

УДК 616.33-006.6:615.831.011:535.37

E. G. Vakulovskaya, Y. P. Kuvshinov, B. K. Poddubny

PHOTODYNAMIC THERAPY AND FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH PHOTSENSITIZER PHOTOSENSE IN GASTRIC CANCER PATIENTS

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

The paper considers the development of regimens and analysis of efficacy of photodynamic therapy (PDT) and fluorescent diagnosis (FD) of gastric and esophageal cancer using a new photosensitizer Photosense (PS). FD with PS in 17 patients provided diagnostically significant information about disease advance and allowed identification of subclinical lesions, evaluated the PS concentration in tissue for PDT control. FD demonstrated high sensitivity and specificity. PDT resulted in complete tumor response in 17,6 %, partial response in 70,6 %, stabilization in 11,8 % of patients, the overall response rate being 88,2 %. PDT is effective palliative treatment modality for gastric cancer patients providing good functional result and improving of quality of life. PDT could be radical treatment for $T_1N_0M_0$ gastric cancer patients in case when surgery is impossible. Main side effect of treatment is long-lasting skin sensitivity to direct sunlight.

Key words: photodynamic therapy, fluorescent diagnostics, Photosense, gastric cancer.

Е. Г. Вакуловская, Ю. П. Кувишинов, Б. К. Поддубный

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОСЕНС У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена методике фотодинамической терапии (ФДТ) и флюоресцентной диагностики (ФД) рака желудка и пищевода с новым отечественным фотосенсибилизатором Фотосенс (ФС) и оценке эффективности ФДТ у 17 больных. Показано, что выполнение ФД с ФС позволяет получать диагностически значимую информацию у этих больных, определять границы распространения процесса, выявлять субклинические очаги, оценивать уровень ФС в тканях и контролировать проведение ФДТ. Отмечена высокая чувствительность и специфичность метода ФД. Полная регрессия опухоли после ФДТ была отмечена у 3 больных (17,6 %), частичная — у 12 (70,6 %), стабилизация — у 2 (11,8 %). Объективный противоопухолевый эффект составил 88,2 %. ФДТ с ФС является эффективным паллиативным способом лечения больных раком желудка и его рецидивами, приводящим к хорошему функциональному результату лечения, улучшению качества жизни. ФДТ с ФС также может использоваться как радикальное лечение больных раком желудка $T_1N_0M_0$ и при невозможности хирургического лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией. Основным побочный эффект ФДТ с ФС — длительное повышение чувствительности кожи к прямому солнечному свету.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флюоресцентная диагностика, Фотосенс, рак желудка.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка (РЖ) устойчиво занимает 2-е место у мужчин и в 1996 г. переместился на 2-е место у женщин. По уровню заболеваемости РЖ Россия занимает второе после Японии место среди других стран мира [6]. Основным методом лечения РЖ — хирургический. В последние годы для лечения как РЖ, так и его рецидива после хирургического или комбинированного лечения стали использоваться эндоскопические методы: Nd:YAG лазерная деструкция, высокочастотная электрорезекция, фотодинамическая терапия (ФДТ) [3; 8]. ФДТ — принципиально новый метод лечения злокачественных опухолей, основанный на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода и других активных радикалов, оказывающих токсический эффект на опухолевые клетки [11]. Достоинством ряда фотосенсибилизаторов является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД) [5]. Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет минимально травмировать окружающие здоровые ткани, что обуславливает высокий функциональный результат лечения [8; 9; 10; 13]. В настоящее время в мировой клинической практике применяются производные гематопорфирина, высокая эффективность ФДТ с их использованием возможна при лечении раннего РЖ [8; 9; 10]. С 1995 г. по настоящее время в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проводятся клинические испытания препарата Фотосенс (ФС) для ФДТ и ФД, имеющего высокую фотодинамическую активность и интенсивный максимум поглощения в более длинноволновой части спектра, в районе большей световой проницаемости тканей [1; 5; 13].

Целью настоящего исследования явились: разработка методик ФДТ и ФД с препаратом ФС (ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия), оценка токсичности и переносимости препарата в различных дозах и эффективности ФДТ и ФД у больных РЖ и пищевода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ФДТ и ФД с ФС (сульфированный фталоцианин алюминия, ФГУП ГНЦ РФ «НИОПИК», Москва, РФ) были проведены 17 больным, при этом у 2 был РЖ $T_{1-2}N_{0-x}M_0$, у 1 — рак пищевода $T_1N_1M_0$, у 1 — первично-множественный рак желудка, у 1 — первично-множественный метастатический рак, у 1 — рецидив рака оперированного желудка, у 13 — рецидив или продолженный рост РЖ (РРЖ) после хирургического, комбинированного лечения, полихимиотерапии, лазерной деструкции. У 12 больных РРЖ рецидивная опухоль находилась в зоне эзофагогастро- и гастроэнтероанастомоза после предшествующего хирургического или комбинированного лечения, вызывая дисфагию различной выраженности. При морфологическом исследовании у 13 больных была выявлена аденокар-

цинома, у 1 больной — перстневидноклеточный рак, у 2 пациентов — недифференцированный рак, у 1 пациента — плоскоклеточный рак пищевода $T_1N_1M_0$. Среди больных было 5 женщин и 12 мужчин в возрасте от 52 до 82 лет. У большинства больных отмечались тяжелые сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет и т. д. Длительность наблюдения за больными — от 6 мес. до 8 лет. Общеклиническое обследование больных проводилось с обязательной верификацией процесса, установлением стадии и распространенности заболевания до проведения ФДТ. Использовались клинические, лабораторные, инструментальные, специальные методы исследования. Длительность лечения каждого пациента — 10–15 дней. В начале исследований препарат ФС вводился внутривенно капельно в дозе 0,8 мг/кг массы тела больного [9]. В дальнейшем доза была снижена до 0,4–0,5 мг/кг массы тела для уменьшения проявлений кожной фототоксичности. У 8 больных рецидивами рака желудка проводились повторные курсы ФДТ с интервалом 2–6 мес. При повторных курсах ФДТ доза ФС подбиралась индивидуально (0,1–0,4 мг/кг массы тела), в зависимости от остаточного содержания его в тканях по данным спектрометрии. Вследствие фотосенсибилизирующих свойств ФС, приводящих к длительному повышению чувствительности кожи к прямому солнечному свету, пациент после введения препарата находился в затемненной палате с изоляцией от прямого солнечного света. Больные подробно инструктировались относительно соблюдения правил поведения (защитная одежда, соблюдение светового режима). Допускалось искусственное освещение.

В качестве источника лазерного излучения были апробированы и использовались следующие установки: диагностическая флюоресцентно-спектроскопическая установка ЛЭСА-01-«Биоспек» (ЗАО «БИОСПЕК», Москва, Россия) для регистрации спектров интенсивности флюоресценции и определения флюоресцентной контрастности на границе опухоль/норма; гелий-неоновый лазер (длина волны — 633 нм), выходная мощность 1–10 мВт; импульсно-периодический лазер на алюминате иттрия с накачкой во вторую гармонику (НПО «Полус», Москва, Россия), длина волны 675 нм, мощность 1,5 Вт; полупроводниковый лазер (ЗАО «БИОСПЕК», Москва, Россия), длина волны 675 нм, мощность 1,5 Вт.

Основными компонентами ЛЭСА-01-«Биоспек» кроме источника лазерного излучения являются спектранализатор для приема флюоресценции и рассеянного лазерного излучения и его последующего анализа и волоконно-оптическая система для подведения лазерного излучения к исследуемому объекту и передачи получаемого сигнала на спектранализатор [4]. Система светофильтров обеспечивает регистрацию сигналов флюоресценции и рассеянного лазерного излучения одновременно в диапазоне 60–900 нм. Спектрограф вместе с электроникой для сбора данных смонтирован на плате, встроенной в компьютер. Приемный сигнал

оцифровывается, передается в память компьютера и изображается на дисплее в реальном масштабе времени. Получаемая информация обрабатывается специализированной программой компьютера. Такая относительно простая система позволяет получать спектр диффузного отражения и флюоресценции с частотой 0,1 с, что достаточно для мониторинга в реальном масштабе времени. Система оснащена гибким Y-образным многоканальным волоконно-оптическим гибким катетером диаметром 1,8 мм, что позволяет легко вводить его в биопсийный канал гастроскопа, обеспечивая непосредственный контакт с исследуемой поверхностью. Регистрация спектров флюоресценции производилась при контакте катетера со слизистой желудка, определялись спектр с анализом его по форме и амплитуде сигнала и интегральная интенсивность флюоресценции ФС в разных точках опухоли и прилегающей к ней тканей, определялись флюоресцентные границы опухоли, а также оценивалась интенсивность флюоресценции в нормальной слизистой полости рта, нижней губы, коже руки и лица пациентов. Время измерения одного спектра 1–2 с. Анализ спектров производили при помощи компьютерной программы последнего поколения LESA-Soft с вычислением как абсолютных, так и относительных значений флюоресценции. Последняя определялась как отношение площади под пиком флюоресценции (650–900 нм) к площади под кривой лазерного излучения (628–638 нм), вычисленные значения представлялись в виде гистограмм распределения интенсивности флюоресценции. Определялось также соотношение между значениями интенсивности флюоресценции в опухоли и нормальной ткани (коэффициент флюоресцентной контрастности), которое благодаря линейной связи между интенсивностью флюоресценции и концентрацией фотосенсибилизатора характеризует селективность накопления ФС в опухолевой ткани. ФД у больных проводилась до введения ФС, через 1, 3 и 24 ч после введения его, до и после завершения каждого сеанса ФДТ.

При проведении ФДТ использовались гастроскопы фирмы Olympus и медицинская TV-система, включающая TV-OTV-F2-камеру, TV-монитор контроллер ССУ (Япония). Волоконно-оптические катетеры, разработанные и использованные для ФДТ, имели разную конструкцию дистального конца: торцевые, с микролинзой, металлизированные, с полуцилиндрическими с боковым рассеиванием лазерного излучения и цилиндрическими диффузорами различной длины и диаметром от 0,4 до 2,0 мм. За время исследования были разработаны методики поверхностного, интерстициального лазерного облучения или их комбинации, а также режимы фракционирования световой дозы. Доза лазерного облучения за один сеанс — 50–150 Дж/см² при плотности мощности 100–300 мВт/см². При проведении лечения учитывалось накопление препарата в опухоли с помощью ФД. Терапевтическое лазерное облучение производилось через 24 ч (1 сеанс) после введения ФС 16 больным, 1 больному облучение проводилось через 1 ч после введения препарата. У всех больных проводились

повторные сеансы облучения с интервалом 48–72 ч, количество сеансов 2–5, общая световая доза до 500 Дж/см². Больные в течение курса ФДТ находились на щадящем пищевом режиме с ограничением грубой, а также горячей пищи.

При отсутствии полной регрессии опухоли после ФДТ больным раком желудка в дальнейшем выполнялись повторные курсы ФДТ с интервалом 2,5–6 мес. (8 человек), лазерные деструкции (5 человек), ПХТ (2 больных), лучевая терапия (1 больной).

Через 1 и 2 мес. после ФДТ оценивали эффективность лечения по стандартным критериям ВОЗ, учитывая динамику изменения размеров опухоли и данные морфологического контроля:

— полный эффект (ПЭ) — полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное через 1 мес. после лечения и подтвержденное через 2 мес. после установления эффекта;

— частичный эффект (ЧЭ) — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей всех метастазов или опухолевых образований) на 50 % и более, подтвержденное через 2 мес. после установления;

— стабилизация (С) — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей всех метастазов) менее чем на 50 % или отсутствие изменений;

— прогрессирование (ПР) — увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на 25 % или появление новых.

Переносимость и токсичность препарата ФС, ФДТ и ФД с использованием ФС определяли на основании клинического наблюдения за больными и оценки результатов лабораторного изучения показателей крови, мочи в динамике после введения ФС и проведения ФДТ. Клиническое обследование больных включало оценку общего состояния больного, параметров гемодинамики (артериальное давление (АД), пульс), функции внешнего дыхания (ЧДД), температуры тела до введения препарата, через 1 и 4 ч после введения ФС. Определялся внешний вид кожи пациента и слизистой желудка и пищевода, фиксировалось появление аллергических, болевых реакций, токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) через 1, 4 и 24 ч после введения ФС.

На основании первичных данных произведена статистическая обработка показателей с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа с помощью стандартных компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При внутривенном введении путем 30-минутной инфузии препарата ФС не было отмечено реакций. При клиническом наблюдении за пациентами не было выявлено изменений их общего самочувствия, АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела через 1 и 3 ч после введения препарата, а также через 1 и 24 ч, 7 и 28 сут после проведения ФДТ. У пациентов также не наблюдалось развития аллергических реакций, токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта

в течение тех же сроков наблюдения. Динамическое наблюдение за показателями крови и мочи показало отсутствие гемато-, нефро- и гепатотоксичности препарата ФС и ФДТ с его использованием. В целом в группе из 17 больных не было выявлено статистически значимых различий параметров биохимического анализа крови, мочи до и после ФДТ.

При ФД у больных наблюдалась флюоресценция всех клинически определяемых очагов с пиком на длине волны 672 нм. При спектроскопии у больных было отмечено терапевтическое накопление препарата, превышающее его содержание в коже и здоровой слизистой в 1,8–4,3 раза. При наличии крупных новообразований, более 2 см в диаметре, отмечалась существенная неоднородность распределения препарата в опухоли с усилением интенсивности флюоресценции в зонах язвенных дефектов и эрозий. Зона флюоресценции у большинства (14 человек или 82,4 %) больных превышала видимые границы на величину от 0,5 до 2,5 см, а у 3 пациентов (17,6 %) практически совпадала с клинически определяемыми границами опухоли. Дополнительные очаги флюоресценции были выявлены у 1 больного (2 очага), получена морфологическая верификация (аденокарцинома). Таким образом, нами отмечены высокая чувствительность и специфичность метода ФД с ФС у больных РЖ и РРЖ, однако, учитывая длительную кожную фототоксичность препарата, самостоятельного значения ФД с ФС не имеет и может проводиться только одновременно с ФДТ. В настоящее время для ФД рака желудка может использоваться другой отечественный препарат Аласенс (ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия), обладающий кратковременной фототоксичностью и сравнимой с ФС чувствительностью и специфичностью [2].

Выявленное при динамическом спектрально-флюоресцентном наблюдении за больными длительное сохранение в опухоли терапевтических концентраций ФС после 1-го сеанса лазерного облучения [1; 12] позволило нам разработать световые режимы с фракционированием световой дозы. Необходимым условием проведения 2-го сеанса лазерного облучения, кроме сохранения терапевтической концентрации ФС в опухоли, являлось исчезновение отека в зоне ФДТ и восстановление оксигенации тканей, необходимой для развития фотодинамических реакций. Фракционирование световой дозы позволило подводить к опухоли увеличенные до 500 Дж/см² дозы, улучшить эффективность лечения и уменьшить повреждение окружающих тканей. Болевые ощущения во время сеанса ФДТ у больных раком желудка незначительны и не требуют дополнительной анестезии, у больных с распространением рецидива на пищевод наблюдались более выраженные болевые ощущения, жжение в зоне облучения, поэтому у них использовались дополнительно ненаркотические или наркотические анальгетики. В процессе сеанса ФДТ наблюдается отечность, гиперемия зоны облучения с появлением геморрагических изменений выраженности; после сеанса ФДТ отеки держатся до 3 дней. Некроз начинает формироваться в зависи-

мости от размеров облучаемой зоны через 1–3 дня после лечения в виде пленки светлого цвета, отторжение его происходит через 2–4 нед. после окончания лечения. Через месяц после ФДТ у 50 % больных РЖ была отмечена ПР, сохранившаяся при контроле через 2 мес. после ФДТ. У 11 больных РРЖ была достигнута ЧР, у одного — СТ. Прогрессирование не было отмечено в этих группах больных. Результаты, полученные через 2 мес. после ФДТ с ФС, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты ФДТ с Фотосенсом у больных раком желудка

Диагноз	Количество больных	Результаты ФДТ		
		ПР	ЧР	СТ
Рак желудка T ₁₋₂ N ₀₋₁ M ₀ , первично-множественный рак желудка	4	2	2	0
Рак пищевода T ₁ N ₁ M ₀	1	1	0	0
Рецидив рака желудка после хирургического, комбинированного, химиолучевого лечения, лазерной деструкции	12	0	10	2
Всего	17 (100 %)	3 (17,6 %)	12 (70,6 %)	2 (11,8 %)

Как видно из данных табл. 1, через 2 мес. после ФДТ полная регрессия опухоли была отмечена у 3 (17,6 %) больных, частичная — у 12 (70,6 %), стабилизация — у 2 (11,8 %). Таким образом, объективный противоопухолевый эффект (ОПЭ) составил 88,2 %. Во всех случаях у больных был отмечен хороший функциональный эффект лечения с формированием в части случаев нежных рубцов на слизистой оболочке желудка и пищевода. При дальнейшем наблюдении не было отмечено рецидива у 2 больных РЖ, у которых была достигнута ПР в результате ФДТ при сроках наблюдения 2 и 4 года соответственно. Местный рецидив и генерализация с метастатическим поражением печени через 8 мес. после ФДТ выявлены у больного раком шейного отдела пищевода T₁N₁M₀, получившего вместе с ФДТ курс дистанционной лучевой терапии в СОД 48 Гр. При достижении ЧР через 2–4 мес. после ФДТ у больных отмечается продолженный рост опухоли, требующий дальнейшего лечения. Следует отметить, что 12 больным РРЖ ранее было проведено хирургическое или комбинированное лечение, лучевая терапия по радикальной программе, курсы полихимиотерапии, у 8 пациентов этой группы были распространенные местные рецидивы. Однако ФДТ даже этим пациентам позволяет добиться выраженной регрессии опухоли, восстановления прохождения пищи. Повторные курсы ФДТ или лазерные деструкции с интервалом 2,5–4 мес. позволяют добиться ЧР и стабилизации процесса в зоне рецидива, улучшить качество питания и жизни, продлить жизнь. Дальнейший прогноз определяется не

только состоянием зоны ФДТ, но и появлением региональных или отдаленных метастазов.

Оценивая побочные эффекты и осложнения ФДТ, можно отметить, что слабый или умеренный болевой синдром в зоне ФДТ сохранялся у больных до 24–36 ч после сеанса ФДТ. У 1 больной отмечалась рвота при приеме пищи в течение 24 ч после первого сеанса ФДТ. У 2 больных с распространенными рецидивами рака желудка и поражением пищевода на протяжении 6–8 см после проведения ФДТ отмечалось повышение температуры тела и увеличение количества лейкоцитов крови с нейтрофильным сдвигом. Как было отмечено выше, препарат ФС нетоксичен в использованных дозах. Однако специфичным побочным действием многих фотосенсибилизаторов, в т. ч. и ФС, является длительное повышение чувствительности кожи к прямому солнечному свету вследствие фиксации их в коже, приводящее к необходимости соблюдения ограниченного светового режима в течение 4–8 нед. Нарушение режима приводит к развитию «ожогов», а в дальнейшем — к гиперпигментации кожи пострадавших открытых участков тела. Прием высоких доз антиоксидантов по разработанным схемам [7] и снижение дозы вводимого ФС до 0,4 мг/кг позволило скорректировать фототоксическое действие ФС, уменьшить количество осложнений и облегчить адаптацию больных к расширению светового режима.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований были разработаны методики ФДТ и ФД рака желудка и пищевода с новым отечественным фотосенсибилизатором ФС, апробированы и внедрены в клиническую практику различные диагностические и терапевтические лазерные установки. Было показано, что выполнение ФД с ФС позволяет получать диагностически значимую информацию у этих больных, определять границы распространения процесса, выявлять субклинические очаги, оценивать уровень ФС в тканях и контролировать проведение ФДТ. Отмечена высокая чувствительность и специфичность метода ФД, однако, учитывая длительную кожную фототоксичность препарата, самостоятельного значения ФД с ФС не имеет и может проводиться одновременно с ФДТ. ФДТ с ФС является эффективным паллиативным способом лечения больных раком желудка и рецидивами рака желудка, приводящим к хорошему функциональному результату лечения, улучшению качества жизни и может использоваться в комбинации с традиционными методами терапии. ФДТ с ФС может стать радикальным лечением больных раком желудка $T_1N_0M_0$ и использоваться при невозможности хирургического лечения у больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Работа выполнена в рамках комплексной программы Правительства г. Москвы, Министерства Здравоохранения РФ, Министерства Науки РФ «Разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов и средств диагностики и лечения онкологических и других заболеваний».

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуловская Е. Г., Давыдов М. И., Шенталь В. В. и др. Применение фталоцианина алюминия для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных и доброкачественных опухолей // 5 Международная конференция «Лазерные технологии-95». — Шатура, 1995. — С.25.
2. Дадвани С. А., Кузин М. И., Харнас С. С. и др. Применение 5-аминолевулиновой кислоты при флюоресцентной диагностике заболеваний желудка // Лазерная медицина. — 2000. — Т. 4. — Вып. 4. — С. 64–66.
3. Кувишинов Ю. П. Лечебная эндоскопия у больных предопухолевыми заболеваниями и опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед наук. — Москва, 1989. — 289 с.
4. Лощенов В. Б., Стратонников А. А., Волкова А. И., Прохоров А. М. Портативная спектроскопическая система для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией // Российский химический журнал. — 1998. — Т. XLII, № 5. — С. 50 — 53.
5. Лукьянец Е. А. Новые сенсибилизаторы для фотодинамической терапии // Российский химический журнал. — 1998. — Т. XLII, № 5. — С.9–16.
6. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 году. — М., 1999. — 281 с.
7. Bukin J. V., Draudin-Krylenko V. A., Vakoulovskaya E. G. et al. Deficiency of b-carotene and vitamin E and its correction after photodynamic therapy of cancer // 6 World Congress on Clinical Nutrition, 1997. — P. 53.
8. Fisher A. R., Murphree A. L., Gomer C. J. Clinical and preclinical photodynamic therapy // Lasers in surgery and medicine. — 1995. — Vol. 17. — P. 2–31.
9. Mimura S. Progress of photodynamic therapy in gastric cancer // 9 World Congress of the International Photodynamic Association, 2003. — P. 36.
10. Nishiwaki Y., Kida H., Waki S. Outcome of photodynamic therapy for gastric cancer // 9 World Congress of the International Photodynamic Association, 2003. — P. 37.
11. Korblic M., Cecic I. Mechanism of tumor destruction by photodynamic therapy. — Handbook of Photochemistry and Photobiology. American Scientific Publishers, 2003. — P. 39–77.
12. Strattonnikov A. A., Edinac N. E., Klimov D. V. et al. The control of Photosensitizer in Tissue during Photodynamic therapy by means of absorption spectrometry // Proc. SPIE. — 1996. — Vol. 2924. — P. 49–56.
13. Vakoulovskaya E. G., Chental V. V. Photodynamic therapy of tumors with aluminium phthalocyanine // 17 International Cancer Congress, Rio de Janeiro, Brasil, 1998. — P. 104.