., проф. ФГБУ МРНЦ Минздрава России.
*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (484) 399-31-46; e-mail: goranskaya77@mail.ru.

консервативной терапии больных с метастазами РМЖ во многом зависит от чувствительности опухоли к лучевой и лекарственной терапии. Множественный характер метастазирования в ряде случаев ограничивает возможности лучевого лечения. Положительный эффект полихимиотерапии (полная или частичная регрессия) при метастазах РМЖ в кожу с применением стандартных схем лечения достигается в 22-27% случаев со сроком ремиссии 2-3 месяца. Продление сроков ремиссии требует многокурсовой полихимиотерапии (ПХТ). Кроме того, следует отметить иммуносупрессивное действие лучевой терапии и химиотерапии.

Для местного лечения единичных кожных метастазов традиционно используется хирургический метод, реже − лучевая терапия. Из других методов следует отметить локальную химиотерапию (МИЛТЕКС), электрохимиотерапию, брахитерапию, лазерную деструкцию, криотерапию, гипертермию и т.д. [3].

Таким образом, неудовлетворённость результатами терапии больных с поражением кожи при РМЖ заставляет клиницистов искать новые методы и совершенствовать схемы комплексного и комбинированного лечения.

Фотодинамическая терапия является одним из эффективных методов лечения злокачественных образований кожи и слизистых, а также многих неонкологических заболеваний [3-9]. Данный метод основан на способности опухолевых тканей избирательно накапливать некоторые фотосенсибилизаторы в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани [10, 11]. При этом препарат вводят внутривенно или локально, внутрь опухоли [12]. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли [13-16]. Облучение проводят дистанционно или с внутритканевым введением световодов [3, 17]. Тромбоз сосудов опухоли, стимуляция локального противоопухолевого иммунитета способствуют гибели опухолевых клеток [13, 14, 18-21]. Метод может применяться самостоятельно, в сочетании с хирургическим и лучевым лечением для улучшения результатов и профилактики рецидивов, а также с паллиативной целью [1]. Высокая избирательность поражения опухолей, отсутствие выраженных побочных реакций, возможность повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения качественно отличает ФДТ [13].

Цель данного исследования − изучить возможность использования фотодинамической терапии с фотолоном в лечении кожных метастазов при раке молочной железы.

Материалы и методы

ФДТ проводили у 41 больной, включённой в исследование. Суммарно выполнено лечение 392 узловых и узелковых форм кожных метастазов рака молочной железы.

Для ФДТ использовали фотосенсибилизатор (ФС) второго поколения группы хлоринов – фотолон, обладающий полосой поглощения в красной области спектра – 660-670 нм. Смещение спектра в длинноволновую область позволило повысить проницаемость тканей для видимого света и снизить поглощение света гемоглобином крови в области 500-600 нм, что играет существенную роль для повышения эффективности фотодинамической терапии опухолей. Фо-

толон вводили внутривенно капельно из расчёта 0,9-1,6 мг/кг. Для проведения ФДТ использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Латус-2». Длина волны излучения аппарата − 661±1 нм, что соответствует максимуму спектрального поглощения фотосенсибилизатора, максимальная выходная мощность − 2 Вт. Для доставки световой энергии к опухоли использовали гибкие моноволоконные кварцевые световоды. Перед проведением лечения с диагностической целью проводили флюоресцентную спектроскопию, при этом визуализировались метастатические очаги в виде ярко светящегося пятна на фоне тёмных здоровых тканей. Такая диагностика позволяет увидеть дополнительные опухолевые микроочаги, не диагностируемые визуально и при ультразвуковом исследовании. Флюоресцентную спектроскопию проводили на техническом комплексе «Lesa-6». У пациенток при флюоресцентной спектроскопии через 3 часа после введения фотолона наблюдали высокий уровень интенсивности флюоресценции в опухолевых тканях по отношению к здоровой коже − 1:4.

С учётом данных, полученных при спектро-флюоресцентном обследовании больных, а также на основании распространённости опухолевого процесса и соматического состояния пациентки, планировали сеанс ФДТ. Границы полей облучения обозначали метками с отступлением не менее 0,5 см от видимых границ метастатических очагов, при лечении проводили защиту окружающих здоровых тканей с использованием экранов из светонепроницаемых материалов. Сеанс ФДТ проводили через 3 часа после введения фотолона, т.е. при достаточно высоком градиенте накопления фотосенсибилизатора в поражённых тканях. При проведении контрольной спектроскопии опухолевых поражений после сеанса фотодинамической терапии отмечали снижение уровня флюоресценции, что являлось подтверждением протекающих в опухоли во время сеанса ФДТ фотохимических реакций, сопровождающихся некрозом опухолевых тканей.

К опухолям подводили лазерное излучение с плотностью энергии 50-600 Дж/см^2 в зависимости от клинической и морфологической формы опухоли, глубины инфильтрации. Плотность мощности (Ps, Вт/см^2) рассчитывали путём деления величины мощности на выходе световода (Рв, Вт) на площадь облучения (см^2). Ps=Рв/S, где Ps – плотность мощности, Рв – выходная мощность, S – площадь светового пятна. Время облучения T (с) определяли путём деления заданной величины плотности энергии (E, Дж/см^2), которую необходимо подвести к опухоли, на рассчитанную плотность мощности: T=E/Ps.

Все образования были морфологически верифицированы. Средний возраст пациенток составил 65,6 лет (от 36 до 81 года). На момент лечения у 26 больных были выявлены только кожные метастазы, у 6 − сочетание с поражением костей скелета, у 4-х пациенток внутрикожные метастазы сочетались с поражением контрлатеральных лимфатических узлов и контрлатеральной молочной железы и 5 больных помимо поражения кожи имели метастазы во внутренние органы.

В одном случае образования наблюдали только на коже головы, у одной больной очаги локализовались на передней брюшной стенке, у 6 пациенток был генерализованный процесс: кожа передней грудной стенки, боковая поверхность грудной стенки, кожа спины, кожа верхней конечности со стороны опухолевого процесса, у 33 пациенток − образования отмечали по ходу послеоперационного рубца и передней поверхности грудной клетки.

Всем больным вводили ФС фотолон в дозе 0,9-1,6 мг/кг. За 20 минут до начала сеанса ФДТ проводили премедикацию с использованием наркотических и ненаркотических анальгетиков. После введения ФС проводили процедуру флюоресцентного и спектрального компьютерного анализа. Затем проводился сеанс ФДТ, размер полей облучения варьировал от 1 до 6 см, число полей − от 1 до 26, плотность мощности (Ps) − от 0,11 до 0,56 Дж/см^2, выходная мощность (Рв) − от 0,3 до 2 Вт, плотность энергии (Е) − от 50 до 600 Дж/см^2.

Результаты и обсуждение

Визуально непосредственно после сеанса ФДТ отмечали побледнение и цианоз очага, за счёт спазма и стаза в сосудах тканей, а через двое суток в зоне лечения мы наблюдали гиперемию, отёк, болезненность при пальпации. Явления воспаления нарастали иногда до конца первой недели, а затем начинали стихать. На месте метастатического очага формировался геморрагический некроз. Через 2-3 недели в зоне лечения наблюдали плотный струп. Иногда отмечался подъём температуры на первые сутки до субфебрильных цифр. При множественных очагах применяли антибактериальное лечение, при болевом синдроме использовали анальгетики.

Результаты лечения кожных метастазов РМЖ оценивали через 1-2 месяца после окончания лечения по принятым критериям ВОЗ [22].

Полная регрессия (ПР) – полное исчезновение визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста, установленное через 1 месяц после проведения лечения. *Частичная регрессия (ЧР)* – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей опухолевых образований) на 50% и более, установленное через месяц после проведения лечения. *Стабилизация (Ст)* – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей) менее чем на 50% или отсутствие изменений. *Прогрессирование (Пр)* – увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на 20% или появление новых. Также оценивали *объективный ответ* – сумму полной и частичной регрессии (*ПР+ЧР*) и *лечебный эффект* – сумму полной регрессии, частичной регрессии и стабилизации (*ПР+ЧР+Ст*) [14].

Полная регрессия отмечена у 19 пациенток (46%) − это больные с изолированными кожными метастазами, общее число очагов менее 8. Частичная регрессия получена в 16 случаях (39%), среднее число метастатических очагов около 8. Прогрессирование опухолевого процесса отмечалось у 6 больных (15%) − это пациентки с множественным поражением более 3-х областей, среднее число очагов около 15. Таким образом, объективный ответ был получен в 85%. При оценке опухолевых очагов (n=392) мы получили следующие результаты: полная регрессия была достигнута при лечении 163 метастатических очагов (42%), частичная регрессия − при лечении 137 очагов (35%) и продолженный рост образований был отмечен в 92 случаях (23%). При лечении опухолевых очагов объективный ответ получен в 78%. Результаты наших исследований согласуются с результатами ФДТ с фотосенсибилизаторами фотосенс, аласенс, фотогем, когда полная регрессия метастазов в кожу при РМЖ получена в 39-51% случаев, объективный положительный ответ в 96-98% [23]. По данным американских и европейских учёных, при проведении ФДТ с фотосенсибилизаторами фотофрин, фотосан, метотетрахлорин у пациенток

с кожными метастазами РМЖ (более 500 очагов) объективный ответ получен в 100% случаев, полная регрессия − в 65-73% [24, 25].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что ФДТ кожных метастазов при раке молочной железы с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда фотолон позволяет достигнуть лечебного эффекта в 85% случаев. При этом полный регресс отмечен в 46% и частичный − в 39%. Следовательно, фотодинамическую терапию можно считать методом, который при наименьшем количестве побочных эффектов дает возможность достичь хорошего результата, что позволяет рекомендовать его к применению в лечебно-профилактических учреждениях.

Литература

1. **Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A.** Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy //J. Clin. Oncol. 2010. N 28. P. 15.
2. **Золотков А.Г., Аминов Г.Г., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Оркина А.Б.** Сравнительный анализ результатов комплексного лечения местнораспространённого рака молочной железы с использованием ускоренного и конвенционального режимов облучения //Сибирский онкологический журнал. 2013. № 3. P. 20-24.
3. **Цыб А.Ф., Каплан М.А, Романко Ю.С., Попучиев В.В.** Фотодинамическая терапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 192 с.
4. **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.
5. **Каплан М.А., Романко Ю.С.** Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004. № 1. С. 43-48.
6. **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., Челюканова М.В., Козлова Е.С.** К проблеме лечения базалиом кожи //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 4-9.
7. **Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Третьякова Б.И., Таранец Т.А.** Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004. № 6. С. 6-10.
8. **Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Сурова Л.В., Эпатова Т.В.** Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита //Радиация и риск. 2014. Т. 23, № 1. С. 66-77.
9. **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.
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. **Романко Ю.С., Коренев С.В., Попучиев В.В., Вайсбейн И.З., Сухова Т.Е.** Основы фотодинамической терапии. Калининград: Страж Балтики, 2010. 136 с.
13. **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. V.138, N 6. P. 584-589.
14. **Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V.** Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditasine and photoenergy density //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005. V. 139, N 4. P. 460-464.
15. **Dougherty T.J.** An update on photodynamic therapy applications //J. Clin. Laser. Med. Surg. 2002. V. 20, N 1. P. 3-7.
16. **Huang Z., Xu H., Meyers A., Musani A., Wang L., Tagg R., Bardawi A., Chen Y.** Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges //Technol. Cancer. Res. Treat. 2008. V. 7, N 4. P. 309-320.

17. **Скугарева О.А., Попучиев В.В., Сухова Т.Е., Капинус В.Н., Каплан М.А.** Фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением опухоли //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 2. С. 4-6.
18. **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.
19. **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.
20. **Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R.** Photodynamik therapy and antitumour immunity //Nature Reviews Cancer. 2006. N 6. P. 535-545.
21. **Романко Ю.С.** Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. … д-ра мед. наук. Обнинск, 2005. 41 с.
22. WHO Handbook for Reporting Results for Cancer Treatment. Geneva, 1979.
23. **Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В.** Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика у больных раком молочной железы с использованием отечественных фотосенсибилизаторов //Лазерная медицина. 2002. Т. 6, Вып. 1. С. 25-28.
24. **Cuenca R.E., Allison R.R., Sibata C., Downie G.H.** Breast cancer with chest wall progression: treatment with photodynamic therapy //Annals of Surgical Oncology. 2004. V. 11, N 3. P. 322-327.
25. **Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D., Hornung R., Walt H., Degen A., Fehr M.** Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer //Int. J. Cancer. 2001. V. 93, N 5. P. 720-724.

Photodynamic therapy of cutaneous metastases from breast cancer

Goranskaya E.V., Kaplan M.A.

Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation,
Obninsk, Russia

Introduction: In 20% of cases the breast cancer is accompanied by the development of cutaneous metastases, which are like dense small round nodules and most commonly present on the *chest wall.* The purpose of the study was to research into the possibility to use photodynamic therapy (PDT) with the photosensitizer “photolon” for treatment of cutaneous metastases of breast cancer. Materials and methods: PDT with Photolon photosensitizer was administered to 41 patients with skin metastases from breast cancer. The total number of treated nodule and nodular lesions was 392. The photosensitizer at dose of 0.9-1.6 mg/kg was injected to all patients. Radiation area varied from 1 to 6 cm, the number of fields varied from 1 to 26, the light energy density varied from 0.11 to 0.56 J/cm^2, a light power density varied from 0.3 to 2.0 W/cm^2. Results: Metastases that received PDT showed complete regression in 46% of lesions, partial regression in 39% of lesions, progression occurred in 15%. Objective response to treatment was 85%. Conclusions: The use of PDT with photosensitizers for cutaneous metastases from breast cancer allows obtaining satisfactory results in the presence of insignificant number of side effects.

Key words: *breast cancer, skin metastasis, photosensitizer, chlorine, photolon, laser radiation, photodynamic therapy, fluorescent spectroscopy*.

Goranskaya E.V.* – Researcher, Oncologist; **Kaplan M.A.** – Head of Dep., MD, Prof. MRRC.
*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-31-46; e-mail: goranskaya77@mail.ru.

References

1. **Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A.** Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2010, vol. 28, pp. 15.
2. **Zolotkov A.G., Aminov G.G., Ragulin Yu.A., Gulidov I.A., Orkina A.B.** Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov kompleksnogo lecheniya mestnorasprostranennogo raka molochnoi zhelezy s ispol'zovaniem uskorennogo i konvekcial'nogo rezhimov [Comparative analysis of accelerated and conventional radiotherapy regimens in complex treatment of locally advanced breast cancer]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2013, no. 3, pp. 20-24.
3. **Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** *Fotodinamicheskaya terapiya* [Photodynamic therapy]. Moscow, MIA Publ., 2009. 195 p.
4. **Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaia E.V.** Fotodinamicheskaya terapiya: rezul'taty i perspektivy [Photodynamic therapy: results and prospects]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2013, vol. 22, no. 3, pp. 115-123.
5. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S.** Fotodinamicheskaya terapiya [Photodynamic Therapy]. *Fizioterapiea, bal'neologiya i reabilitatsiya – Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, 2004, no. 1, pp. 43-48.
6. **Molochkov V.A., Snarskaia E.S., Poliakov P.Yu., Afonin A.V., Suhova T.E., Romanko Yu.S., Hlebnikova A.N., Taranec T.A., Koroleva L.P., Kladova A.Yu., Chelyukanova M.V., Kozlova E.S.** K probleme lecheniia bazaliom kozhi [To the problem of treatment of skin basalioma]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney – Russian Journal of cutaneous and venereal diseases*, 2005, no. 6, pp. 4-9.
7. **Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Tret'iakova B.I., Taranets T.A.** Bazal'no-kletochnyy rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennye aspekty fotodinamicheskoi terapii [Skin basal cell carcinoma: problems of treatment and modern aspects of photodynamic therapy]. *Rossiiskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei – Russian Journal of cutaneous and venereal diseases*, 2004, vol. 6, pp. 6-10.
8. **Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Surova L.V., Epatova T.V.** *Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis.* Radiation and Risk, 2014, vol. 23, no. 1, pp. 66-77. [in Russian].
9. **Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** *Klinicheskie aspekty fotodinamicheskoy terapii* [Clinical aspects of photodynamic therapy]. Kaluga, Izdatel'stvo nauchnoy literatury N.F. Bochkarevoy Publ., 2009. 204 p.
10. **Kaplan M.A., Nikitina R.G., Romanko Yu.S., Bozadzhiev L.L., Malygina A.I.** Fotodinamicheskaya terapiya sarkomy M-1 u eksperimental'nykh zhivotnykh [Photodynamic therapy for sarcoma M-1 in animal models]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 1998, vol. 2, no. 2-3, pp. 38-42.
11. **Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Baum R.F., Romanko Yu.S., Mardynskaia V.P., Malygina A.I.** Izuchenie spetsificheskoy fotodinamicheskoy aktivnosti fotoditazina pri fotodinamicheskoy terapii sarkomy M-1 u krys [Study of specific activity of photoditazine for photodynamic therapy of sarcoma M-1 in rats]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Biotherapeutical Journal*, 2003, vol. 2, no. 4, pp. 23-30.
12. **Romanko Yu.S., Korenev S.V., Popuchiev V.V., Vaisbein I.Z., Sukhova T.E.** *Osnovy fotodinamicheskoy terapii* [Basics of photodynamic therapy]. Kaliningrad, Strazh Baltiki Publ., 2010. 136 p.
13. **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, no. 6, pp. 584-589.

14. **Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V.** Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditasine and photoenergy density. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2005, vol. 139, no. 4, pp. 460-464.
15. **Dougherty T.J.** An update on photodynamic therapy applications. *J. Clin. Laser. Med. Surg*., 2002, vol. 20, no. 1, pp. 3-7.
16. **Huang Z., Xu H., Meyers A., Musani A., Wang L., Tagg R., Bardawi A., Chen Y.** Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges. *Technol. Cancer. Res. Treat.*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 309-320.
17. **Skugareva O.A., Popuchiev V.V., Sukhova T.E., Kapinus V.N., Kaplan M.A.** Fotodinamicheskaya terapiya s interstitsial'nym oblucheniem opukholi [Interstitial Photodynamic therapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney – The Russian Journal of cutaneous and venereal diseases*, 2012, vol. 2, pp. 4-6.
18. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Mihina L.N., Fomina I.K., Malygina A.I., Ingel' I.E.** Vliyanie plotnosti svetovoi energii na protivoopukholevuyu effektivnost' fotodinamicheskoi terapii s fotoditazinom [Influence of light energy density at antineoplastic efficiency of photodynamic therapy with photoditazin]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 46-54.
19. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Fomina N.K., Mihina L.N., Malygina A.I., Ingel' I.E.** Deistvie fotodinamicheskoi terapii na rost i funktsional'nuyu morfologiyu sarkomy M-1 [Action of photodynamic therapy with photoditazin on growth and functional morphology of sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2005, vol. 9, no. 4, pp. 41-47.
20. **Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R.** Photodynamic therapy and antitumour immunity. *Nature Reviews Cancer*, 2006, vol. 6, pp. 535-545.
21. **Romanko Yu.S.** *Fotodinamicheskaia terapiia bazal'no-kletochnogo raka kozhi (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Photodynamic therapy for squamous cell carcinoma of the skin (experimental and clinical study). Dr. med. sci. diss. synopsis]. Obninsk, 2005. 41 p.
22. WHO Handbook for Reporting Results for Cancer Treatment. Geneva, WHO, 1979, pp. 24-25.
23. **Vakulovskaya E.G., Shental' V.V.** Fotodinamicheskaya terapiya i flyuorestsentnaya diagnostika u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy s ispol'zovaniem otechestvennykh fotosensibilizatorov [Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics of breast cancer using domestic photosensitizers]. *Lazernaya meditsina – Laser medicine*, 2002, vol. 6, no. 1, pp. 25-28.
24. **Cuenca R.E., Allison R.R., Sibata C., Downie G.H.** Breast cancer with chest wall progression: treatment with photodynamic therapy. *Annals of Surgical Oncology*, 2004, vol. 11, no. 3, pp. 322-327.
25. **Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D., Hornung R., Walt H., Degen A., Fehr M.** Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer. *Int. J. Cancer*, 2001, vol. 93, pp. 720-724.