

УДК 616.5-006.6-073.524:615.831

V. N. Kapinus¹, Yu. S. Romanko¹, M. A. Kaplan¹, H. V. Ponomarev², N. I. Sokol¹

THE EFFICACY OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTOSENSITIZER PHOTODITAZIN IN PATIENTS WITH CANCROID

¹ Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk² Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Moscow

ABSTRACT

This work is dedicated to the clinical investigation of fluorescence diagnostics and photodynamic therapy (PDT) with photosensitizer Photoditazin. 70 patients with cancrioid were enrolled in the study. The dependence of immediate and remote response on the dose of Photoditazin and parameters of laser radiation, diffusion and clinicopathologic structure of neoplastic process has been shown.

Key words: Photoditazin, cancrioid, fluorescence diagnostics, photodynamic therapy.

В. Н. Капинус¹, Ю. С. Романко¹, М. А. Каплан¹, Г. В. Пономарев², Н. И. Сокол¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОДИТАЗИН У БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ

¹ ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск² Институт биомедицинской химии РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена клиническому исследованию эффективности флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором (ФС) Фотодитазин у 70 больных раком кожи. Выявлена зависимость непосредственных и отдаленных результатов лечения от распространенности и клинико-морфологической структуры опухолевого процесса, дозы Фотодитазина, параметров лазерного излучения.

Ключевые слова: Фотодитазин, рак кожи, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак кожи занимает 2-е место в России, составляя 11–12 % [13].

Основной гистологической формой рака кожи является базально-клеточный, доля которого в общей структуре злокачественных новообразований кожи составляет от 75,0 до 96,8 % и продолжает увеличиваться [2, 10, 16, 29]. Достаточно часто встречаются как солитарные, так и множественные поражения кожи, опухоли больших размеров (свыше 3–4 см в диаметре), опухоли так называемой неудобной локализации (параорбитальной области, носогубной складки, ушной раковины).

В стандартные методы лечения рака кожи входят лучевая терапия, хирургическое лечение опухоли,

включающее криодеструкцию и лазерную хирургию, химио- и иммунотерапию, а также комбинация этих методов.

Использование современных методов лечения приводит к полному или частичному излечению базально-клеточного рака кожи только в 60,0–80,0 % случаев [8, 19, 25]. Частота же рецидивирования первичной опухоли в зависимости от используемых методов лечения варьирует от 1,2 до 42,9 %, а рецидивной — от 4,8 до 80,0 % [9, 10, 28, 29].

В арсенале медицины появился сравнительно новый метод — фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на способности определенных химических препаратов (фотосенсибилизаторов) накапливаться в опухолевой ткани и под воздействием кванта света определенной длины волны вызывать фотохимичес-

кую реакцию, приводящую к гибели опухолевых клеток [11, 23, 26, 27].

С конца 80-х г XX в. появились сведения об избирательности накопления фотосенсибилизаторов в опухолевых тканях по сравнению с нормальными [18, 20, 22].

Селективное накопление фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани, определение клеточных и тканевых мишеней фотодинамического повреждения, а также механизмы действия ФДТ были объектами многочисленных исследований последних десятилетий [12, 15, 26, 30].

Отмеченная селективность накопления фотосенсибилизаторов в опухоли, по всей видимости, связана со структурно-функциональными особенностями ее сосудистой сети. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием, повышенной проницаемостью. Скорость кровотока в них значительно ниже, чем в нормальных капиллярах. Эти особенности сосудов опухоли обуславливают более длительный контакт фотосенсибилизаторов с сосудами стромы, большую возможность задержки их в стенках сосудов и периваскулярной зоне, а также проникновение молекул фотосенсибилизаторов и их комплексов в более глубокие по отношению к сосудам участки опухолевой ткани [18, 21, 24].

В настоящее время во всем мире ведется активная работа по совершенствованию ФДТ [14, 17, 27] и, в частности, идет поиск новых фотосенсибилизаторов (ФС), таких как фталоцианины, хлорины и других классов, а также изучаются вопросы дозирования этих препаратов и возможности их использования для флюоресцентной диагностики и ФДТ.

В России до настоящего времени были разрешены для практического использования фотосенсибилизаторы отечественного производства, такие, как Фотогем (производное гематопорфирина IX) и Фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия). При проведении ФДТ они показали достаточно высокую терапевтическую активность, но в то же время обладали рядом побочных действий (в частности, длительный период кожной фототоксичности).

Хлорины и хлориноподобные фотосенсибилизаторы также являются представителями нового поколения фотосенсибилизаторов. Структурно хлорин представляет собой порфирин, но имеет на одну двойную связь меньше. Это ведет к существенно большему поглощению на длинах волн 660–666 нм по сравнению с порфиринами (630 нм), что в определенной степени увеличивает глубину проникновения света в ткани. Одним из представителей класса хлоринов является новый фотосенсибилизатор Фотодитазин.

Фотодитазин — оригинальный отечественный препарат, созданный ООО «Бета-Гранд» (Москва), который получают из биомассы микроводоросли *Spirulina platensis* Gom. Geitleri, содержащей хлорофилл А (способ получения защищен патентом № 2144538).

Препарат Фотодитазин представляет собой Д-метилглюкоминовую соль хлорина Е6. В электронном спектре поглощения Фотодитазина наблюдается максимум при 662 нм, что позволяет достичь большей глубины светового воздействия на ткани организма.

Фармакокинетика Фотодитазина исследована в опытах *in vivo* на мышах линии Bulb/c, которым была перевита внутримышечно эмбриокарцинома при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 35 мг/кг. Показано, что препарат хорошо переносится животными без каких-либо явлений острой токсичности, включая нейротоксичность. Фармакокинетика у интактных и опухолевых животных не имела принципиальных различий. Максимальное накопление Фотодитазина в крови наблюдается через 30 мин, но через 8 ч снижается в 10 раз. В этот период препарат перераспределяется в паренхиматозные органы, прежде всего в печень и почки, а также в легкие и селезенку; отмечаются высокие титры накопления препарата и в мышечной ткани. Оптимальным для Фотодитазина является плато с 3 до 5 ч.

Проведено обширное экспериментальное изучение основных механизмов и закономерностей фотохимической реакции при ФДТ Фотодитазинном на клеточном и тканевом уровнях [12]. В результате этого исследования были установлены механизмы ФДТ с использованием Фотодитазина, которые включают разрушение микроциркуляторного русла, быстрое ингибирование пролиферативной и функциональной активности опухолевых клеток, индукцию апоптоза и развитие некроза в ранние сроки. Выявлено, что тканевыми и клеточными мишенями Фотодитазина как фотосенсибилизатора являются стенка сосудов, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза.

Также в ходе экспериментальных исследований изучались вопросы влияния дозы Фотодитазина и световой энергии на противоопухолевые эффекты [5, 12]. Наиболее выраженный противоопухолевый эффект (торможение роста опухоли к 21-му дню саркомы М1 до 92,5 %) получен при дозах препарата 2,5 и 5,0 мг/кг массы тела и световых дозах 300 и 600 Дж/см².

Ряд предшествующих клинических работ был посвящен оценке эффективности ФДТ Фотодитазинном у больных различными новообразованиями [3, 6].

Задача настоящего исследования — оценить диагностическую и лечебную эффективность фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин у больных раком кожи в зависимости от клинкоморфологической структуры новообразований, дозы препарата, уровня накопления ФС в опухолевой ткани и параметров лазерного излучения (плотности мощности, дозы лазерного излучения).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены результаты обследования и лечения 70 больных раком кожи в отделе

лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН (г. Обнинск).

Среди исследуемых было 32 (45,7 %) мужчины и 38 (54,3 %) женщин в возрасте от 30 до 88 лет. Средний возраст больных составил 60,5 лет.

У 65 (92,9 %) пациентов был диагностирован базально-клеточный рак кожи и у 5 (7,1 %) — плоскоклеточный рак кожи.

Все диагнозы имели морфологическую верификацию и по распространенности соответствовали $T_{1-4}N_0M_0$, из них T_1 — у 17 (24,3 %) больных, T_2 — у 42 (60,0 %), T_3 — у 7 (10,0 %), T_4 — у 4 (5,7 %). Регионарное и отдаленное метастазирование не было выявлено ни в одном случае.

У 63 (90,0 %) больных имели место солитарные образования, а у 7 (10,0 %) больных регистрировались множественные поражения кожи.

Кроме того, 31 (44,3 %) пациент получал раннее лечение, т. е. имела место неполная регрессия опухоли в виде продолженного роста или рецидива после лучевой терапии, хирургического лечения, криодеструкции.

Распределение больных по локализации процесса показало, что у 54 (77,1 %) больных новообразования располагались на коже лица, из них у 15 — в параорбитальной области, у 5 (7,1 %) — на коже волосистой части головы, у 6 (8,6 %) — на коже ушной раковины и в области наружного слухового прохода и у 5 (7,1 %) больных имелись злокачественные новообразования кожи туловища. Распределение больных по локализации опухолевых очагов представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по локализации опухолевых очагов

Локализация опухолей	Количество больных	% больных
Область лица:	54	77,1
щека	12	17,1
лоб	10	14,3
нос и носогубные складки	16	22,9
параорбитальная область	15	21,4
подбородочная область	1	1,4
Волосистая часть головы	5	7,1
Ушная раковина, наружный слуховой проход	6	8,6
Туловище	5	7,1
Всего...	70	100,0

Раствор Фотодитазина готовили *ex tempore*. Препарат применяли в дозе 0,6–1,9 мг/кг массы тела больного. Рассчитанную дозу Фотодитазина растворяли в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин.

Флюоресцентную спектроскопию проводили на аппарате Lesa-6 (производитель Biospec, Москва). В качестве источника излучения, возбуждающего флюоресценцию фотосенсибилизатора в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne-лазера

(633 нм). Средняя мощность лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения на поверхности тканей в процессе одного обследования не более 1 Дж/см².

Полученные путем точечных измерений спектры тканей, а также визуально здоровой кожи анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флюоресценции S_2 и площадь отраженного от тканей лазерного излучения S_1 , а также их отношение (S_2/S_1). По отношению показателей S_2/S_1 (индекс контрастности) оценивали уровень флюоресценции различных участков кожи (центр и периферия опухоли, здоровая кожа), что позволяло определять накопление фотосенсибилизатора в тканях и распространение опухолевого процесса и оценить эффективность Фотодитазина в качестве средства для флюоресцентной диагностики опухолей.

Всем пациентам после введения Фотодитазина проводили визуализацию всей области поражения с использованием матричного светодиодного облучателя (длина волны 665 нм, мощность излучения 40 мВт/см²) с встроенной высокочувствительной видеокамерой «Камин-видео-3» (фирма Biospec, Москва). Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляли в флюоресцентном и рассеянном свете, в т. ч. проводился поиск новых областей с сильной флюоресценцией (визуально не наблюдаемых патологических очагов).

Сеанс локального облучения опухоли проводили через 2 ч после введения ФС на лазерных аппаратах «Аткус-2» (662 нм) и «Ламеда» (662 нм) с плотностью мощности 200–400 мВт/см² с помощью гибких моноволоконных торцевых световодов и световодов с линзой.

К опухолям подводилась световая энергия от 300 до 600 Дж/см² в течение 1 сеанса облучения с одного или нескольких полей, в зависимости от клинической и морфологической формы, глубины инфильтрации опухолевого процесса.

Непосредственные результаты лечения больных раком кожи оценивались через 2 мес. после окончания лечения по критериям ВОЗ:

1) полная регрессия (ПР) — полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное как визуально, так и пальпаторно и подтвержденное негативными результатами морфологических исследований в течение 1–2 мес. после лечения;

2) частичная регрессия (ЧР) — уменьшение размеров опухоли (или опухолевых образований) на 50 % и более, а также когда при внешнем полном отсутствии опухоли морфологическое исследование выявило опухолевые клетки;

3) отсутствие эффекта (БЭ) — уменьшение опухоли меньше, чем на 50 %, или отсутствие изменения размера опухоли.

Отдаленные результаты лечения больных раком кожи методом ФДТ Фотодитазинном были оценены методом динамического анализа на основании построения таблиц дожития [1, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении спектро-флуоресцентной диагностики у пациентов в исследуемой группе была отмечена флуоресценция всех клинически определяемых опухолевых очагов (рис. 1).

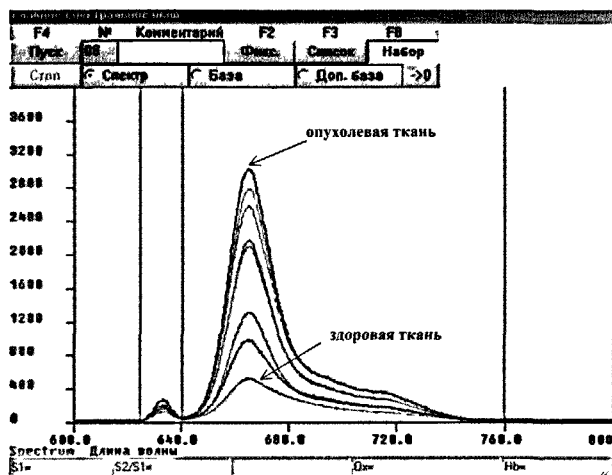


Рис. 1. Флуоресцентная спектрометрия после введения Фотодитазина

В ходе исследования было установлено, что после введения Фотодитазина в дозе менее 1,0 мг/кг индекс контрастности «опухоль (центр)/здоровая ткань» варьировал в пределах 1,3:1–9,5:1 и в среднем составил $2,76 \pm 0,3$. У пациентов, которым вводился ФС в дозе более 1,0 мг/кг, индекс контрастности в среднем составил $2,9 \pm 0,4$, варьируя от 1,4:1 до 5,0:1.

При сравнении показателей индексов контрастности по χ -критерию в зависимости от дозы вводимого ФС у пациентов в подгруппе, где вводился ФС в дозе менее 1,0 мг/кг, и в подгруппе, где ФС вводился в дозе более 1,0 мг/кг, достоверных различий не было получено ($z=0,97$, $p=0,33$).

Сравнение индексов контрастности у больных первичными и так называемыми рецидивными опухолями также не выявило достоверного различия в уровне накопления препарата ($z=0,65$, $p=0,52$).

С учетом полученных данных можно предположить, что накопление ФС определяется не только дозой вводимого ФС, но и другими факторами (например, клинко-морфологической структурой опухолевого процесса, локализацией опухоли и др.).

Полученные данные свидетельствуют о том, что доза Фотодитазина 0,7–1,0 мг/кг является информативной для флуоресцентной диагностики: при применении ФС в указанной дозе наблюдается достаточная селективность накопления в тканях злокачественных новообразований по отношению к здоровым тканям.

Предположив, что более низкий уровень контрастности приводит к появлению рецидивов, сравнили уровень контрастности у пациентов в подгруппе с полным излечением и у пациентов, у которых возникли рецидивы заболевания, по χ -критерию. Получено достоверное различие в уровне контрастности в этих подгруппах ($z=2,23$, что при одностороннем χ -крите-

рии соответствует $p<0,025$), что позволяет сделать вывод о том, что при более низком уровне контрастности возникновение рецидивов вероятнее.

При визуализации области поражения после введения ФС опухолевая ткань на экране выглядела как ярко светящийся очаг на темном фоне здоровых тканей. После сеанса ФДТ зона облучения, соответствующая опухоли, визуализировалась как более темное пятно на фоне здоровых тканей.

На рис. 2 представлено флуоресцентное изображение, полученное у пациента Н. после введения Фотодитазина в дозе 0,8 мг/кг массы тела до (рис. 2, а) и после ФДТ (рис. 2, б).

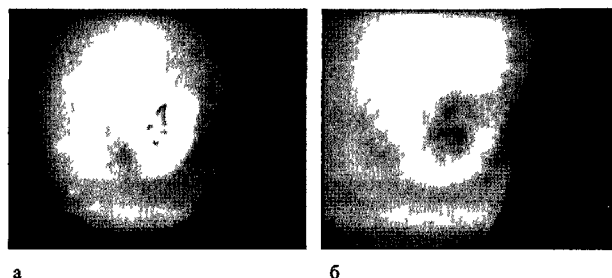


Рис. 2. Флуоресцентное изображение. Пациент Н. с базально-клеточным раком кожи:

а — после введения ФС; б — после ФДТ

Таким образом, визуализация уровня флуоресценции позволяет определить границы опухолевого процесса. Это возможно благодаря тому, что накопление ФС в тканях злокачественных новообразований в 2–3 раза выше, чем в здоровых тканях, и часто область поражения, видимая на экране, больше, чем та, которую мы можем видеть у больного или определить пальпаторно. При множественных поражениях кожи флуоресцентная диагностика позволяет получить дополнительную достоверную информацию о количестве опухолевых очагов.

В процессе облучения у больных отмечались признаки фотохимических реакций, протекающих в опухолях: гиперемия в зоне облучения, побледнение кожных покровов над опухолью и вокруг нее, формирующиеся за счет нарушения кровообращения в опухоли, точечные геморрагии. С течением времени (через 30 мин и более) развивались отек тканей, экссудация из разрушающейся опухоли, выраженный геморрагический некроз с четко очерченной границей, соответствующей зоне облучения.

В процессе ФДТ больные ощущали жжение (от незначительного до выраженного) и боль различной степени, которые купировались приемом наркотических и ненаркотических анальгетиков.

У всех больных впоследствии в зоне облучения формировался сухой струп, который отторгался через 3–4 нед с формированием рубца. Анализ косметических и органосохраняющих результатов лечения опухолей кожи методом ФДТ Фотодитазинотом показал, что после проведенного лечения у всех больных сформир-

ровались негрубые рубцы, имеющие меньшие размеры, чем первоначальная опухоль, которые практически не деформировали окружающие ткани.

Следует особо отметить результаты лечения опухолей параорбитальной области. Так, после ФДТ Фотодитазином у всех пациентов не пострадала функция зрения (не изменились цветоощущение и острота зрения), сохранились веки, ресницы, размеры глазной щели и функции этих органов, а сформировавшиеся рубцы являлись еще более нежными, чем на других участках кожи лица. После ФДТ рака носа, ушных раковин в некоторых случаях развивалась минимальная деформация хрящевых структур.

Непосредственные результаты

Полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 62 (88,6 %) из 70 больных, частичная регрессия — у 8 (11,4 %) пациентов, отсутствия эффекта не отмечалось.

Более высокий уровень полных регрессий (94,9 %) достигнут при лечении первичных новообразований по сравнению с данными, полученными при лечении рецидивных опухолей, где полные регрессии составили 80,6 %.

Менее эффективным оказалось и лечение плоскоклеточного рака кожи. Так, только у 40 % пациентов выявлена полная регрессия и в 60 % случаев — частичная регрессия при использовании вышеописанных параметров ФДТ.

Данные об эффективности Фотодитазина при ФДТ рака кожи приведены в табл. 2.

Таблица 2

Данные об эффективности ФДТ Фотодитазином рака кожи

Характеристика опухолевого процесса	Количество больных	Эффективность лечения, n (%)	
		ПР	ЧР
Рак кожи	70	62 (88,6)	8 (11,4)
Первичный рак кожи	39	37 (94,9)	2 (5,1)
Рецидивный рак кожи	31	25 (80,6)	6 (19,4)
Базально-клеточный рак	65	60 (92,3)	5 (7,7)
Плоскоклеточный рак	5	2 (40,0)	3 (60,0)

Для оценки эффективности ФДТ в зависимости от клинико-морфологической структуры опухоли и параметров ФДТ была проведена статистическая обработка полученных результатов по коэффициенту корреляции Пирсона.

Для этой цели были взяты следующие качественные характеристики, проиндексированные следующим образом:

- 1) вид опухоли: 1 — базально-клеточный рак, 2 — плоскоклеточный рак;
- 2) распространенность опухолевого процесса: 1 — Т₁, 2 — Т₂, 3 — Т₃, 4 — Т₄;
- 3) эффект лечения: 1 — частичная регрессия, 2 — полная регрессия;

- 4) появление рецидива: 0 — нет рецидива, 1 — рецидив.

Кроме того, были проанализированы количественные характеристики:

- 1) доза фотосенсибилизатора (мг/кг);
- 2) доза светового излучения (Дж/см²);
- 3) время появления рецидива (мес).

При анализе взаимосвязи указанных характеристик у всех исследуемых больных ($n=70$) установлено, что при увеличении стадии распространения опухолевого процесса эффект лечения уменьшается, т. е. увеличивается число частичных регрессий ($r=-0,43$, $p<0,0001$) и рецидивов заболевания ($r=0,31$, $p=0,01$).

Кроме того, выявлено, что эффект лечения зависит от морфологической структуры опухоли ($r=-0,28$, $p=0,019$), т. е. при проведении ФДТ базально-клеточного рака с использованием указанных доз ФС и доз лазерного излучения процент полных регрессий был значительно выше, чем при лечении плоскоклеточного рака.

Определение оптимальной световой дозы является важным и необходимым условием для проведения ФДТ, т. к., во-первых, ограничивающим фактором для повышения световой дозы может быть общее состояние пациентов, в частности наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, при которых продолжительный сеанс с болевым синдромом не рекомендуется; во-вторых, при более высоких световых дозах развивается риск повреждения подлежащих и окружающих тканей, которые нежелательны, особенно при локализации опухоли на коже в области головы и шеи.

При определении коррелятивной связи между дозой лазерного излучения 300–600 Дж/см² и эффектом лечения не было получено достоверной зависимости непосредственных и отдаленных результатов лечения от используемой дозы световой энергии ($z=0,33$, $p=0,74$). Таким образом, данную дозу можно считать достаточной при лечении рака кожи Фотодитазином.

Особый интерес для анализа полученных данных представляла собой подгруппа больных ($n=13$), у которых появились рецидивы заболевания на сроках наблюдения от 2 мес до 3 лет. У этих пациентов выявлена прямая коррелятивная связь между дозой препарата и эффектом лечения ($r=0,59$, $p=0,004$), что позволило сделать следующий вывод: использование ФС в дозе менее 1,0 мг/кг приводит к большему количеству частичных регрессий.

В этой же группе больных коррелятивная связь между стадией заболевания и эффектом лечения была недостоверной, но при построении двухфакторной модели, где учитывались стадия заболевания и доза ФС, было установлено, что чем выше стадия распространения заболевания и меньше доза ФС, тем чаще в более ранние сроки наступает рецидив заболевания.

Отдаленные результаты

После курса ФДТ наблюдение за больными проводилось через 3, 6, 12 мес. и далее ежегодно.

3-летняя безрецидивная выживаемость при ФДТ базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи составила $69,2 \pm 7,9\%$ (рис. 3).

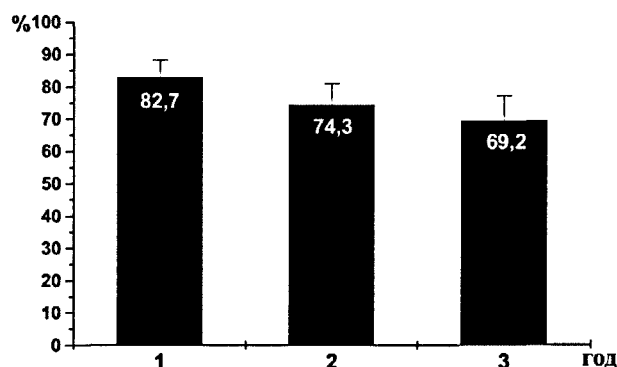


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость при ФДТ Фотодитазином рака кожи

ВЫВОДЫ

Использование Фотодитазина в дозе 0,7–1,0 мг/кг позволяет получить диагностически значимую информацию для оценки распространенности опухолевого процесса, динамики ФС в процессе фотохимических реакций.

Методика ФДТ рака кожи с использованием Фотодитазина позволяет эффективно проводить лечение данной патологии. Общий ответ на лечение (сумма полных и частичных регрессий) составил 100 %, независимо от клинической характеристики опухолевого процесса, однако лечение рецидивных опухолей, распространенных форм базально-клеточного (T_3 – T_4) и плоскоклеточного рака кожи менее эффективно при использовании данных параметров ФДТ, чем лечение первичных новообразований со стадией распространения T_1 – T_2 .

Использование Фотодитазина в малых дозах (менее 1,0 мг/кг) чаще сопровождается развитием частичных регрессий и рецидивов заболевания, особенно у пациентов с распространенными формами заболевания (T_3 – T_4).

Достаточная доза лазерного излучения при проведении ФДТ Фотодитазин — 300–600 Дж/см².

Безрецидивная 3-летняя выживаемость после ФДТ с препаратом Фотодитазин базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи в исследуемой группе больных составила $69,2 \pm 7,9\%$.

ЛИТЕРАТУРА

- Березкин Д. П. Метод расчета показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. — 1982. — Т. 28, № 11. — С. 12–19.
- Беренбейн Б. А. Опухоли кожи. В: Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю. К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1996. — Т. 3. — С. 148–219.

- Гельфонд М. Л., Барчук А. С., Васильев Д. В., Стуков А. Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Рос. биотерап. журн. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 67–71.

- Двойрин В. В. Статистическая оценка эффекта лечения онкологических больных // Вопросы онкологии. — 1982. — Т. 28, № 12. — С. 29–37.

- Каплан М. А., Пономарев Г. В., Баум Р. Ф. и др. Изучение специфической фотодинамической активности Фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей // Рос. биотерап. журн. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 23–30.

- Каплан М. А., Капинус В. Н., Романко Ю. С., Ярославцева-Исаева Е. В. Фотодитазин — эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Рос. биотерап. журн. — 2004. — № 2. — С. 51.

- Кудрина М. И. Рак кожи и предраковые дерматозы // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 1999. — № 6. — С. 12–24.

- Молочков В. А., Хлебникова А. Н., Третьякова Е. И., Давыдова И. Л. Иммуноterapia базалиом интроном А // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 1998. — № 2. — С. 12–15.

- Пискалова Т. П., Ильин И. И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи // Вестн. дерматол. вен. — 1990. — № 6. — С. 66–67.

- Сергеев Ю. В., Борисова С. В., Шубина С. И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базальноклеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 1999. — № 1. — С. 8–12.

- Странадко Е. Ф. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. акад. О. К. Скобелкина. — М., 1997. — С. 173–184.

- Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы M1 // Бюлл. exper. биологии и медицины. — 2004. — № 12. — С. 658–664.

- Чиссов В. И., Соколов В. В., Филоненко Е. Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Краткий очерк развития и клинического применения в России // Рос. хим. журн. — 1998. — № 5, Т. XLII. — С. 5.

- Ben-Hur E., Orenstein A. The endothelium and red blood cells as potential targets in PDT-induced vascular stasis // Int. J. Rad. Biol. — 1991. — No. 60L. — P. 293–301.

- Cubbedu R., Canti G., Piffer A. et al. Fluorescence lifetime imaging of experimental tumours in hematoporphyrin derivative-sensitized mice // J. Photochem. Photobiol. — 1997. — Vol. 66, No. 2. — P. 229–236.

- Dahl T. A., Valgus-Aguilera O., Midden W. R., Neckers D. Partition of Rose Bengal anion from aqueous medium into aliphilic environment in the cell envelope of Salmonella typhimurium: Implications for cell-type targeting in photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. — 1989. — Vol. 4(2). — P. 171–184.

- Dougherty T. J., Henderson B. W., Schwartz S. et al. Historical perspective. Photodynamic therapy. — New York: Marcel Dekker, 1992. P. 1–15.

17. *Dougherty T. J.* Photosensitization of malignant tumors // *Seminars in surgical oncology*. — 1989. — Vol. 5. — P. 6–16.
18. *Gomer C. J., Ferrario A.* Tissue distribution in malignant and normal tissue // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 3985–3990.
19. *Henderson B. W., Dougherty T. J.* // *Photochem. Photobiol.* — 1992. — Vol. 55(1). — P. 145–157.
20. *Henderson B. W., Busch T. M., Vaughan L.* et al. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60(3), No. 2. — P. 525–529.
21. *Jori G., Tommo L., Reddi E.* et al. Preferential delivery of liposome-incorporated prophyrin to neoplastic cells in tumour-bearing rats // *Br. J. Cancer*. 1983. — Vol. 48. — P. 307–309.
22. *Kohen E., Santus R., Hirschberg J. G.* Photobiology. — San Diego, London: Academic Press, 1995. P. 506.
23. *Korbelik M., Krost G., Chaplin D.* // *J. Cancer*. — 1992. — Vol. 52. — P. 120–123.
24. *Landthaler M., Szeimies R. M., Hoheleitner U.* Laser therapy of skin tumors. Recent Results *Cancer Res.* — 1995. — No. 139. — P. 417–421.
25. *Ochsner M.* Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours // *J. Photochem Photobiol. B.* — 1997. — Vol. 39. — P. 1–18.
26. *Pass H. J.* Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85, No. 6. — P. 443–456.
27. *Perez C. A.* Management of incompletely excised carcinoma of skin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — No. 20. — P. 90–94.
28. *Preston D. S., Stern R. S.* // *New Engl. Med.* — 1992. — Vol. 327, No. 23. — P. 1649–1662.
29. *Sigdestad C. P., Fingar V. H., Wieman T. J., Lindberg R. D.* Chemical modification of normal tissue damage induced by photodynamic therapy // *Brit. J. Cancer*. — 1996. — Vol. 74, Suppl. 27. — P. S89–S92.