

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА

Дуванский В.А.^{1,2}, Князев М.В.^{2,3}, Праведников П.В.⁴

¹ ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России

² Российский университет дружбы народов

³ Поликлиника №2 Минэкономразвития РФ

⁴ГКБ №62, Москва

Дуванский Владимир Анатольевич

143000, г. Одинцово, б-р Л. Новоселовой, д. 12

Тел.: 8 (910) 423 0796

E-mail: dvaendo@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых состояний и рака пищевода, механизмы фотодинамического воздействия на опухоль и особенности накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, результаты исследований по применению фотодинамической терапии в лечении раннего рака пищевода, стенозирующего рака пищевода и комбинаций с другими методиками лечения. Определены показания и противопоказания к применению методики. Проанализированы результаты лечения пищевода Барретта методом фотодинамической терапии и проведено сравнение с другими методиками лечения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; рак пищевода; пищевод Барретта.

SUMMARY

This review presents the current possibilities of photodynamic therapy in the treatment of precancerous lesions and cancer of the esophagus, Mechanisms of photodynamic effects on tumor and especially the accumulation of photosensitizer in tumor tissue, results of studies on the use of photodynamic therapy in the treatment of early esophageal cancer, esophageal cancer stenosis and combinations with other treatment techniques. Results of treatment of Barrett's esophagus using photodynamic therapy were analyzed and a compared with other methods of treatment.

Keywords: photodynamic therapy; cancer of the esophagus; Barrett's esophagus.

Фотодинамическая терапия (ФДТ), развивающаяся быстрыми темпами в последнее время, является принципиально новым методом лечения, основанным на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии облучения определенной длины волны генерировать синглетный кислород и кислородсодержащие свободные радикалы, которые вызывают гибель опухолевых клеток. Метод ФДТ выгодно отличается тем, что разрушение опухоли достигается при облучении ее низкоинтенсивным лазерным излучением, исключая опасность неконтролируемого термического повреждения стенки органа, высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений и возможностью

повторения лечебной процедуры. Одним из достоинств метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флуоресцентной диагностики опухолевого процесса.

Механизм действия ФДТ можно представить следующим образом: молекула фотосенсибилизатора, поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов.

При первом типе реакций происходит взаимодействие непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в итоге приводит к образованию свободных радикалов. Во втором типе реакций происходит взаимодействие возбужденного фотосенсибилизатора с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который является

цитотоксическим для живых клеток. Благодаря своему свойству сильного окислителя биомолекул ФДТ довольно быстро нашла свое место в онкологии и оказалась полезной в лечении больных раком различных стадий и локализаций.

В настоящее время считается, что существует три основных компонента воздействия ФДТ на опухоль: прямое цитотоксическое воздействие, поражение сосудов новообразования и иммуноопосредованное воздействие. Факторами, определяющими основной путь воздействия ФДТ, являются не только природа и структура фотосенсибилизатора, его локализация в опухолевых клетках и оксигенация тканей, но и тип опухоли и ее васкуляризация [1; 2].

С помощью электронной и флуоресцентной микроскопии было показано, 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) [3]. Фотосенсибилизаторы хлорин, бензопорфирин, фталоцианин приводят к повреждению лизосом, результатом чего становится утечка гидролитических ферментов. Наблюдается также повреждение ДНК ядра клетки.

Сосудистые нарушения в процессе ФДТ играют важную роль в разрушении клеток опухоли. При этом было показано, что мишенью ФДТ является эндотелий сосудов опухоли. Так, V.N. Fingar и соавт. [4] продемонстрировали, что ФДТ приводит к повышенной проницаемости сосудов, повреждению эндотелиальных клеток, повышенной агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов в местах повреждения, выбросу вазоактивных веществ, в результате чего происходит сосудистый стаз, тромбоз и разрушение сосудов с кровоизлияниями с последующей гипоксией ткани опухоли. K.S. McMahon и соавт. показали зависимость сосудистого эффекта ФДТ от структуры фотосенсибилизатора и от уровня продукции тромбоксана в клетках в ответ на ФДТ [5].

Степень повреждения ткани зависит от многих факторов: вида фотосенсибилизатора, метода его введения, его дозы, типа источника света и дозы облучения, насыщенности ткани кислородом и интервала времени между введением препарата и последующим облучением.

СТЕНОЗИРУЮЩИЙ РАК ПИЩЕВОДА

Диагностика и лечение рака пищевода по-прежнему остаются острой проблемой. Несмотря на небольшую заболеваемость (7,1 на 100 тысяч населения), рак пищевода имеет самый высокий в Российской Федерации показатель одногодичной летальности — 63,2% [6]. Чаще всего рак пищевода диагностируется уже на третьей стадии заболевания, что сопровождается основным проявлением этой болезни — дисфагией. Таким образом, более 70% больных раком пищевода на момент обращения уже страдают от

дисфагии II–IV степени, что существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество жизни [7]. Основной задачей лечения этих пациентов можно считать восстановление адекватного питания, которое крайне затруднено из-за быстрого нарастания непроходимости пищевода.

Наиболее адекватными способами лечения рака пищевода остаются хирургический и лучевой методы, однако не более 30% больных раком пищевода завершают лечение в радикальном объеме.

Показаниями для выполнения паллиативных вмешательств, направленных на восстановление адекватной проходимости пищевода, являются: сужение третьей степени или полная его обтурация злокачественной опухолью, независимо от протяженности поражения, и невозможность радикальной хирургической операции из-за значительной распространенности патологического процесса или высокого риска, обусловленного наличием тяжелой сопутствующей патологии.

Целый ряд проведенных исследований демонстрирует эффективность ФДТ как паллиативного метода лечения стенозирующего рака пищевода. J.D. Luketich и соавт. [8] опубликовали результаты проспективного исследования применения ФДТ с использованием фотофрина в дозе 1,5–2,0 мг/кг с последующим фотооблучением через 48 часов лазером длиной волны 630 нм у 77 пациентов с неоперабельным стенозирующим раком пищевода (64 из них имели аденокарциному и 13 — плоскоклеточный рак). Значительное улучшение проходимости пищевода по балльной шкале оценки дисфагии через 4 недели отмечалось у 90,8% пациентов. Устойчивый гемостаз отмечался у 6 пациентов, средний показатель времени отсутствия дисфагии составил 80 дней, медиана выживаемости — 5,9 мес.

В исследовании A. Maier и соавт. ФДТ выполнена у 40 пациентов со стенозирующим раком пищевода (19 из них имели аденокарциному, 19 плоскоклеточный рак и 2 меланому), у которых стандартные методы лечения оказались безуспешными [9]. Через один месяц после проведения ФДТ средний показатель минимального диаметра просвета пищевода у 28 пациентов увеличился с 6 до 9 мм, 35 пациентов отметили, что смогли осуществить переход от приема только жидкой пищи к кашецеобразной. Средняя выживаемость составила 7,7 мес. при аденокарциноме и 5,8 мес. при плоскоклеточном раке. Сочетание ФДТ с брахитерапией, по данным того же исследования, обладает еще большей эффективностью. Первой группе пациентов ($n = 75$) была выполнена только брахитерапия, тогда как пациентам второй группы проводили ФДТ в комбинации с брахитерапией ($n = 44$). В группе ФДТ отмечались значительно лучшие результаты восстановления проходимости пищевода и уменьшения выраженности дисфагии по балльной шкале ее оценки. Однако в группе ФДТ у пациентов со стадией распространения заболевания T4 лечение у 4 больных осложнилось формированием пищеводно-трахеального свища, у

одного больного — перфорации пищевода и одного случая кровотечения.

Альтернативным методом паллиативного лечения пациентов со стенозирующим раком пищевода является реканализация с помощью Nd:YAG-лазера, одним из недостатков которого считается необходимость в проведении многократных сеансов [10].

Ниже приводятся данные двух рандомизированных исследований сравнительной эффективности ФДТ с фотофрином и Nd:YAG-лазерной фотодеструкции.

В первом исследовании [11] ФДТ была проведена у 32 больных со стенозирующим раком пищевода, Nd:YAG-лазерная фотодеструкция выполнена у 20 пациентов. Улучшение проходимости пищевода отмечалось в обеих группах, но состояние больных по шкале Карновского через один месяц после сеанса лечения в группе ФДТ оказалось лучше. Кроме того, эффект ФДТ был более длительным.

Анализ результатов другого проспективного многоцентрового рандомизированного исследования [12] применения ФДТ у 110 пациентов и Nd:YAG-лазерного воздействия у 108 пациентов с распространенным раком пищевода показал их одинаковую эффективность в обеих группах в отношении уменьшения симптомов дисфагии. Через 1 неделю после начала лечения отмечался одинаковый показатель регрессии опухоли, но через один месяц в группе ФДТ он составил 32%, во 2-й группе — 20% ($p < 0,05$). Полная регрессия опухоли отмечалась в 9 случаях в группе ФДТ и в двух случаях после воздействия Nd:YAG-лазером. Перфорация пищевода произошла в 1% случаев в результате бужирования пищевода в группе ФДТ и у 7% пациентов в группе лазерной фотодеструкции ($p < 0,05$). К вынужденному прекращению сеансов по причине побочных реакций пришлось прибегнуть у 19% пациентов в группе лазерной фотодеструкции и у 3% в группе ФДТ ($p < 0,05$).

В более позднем проспективном одноцентровом исследовании авторы сравнили результаты лечения группы из 84 пациентов с распространенным раком пищевода с помощью ФДТ с фотофрином (группа А) с контрольной группой, состоящей более чем из 100 пациентов, которым проводилось лечение с помощью других методов лечения (дилатация в сочетании с лучевой терапией, гастростомия в сочетании с лучевой терапией, стентирование, оперативное лечение (наложение обходного анастомоза), лазерная фотодеструкция в сочетании с брахитерапией) [13]. Дополнительно провели сравнение результатов ФДТ у 18 пациентов с ранним раком пищевода (группа Е) с результатами радикального хирургического лечения. В группе ФДТ не было отмечено ни одного летального исхода, все пациенты остались удовлетворены результатами лечения, осложнения проявлялись в виде кожной фоточувствительности у 5% пациентов и стриктуры пищевода у 8%. Результаты лечения в группе А показали, что ФДТ обладает одинаковой эффективностью по сравнению с другими

методами лечения. При этом отмечалось преимущество ФДТ при локализации поражения в шейном отделе пищевода. При раннем раке пищевода (группа Е) результаты ФДТ в целом могут быть сопоставимы с радикальным хирургическим лечением.

В исследовании Е.Ф. Странадко и соавт. [14] 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, нарушающего кровоснабжение остаточной опухоли на длительный период времени. При распространенном раке применяли несколько вариантов ФДТ, рассчитанной на паллиативный эффект: улучшение 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 пищевода введение световодов с цилиндрическим диффузором осуществляли после бужирования опухолевой стриктуры по струне-проводнику под рентгено-телевизионным контролем. При наличии экзофитного компонента стенозирующей опухоли, растущей в просвет пищевода, применяли метод комбинированного подведения света для ФДТ: наряду с внутриопухолевым или внутрипросветным 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. При рецидиве дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше и ниже стента ФДТ является единственным возможным методом ликвидации опухолевой стриктуры. Паллиативная ФДТ показана также при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анастомозе после проксимальной резекции желудка и нижне-грудного отдела пищевода, в том числе при высоком распространении рецидивного процесса по пищеводу. Паллиативная эндоскопическая ФДТ значительно улучшает качество и продолжительность жизни больных с обструктивными формами рака пищевода. Эффект реканализации длится 6–7 мес.

Эффективность ФДТ была показана также у пациентов с внутрипросветным ростом опухоли после установки саморасправляющихся стентов [15].

В исследовании из ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» [16] для паллиативного эндоскопического лечения больных с опухолевой стриктурой верхних отделов желудочно-кишечного тракта применяли многокурсовую ФДТ с фотосенсибилизаторами

фотогем, радахлорин и фотосенс. Реканализация была достигнута в 96% случаев. У 59 больных раком пищевода и желудка после установки стента проводили многокурсовую эндоскопическую ФДТ через прозрачную полимерную стенку стента. Тридцатидневная летальность в этой группе составила 4%, медиана выживаемости 6 мес. Осложнений, связанных с ФДТ, проводимой через стент, не было. При стенозирующем раке пищевода и желудка и наличии отдаленных метастазов показатель тридцатидневной летальности составил 14%, а медиана выживаемости — 3 мес. В группе с многокурсовой ФДТ отмечен более высокий уровень качества жизни: менее выраженный болевой синдром (≤ 2 балла по визуально-аналоговой шкале), стабилизация или увеличение массы тела, более поздняя регистрация отдаленных метастазов — 7–8 мес. (в группе без ФДТ — 4,5 мес.).

ФДТ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ПИЩЕВОДА

Различные группы исследователей изучали возможность использования ФДТ для лечения поверхностных форм рака пищевода.

A. Sibille и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования [17] лечения с помощью ФДТ с фотофрином у 123 пациентов с опухолями пищевода от 0,5 до 4,0 см в диаметре. В анализ включены результаты лечения больных раком пищевода, которые либо отказались от операции, либо имели противопоказания или высокий риск оперативного лечения (плоскоклеточная форма рака пищевода, $n = 104$; аденокарцинома, $n = 19$; T1, $n = 116$; T2, $n = 7$). У 56 больных ФДТ проводилась как единственный метод лечения, у 67 — в сочетании с лучевой и/или химиотерапией. Через 6 мес. полная регрессия опухоли был достигнута у 114 пациентов (87%), причем у 87,5% с плоскоклеточной формой рака и у 89% — с аденокарциномой. Повторное лечение после рецидивирования оказалось эффективным у 83% и 62,5% соответственно. 5-летняя выживаемость составила в целом 25%, 21% в группе пациентов с плоскоклеточным раком и 46% в группе пациентов с аденокарциномой. Она была выше в группе ФДТ, чем в группе комбинированного лечения (28% vs. 20%). Умеренно выраженная кожная фоточувствительность отмечалась у 16 пациентов. У 43 пациентов лечение сопровождалось развитием стриктур, требовавших по меньшей мере проведения одного сеанса бужирования.

В исследовании J.F. Savary и соавт. [18] ФДТ была проведена у 31 пациента с ранним плоскоклеточным раком пищевода (Tis или T1a). Полная ремиссия через 2 года отмечалась у 84% пациентов. Для лечения у 9 пациентов использовали производное гематопорфирина, у 8 — фотофрин 2 и у 14 — m-TNPS. Лечение осложнилось развитием стриктуры пищевода у 2 больных и формированием пищеводно-трахеального свища еще у двух больных. Авторы высказали предположение, что с целью снижения количества

осложнений следует использовать лазерный свет с более низкой глубиной проникновения в ткани, а также 180- или 240-градусный окончатый цилиндрический рассеиватель.

L. Corti, и соавт. [19] изучили результаты применения ФДТ у группы из 62 пациентов. У 18 пациентов (29,5%) диагностирован рак *in situ* (Tis), у 30 (48,5%) — стадия T1, у 7 (11%) — стадия T2 и еще у 7 (11%) — рецидив опухоли в области анастомоза после оперативного вмешательства. Полная регрессия опухоли достигнута у 37% больных после проведения ФДТ и у 82% — при сочетании ФДТ с лучевой терапией. В группе пациентов, у которых в процессе лечения применяли только ФДТ, частота полной регрессии была статистически выше ($p = 0,04$) при стадии распространения Tis/T1 (21 из 48; 44%), чем при T2 (2 из 7; 28%) или рецидивах опухоли (0 из 7; 0%). В данной группе лечения у 52% пациентов с полной регрессией опухоли в дальнейшем локальных рецидивов не наблюдалось. Медиана безрецидивной выживаемости после комбинированного лечения с помощью ФДТ и лучевой терапии (у пациентов с частичной регрессией опухоли) составила 49 месяцев при Tis- и стадии T1, 30 месяцев при стадии T2 и 14 месяцев у пациентов с локальными рецидивами. Медиана общей выживаемости у пациентов с полной регрессией опухоли составила 50 месяцев и была значительно выше ($p < 0,003$), чем у пациентов с отсутствием признаков регрессии образования. После комбинированного лечения отмечались минимальная кожная фототоксичность, 3 случая стеноза (7%) и один случай (2,5%) пищеводно-трахеального свища.

ФДТ ПРИ ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТТА

Первое сообщение о том, что ФДТ при пищеводе Барретта приводит к замещению метаплазированной эпителии плоскоклеточным, было опубликовано в 1990 году, когда T. Dougherty и соавт. проводили ФДТ по поводу раннего рака пищевода [20].

После этого стали появляться сообщения о результатах серий единичных наблюдений, подтверждающих эти данные [21; 22].

Все это привело к проведению первого рандомизированного контролируемого исследования эффективности ФДТ при пищеводе Барретта с дисплазией высокой степени, результаты которого были опубликованы в 2005 году [23]. В исследование было включено 208 больных с пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени, которые были распределены в две группы. Больным 1-й группы проводили лечение только омега-3, больным 2-й группы — омега-3 + ФДТ с sodium porfimer в дозе 2 мг/кг. При этом доза световой энергии была уменьшена до 130 Дж/см² в связи с созданием нового баллонного рассеивателя. Дозировка в дальнейшем была признана недостаточной, поэтому пришлось проводить до 2–3 сеансов ФДТ. Через 2 года ремиссия отмечалась у 77% больных в группе ФДТ и у 39% в контрольной группе. Частично

высокий уровень спонтанной ремиссии объясняется использованием критерия, который определял успешный результат как уменьшение степени дисплазии при контрольном эндоскопическом исследовании. С учетом этого результаты исследования через 5 лет наблюдения показали, что по-прежнему у 77% пациентов в группе ФДТ и у 39% в контрольной группе не было обнаружено дисплазии высокой степени. При этом через 5 лет наблюдения полное отсутствие дисплазии наблюдалось у 59% больных в группе ФДТ и у 14% контрольной группы [24]. В итоге через 5 лет полное замещение метаплазированного эпителия плоскоклеточным отмечалось у 52% после ФДТ и лишь у 7% в группе наблюдения. Трансформация в рак была значительно ниже в группе ФДТ (15%), чем в группе получавших омега-3 (29%). Следует признать, что это статистически значимая разница, несмотря на то что исследование было разработано не для профилактики развития рака, а с целью элиминации дисплазии высокой степени. Осложнения ФДТ проявлялись в виде кожной фоточувствительности у 60% больных и формированием стриктуры пищевода у 30%.

Имеется противоречивая информация об использовании 5-аминолевулиновой кислоты для ФДТ у больных с ранним раком пищевода и пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени. Ряд исследователей сообщают о высокой эффективности препарата у больных с пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени, с уровнем регрессии до 97% и 100%, хотя при этом авторы отмечали относительно высокий уровень рецидивирования у больных с ранним раком пищевода (30%) [25].

Результаты других исследований показали более низкую эффективность ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой с уровнем регрессии дисплазии до 67% [26].

Авторы исследований, опубликованных в 2008 году, пришли к выводу, что для элиминации дисплазии при ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой требуется увеличение плотности энергии светового излучения до 1000 Дж/см², хотя даже и в этом случае регрессия диспластически измененной слизистой оболочки отмечалась на уровне 75% [27].

ФДТ часто используется в сочетании с другими минимально инвазивными методами лечения, например, такими как эндоскопическая резекция слизистой оболочки, особенно у пожилых пациентов с сопутствующей патологией при противопоказаниях к хирургическому лечению.

Использование эндоскопической резекции слизистой оболочки позволяет своевременно выявить очаги аденокарциномы при пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени, хотя было показано, что она увеличивает риск формирования стриктур после ФДТ [27].

При анализе отдаленных результатов ФДТ у 129 больных с пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени при наличии высокой степени риска оперативного вмешательства авторы отмечают, что через 12–18 мес. после лечения у 7 больных

была выявлена аденокарцинома (в пределах слизистой оболочки у 3 больных и с инвазией в подслизистый слой у 4). У 30% больных был выявлен рецидив дисплазии высокой степени, при этом после повторной абляции элиминация отмечалась у 70% из них. В итоге через 1 год наблюдения дисплазии высокой степени не было обнаружено у 88% больных, через 3 года — у 86% [29]. При сравнении результатов с группой больных, которым было проведено хирургическое лечение, уровень летальности в обеих группах не отличался. Ее уровень в группе хирургического лечения после 63 мес. наблюдения составил 8,5%, в группе эндоскопического лечения — 9% через 57 мес. При этом следует отметить, что летальных исходов, связанных с раком пищевода, не отмечалось.

В исследовании В.В. Соколова и соавт. [30] 50 пациентам с пищеводом Барретта с кишечной метаплазией с дисплазией I–II при отсутствии эффекта консервативного лечения выполнили эндоскопическую аргонно-плазменную коагуляцию — АПК ($n = 27$) или фотодинамическую терапию — ФДТ ($n = 23$), 7 больным ранним раком пищевода, стадия 0–I (Tis-1N0M0), была выполнена ФДТ ($n = 2$) и комбинация мукозэктомии с ФДТ ($n = 5$), последняя выполнялась при диаметре опухоли (по плоскости) до 2 см и с глубиной инвазии аденокарциномы m1–3 и sm1. Оценивали частоту эрадикации кишечной метаплазии при пищеводом Барретта, регрессию раннего рака пищевода (аденокарцинома), степень редукции метаплазии и рецидива рака. Эндоскопическая АПК и ФДТ обеспечили равную эффективность ($p = 0,13$). У всех 7 больных ранним раком пищевода удалось добиться полной регрессии.

Однако фотохимическая реакция при ФДТ сопровождается повреждением подлежащих структур с формированием стриктур у 30%, что требует проведения бужирования [31].

Таким образом, ФДТ является безопасным и эффективным методом паллиативного лечения при стенозирующем раке пищевода с целью восстановления проходимости и устранения симптомов дисфагии. Однако в настоящий момент у большинства пациентов он еще не стал методом выбора. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для сравнения эффективности ФДТ со стандартными методами (стентированием, лучевой терапией, химиотерапией в сочетании с лучевой терапией). При пищеводом Барретта наиболее оправдано использование ФДТ у больных с дисплазией либо раком пищевода на фоне пищевода Барретта, которым противопоказано хирургическое лечение. В случаях пищевода Барретта без дисплазии метод имеет ограничение, что определяется его неполной эффективностью на фоне высокой частоты осложнений в виде стриктур [31].

Разработка новых видов фотосенсибилизаторов, обладающих большей селективностью к тканям опухоли и меньшим интервалом времени накопления, современных мощных лазерных установок, позволяющих снизить время экспозиции для достижения необходимой дозы лазерного воздействия,

совершенствование баллонных рассеивателей, обеспечивающих доставку света к объекту облучения, позволит повысить эффективность фотодинамической терапии в лечении больных с раком пищевода и пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gollnick S.O. Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy / S.O. Gollnick, L. Vaughan, B.W. Henderson // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1604–1608.
2. Hunt D.W. Influence of photodynamic therapy on immunological aspects of disease — an update / D.W. Hunt, A.H. Chan // *Expert Opin Investig Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P. 807–817.
3. Henderson B.W. How does photodynamic therapy work? / B.W. Henderson, T.J. Dougherty // *Photochem Photobiol.* — 1992. — Vol. 55. — P. 145–157.
4. Fingar V.H. The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability and leukocyte adhesion / V.H. Fingar, T.J. Wieman, S.A. Wiehle et al. // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52. — P. 4914–4921.
5. McMahon K.S. Effects of photodynamic therapy using mono L aspartyl chlorin e6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response / K.S. McMahon, T.J. Wieman, P.H. Moore et al. // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 5374–5379.
6. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2005 г. / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов. — М., 2001. — С. 85–100.
7. Чиссов В.И. Основные показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 2005 г. / В.И. Чиссов. — М.: 2006. — С. 168.
8. Luketich J.D., Christie N.A., Buenaventura P.O., Weigel T.L. et al. *Surg. Endosc.* — 2000. — Vol. 14. — P. 653–657.
9. Maier A., Tomaselli F., Gebhard F., Rehak P. et al. *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 69. — P. 1006–1009.
10. Дуванский В.А. Эндоскопическая лазерная реканализация обтурирующих опухолей пищевода / В.А. Дуванский, А.М. Сафронов, Н.С. Дзагидзе // *Эндоскопическая хирургия.* — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 122.
11. Heier S.K., Rothman K.A., Heier L.M., Rosenthal W.S // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 63–72.
12. Lightdale C.J., Heier S.K., Marcon N.E., McCaughan J.S. et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 507–512.
13. Moghissi K., Dixon K. // *Technol. Cancer Res. Treat.* — 2003. — Vol. 2. — P. 319–326.
14. Странадко Е.Ф. Лечение больных раком пищевода методом эндоскопической фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко, В.С. Мазурин, В.Л. Шабаров и др. // *Лазерная медицина.* — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 72.
15. Scheider D.M., Siemens M., Cirocco M., Haber G.B. et al. // *Endoscopy.* — 1997. — Vol. 29. — P. 271–274.
16. Павлов П.В. Роль фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном методе эндоскопической реканализации и стентирования при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта / П.В. Павлов, Е.С. Карпова, В.В. Соколов // *Лазерная медицина.* — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 69.
17. Sibille A., Lambert R., Souquet J.C., Sabben G. et al. // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 108. — P. 337–344.
18. Savary J.F., Grosjean P., Monnier P., Fontollet et al. // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 258–65.
19. Corti L., Skarlatos J., Boso C., Cardin F. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 419–424.
20. Dougherty T. Photodynamic therapy for early esophageal cancer [abstract]. *International Photodynamic Therapy Association Meeting 1990.*
21. Laukka M.A. Initial results using low-dose photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus / M.A. Laukka, K.K. Wang // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 59–63.
22. Overholt B.F. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer / B.F. Overholt, M. Panjehpour // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 64–70.
23. Overholt B.F. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. [Erratum appears in *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 359] / B.F. Overholt, C.J. Lightdale, K.K. Wang et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 488–498.
24. Overholt B.F. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia / B.F. Overholt, K.K. Wang, J.S. Burdick et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 66. — P. 460–468.
25. Pech O. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia / O. Pech, I. Gossner, A. May et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 24–30.
26. Hage M. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial / M. Hage, P.D. Siersema, H. van Dekken et al. // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 785–790.
27. Mackenzie G.D. How light dosimetry influences the efficacy of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus / G.D. Mackenzie, N.F. Jamieson, M.R. Novelli et al. // *Lasers in Med. Sci.* — 2008. — Vol. 23. — P. 203–210.
28. Prasad G.A. Predictors of stricture formation after photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus / G.A. Prasad, K.K. Wang, N.S. Buttar et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 65. — P. 60–66.
29. Prasad G.A. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus / G.A. Prasad, K.K. Wang, N.S. Buttar et al. // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 1226–1233.
30. Соколов В.В. Пищевод Барретта (ПБ) и ранний рак ПБ: эффективность различных методов эндоскопического лечения / В.В. Соколов, Г.В. Белова, Е.С. Карпова и др. // *Лазерная медицина.* — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 44.
31. Wiedmann W. General Principles of Photodynamic Therapy (PDT) and Gastrointestinal Applications *Current Pharmaceutical / W. Wiedmann, K. Caca // Biotechnology.* — 2004. — Vol. 5. — P. 1–12.