

*E.G. Vakulovskaya<sup>1</sup>, A.V. Reshetnikov<sup>2</sup>, I.D. Zalevsky<sup>2</sup>, Y.V. Kemov<sup>2</sup>*

## PHOTODYNAMIC THERAPY AND FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH RADACHLORINE IN SKIN CANCER PATIENTS

*<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

*<sup>2</sup>Rada-Pharma, Moscow*

### ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) using new photosensitizer Radaclorine (RadaPharma, Russia)(RC) have been provided in 14 patients with T1-4 stage basal cell carcinoma (BCC) as 1 stage of clinical trials. RC in dose 1,2 or 2,4 mg per kg of body weight have been injected intravenously, PDT have been done 3 hours after injection. As a source of light for PDT we used semiconductive laser Milon –  $\lambda = 660+2\text{nm}$ ,  $P=1,5\text{W}$ , light dose was 300 J/cm<sup>2</sup>. Studies of accumulation of RC in tumor, skin, mucosa every hour before, after and during PDT and 6 days after PDT were done. Fluorescent diagnostics (FD) with detecting the borders of tumor growth and intensity of accumulation of RC in tumor were done by LESA -01 (He-Ne-laser,  $\lambda = 633\text{nm}$ ). We've got fluorescence of all tumors: in 71,4% it exceeded the borders of clinically detected sites for 0,2 – 2,0 cm. Standart clinical investigation of toxicity has been done for 2 months. Complete response was in 11 cases, partial response – in 3 cases. Our experience show pronounced efficacy of PDT with RC for BCC without side effects.

**Key words:** photodynamic therapy, radaclorine, skin cancer, fluorescent diagnostics

*Е.Г. Вакуловская<sup>1</sup>, А.В. Решетников<sup>2</sup>, И.Д. Залевский<sup>2</sup>, Ю.В. Кемов<sup>2</sup>*

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ РАДАХЛОРИН У БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ

*<sup>1</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва,*

*<sup>2</sup>ООО "РАДА-ФАРМА", Москва*

### РЕЗЮМЕ

Работа посвящена методике фотодинамической терапии (ФДТ) и флюоресцентной диагностики (ФД) опухолей кожи с новым отечественным фотосенсибилизатором радахлорин (РХ), оценке токсичности препарата в различных дозах и эффективности лечения больных базально-клеточным раком кожи T1-4N0M0 и рецидивами. В результате исследования, проведенного на 14 пациентах, показано, что препарат РХ не обладает токсичностью в использованных дозах 1,2 и 2,4 мг/кг веса тела больного при внутривенном введении. Повышение чувствительности кожи к прямому солнечному свету кратковременно и не превышает 6 дней. При ФД с РХ флюоресценция опухоли была получена во всех случаях, в 64,3 % случаев зона ее превышала клинически определяемую, в 28,6 % выявлены дополнительные очаги флюоресценции, морфологически верифицированные. Полная регрессия опухоли была отмечена у 78,6 % больных, частичная регрессия – у 21,4 %, при этом максимальная эффективность была отмечена у больных базально-клеточным раком T1-2N0M0 и ограниченными рецидивами – полная регрессия в 100 % случаев. Препарат РХ, обладающий высокой флюоресцентной активностью и не обладающий длительной световой токсичностью, позволяет получать диагностически значимую информацию о больных раком кожи и проводить эффективную ФДТ у них.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, радахлорин, рак кожи, флюоресцентная диагностика

## ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является перспективным новым методом лечения злокачественных опухолей, основанным на способности фотосенсибилизаторов (ФС) селективно накапливаться в ткани опухолей вследствие особенностей биохимии злокачественной клетки и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода и других активных радикалов, оказывающих токсический эффект на опухолевые клетки. Эффективность фотодинамического повреждения сенсибилизированной клетки определяется внутриклеточной концентрацией сенсибилизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью; подводимой световой дозой лазерного облучения [4]. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в деструкции играют: нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани; цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [4; 5]. Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД).

В настоящее время в мировой клинической практике в качестве ФС используются препараты первого поколения, относящиеся к группе производных гематопорфирина (отечественный аналог – фотогем), имеющие ряд недостатков, снижающих их терапевтический эффект. Основную роль в патоморфозе противоопухолевого действия производных гематопорфирина при ФДТ играет повреждение сосудов микроциркуляторного русла стромы опухоли, так как липофильный компонент субстанции гематопорфиринов обладает высокой тропностью к эндотелию быстрорастущих сосудов и их микроокружению. Таким образом, гибель клеток опухолевой паренхимы обусловлена в основном гипоксией вследствие девакуляризации опухоли. К недостаткам препарата относится и специфическая характеристика электронных спектров его поглощения. Всего лишь 1 из 4 пиков поглощения ФС в сенсибилизированных тканях, наиболее длинноволновый и характеризующийся слабым поглощением, находится в красной области спектра – длина волны 630 нм, которая при этом находится в области сильного собственного поглощения биоткани, что обуславливает низкую проникающую способность лазерного излучения в ткани (до 4 – 5 мм). Поэтому высокая эффективность ФДТ с использованием препаратов 1 поколения характерна при лечении образований размером около 5 мм [5]. Препараты 1 поколения обладают, кроме того, выраженным фототоксическим действием и высокой стоимостью. Поэтому продолжается поиск и синтез новых ФС с улучшенными диагностическими и терапевтическими свойствами, поглощающих в ближней инфракрасной области и характеризующихся более высоким квантовым выходом (фталоцианины, бактериохлорины, нафталоцианины). С 1995 г. по настоящее время в РОНЦ

РАМН проводятся клинические испытания препарата фотосенс (ФГУП ГНЦ «НИОПИК», лекарственная форма сульфированного фталоцианина алюминия) для ФДТ и ФД. Фталоцианины, как и ФС, вследствие своей химической природы имеют ряд преимуществ: относительно простая и дешевая технология производства, химическая стабильность и воспроизводимость состава, высокая фотодинамическая активность в красной области спектра, интенсивный максимум поглощения в более длинноволновой части спектра, т.е. в районе большей световой проницаемости тканей [9]. Противоопухолевая эффективность ФДТ с препаратом Фотосенс установлена у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации [1]. В 2001 г. разрешено медицинское применение препарата Фотосенс для больных раком кожи, нижней губы, языка, слизистой полости рта, пищевода и желудка, внутрикожными и подкожными метастазами рака молочной железы и меланомы. Основным побочным эффектом, как применяемых ФС 1 и 2 поколения, является длительная фиксация их в коже пациентов, приводящая к повышению чувствительности ее к прямому солнечному свету и – как следствие – к необходимости длительного (4-6 нед) соблюдения ограниченного светового режима [1].

Другим направлением исследований новых ФС является изучение соединений предшественников порфиринов в цепи синтеза, в частности, 5-аминолевулиновой кислоты. Экспериментальные исследования показали, что опухолевые клетки способны к повышенному накоплению фотоактивного протопорфирина 9 и длительному сохранению его высокого уровня по сравнению с окружающими тканями. Результат этого – высокий флюоресцентный контраст опухоли, что открывает возможности для ФД и ФДТ опухолей. С 1999 г. в РОНЦ РАМН проводятся клинические испытания препарата Аласенс (ФГУП ГНЦ РФ «НИОПИК») для ФД и ФДТ больным раком кожи, мочевого пузыря, слизистой оболочки полости рта. Применение его связано лишь с кратковременной кожной фототоксичностью при пероральном применении (24-48 ч), но, учитывая используемую при ФДТ длину волны 630 нм, эффективная терапия возможна лишь для поверхностных новообразований.

Последние годы значительный интерес проявляется к производным хлоринового ряда как к ФС. Первое упоминание об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ касается производных феофорбида, которые относятся к хлоринам. Некоторые из них были запатентованы в качестве потенциальных ФС для ФДТ в 1984 г. в Японии [7]. В научной литературе об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ было заявлено в 1986 г., когда группа авторов из США [3], исходя из оценки перспективности свойств хлорина  $e_6$ , сообщила о результатах своего поиска ФС, удовлетворяющего важнейшим требованиям ФДТ, а именно, хорошей туморотропности и интенсивному поглощению в длинноволновой красной области спектра. Выбор был остановлен на моно-L-аспартил хлорине  $e_6$ ,

который в настоящий момент находится на стадии клинических испытаний в Японии. Одновременно в США был заявлен для патентования ряда функционализированных производных хлорина  $e_6$  и бактериофеофорбида  $a$  как ФС для ФДТ [6].

ООО «РАДА-ФАРМА» был разработан отечественный фотосенсибилизатор на основе хлорофилла  $a$  – Радахлорин – в двух лекарственных формах: раствор для внутривенного введения 0,35 % (РХ) и гель для наружного применения 0,1 % [2].

Один из пиков поглощения РХ находится на волне 662 нм, высокая степень фототоксичности связана с высоким квантовым выходом интерконверсии (96 %), что коррелирует с высоким квантовым выходом синглетного кислорода (75-96 % в зависимости от физико-химических показателей среды) [8]. Активность Радахлорина в отношении различных типов раковых клеток подтверждена результатами, полученными в эксперименте *in vitro*, в котором использовали 3 линии культивируемых опухолевых клеток: феохромоцитомы крысы РС12, невриномы Гассерова узла крысы НГУК1 и крысиной гепатомы 27 (Нер27).  $CE_{50}$  Радахлорина составила 1,8 мкМ на клеточной линии РС<sub>12</sub> и световой дозе 50 Дж/см<sup>2</sup>, что сопоставимо с фототоксичностью фотосенса. Экспериментальные исследования Радахлорина были проведены на мышцах линии Bulb/c с перевитой в мышцу задней ноги эмбриокарциномой Т36 при внутривенном введении препарата в дозе 20 мг/кг или интрабрюшинном введении РХ в дозе 40 мг/кг. РХ способен быстро (за 0,5-5 ч) накапливаться в злокачественных новообразованиях, причем индекс контрастности варьирует от 3 до 40. Максимум накопления в опухоли регистрировался через 0,5 ч (0,32 микромоль/л) и сохранялся в течение 5 ч. Наилучшие результаты в виде полного некроза опухоли, образования струпа через 1 нед после ФДТ и его отторжения через 1,5 мес после ФДТ наблюдались в группе, получившей световую дозу 300 Дж/см<sup>2</sup>. Достигнутые результаты позволяют констатировать факт наличия выраженной фотодинамической активности данного соединения в экспериментах *in vivo* на мышцах.

Радахлорин выводился из организма через сутки на 94 % (период полувыведения – 12 ч), главным образом, за счет метаболизма в печени. Менее 2 % введенной дозы выделялось с мочой в неизмененном виде. Связывание с белками плазмы составляло 90-95 %.

Патоморфологическое и патогистологическое исследование не обнаружило выраженных токсических изменений в органах и тканях крыс, получавших препарат в терапевтических и субтоксических дозах. В субхроническом эксперименте не выявлено отклонений, за исключением роста температуры тела кроликов при введении препарата в дозах, многократно превышающих рекомендованную клиническую. При испытании на пирогенность установлено, что в тест-дозе 1 мг ФС на кг массы тела кролика препарат апирогенен. Радахлорин не оказывал местнораздражающего действия по сравнению с контролем, не вызывал анафилактического шока

у морских свинок при внутривенном введении разрешающей дозы препарата; он не вызывал также реакции активной кожной анафилаксии при наружном применении. У животных не наблюдалось реакций гиперчувствительности замедленного типа и не возникало каких-либо аллергических либо воспалительных реакций. Препарат охарактеризован как малотоксичное вещество. Величина ЛД<sub>50</sub> радахлорина у мышей равнялась 147 мг/кг. Полученные результаты позволили провести данное исследование, являющееся первой фазой клинических испытаний Радахлорина, его лекарственной формы – раствора для внутривенного введения, 0,35 %, 10,0 мл (далее радахлорин, РХ).

Задачами проводимого исследования были разработка методик ФДТ и флюоресцентной диагностики ФД опухолей кожи с фотосенсибилизатором радахлорин (РХ), оценка токсичности и переносимости препарата в различных дозах, эффективности и побочных эффектов лечения у больных базально-клеточным раком кожи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении 1-й фазы клинических испытаний выполнялось открытое исследование Радахлорина у больных обоего пола. Фотодинамическая терапия проведена 14 больным базально-клеточным раком кожи Т1–Т4N0M0 (6 человек) и рецидивами базально-клеточного рака кожи после лучевого, хирургического лечения, криодеструкции, лазерной деструкции, электрорезекции (8 человек), находившихся на стационарном лечении в НИИКО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. У 8 больных отмечался первично-множественный рак, у 1 больной – метастатический рак. Среди больных было 9 женщин в возрасте от 55 до 79 лет, средний возраст которых составил  $65,9 \pm 7,5$  лет и 5 мужчин в возрасте от 54 до 75 лет, средний возраст которых составил  $67,6 \pm 7,7$  лет. У 13 больных имелись сопутствующие заболевания, такие, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронический бронхит, сахарный диабет 2 типа, алиментарное ожирение, варикозная болезнь. Общее состояние пациентов до включения в исследование было удовлетворительным, показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи до лечения были в пределах нормы.

Общеклиническое обследование больного проводилось с обязательной морфологической верификацией процесса, установлением стадии и распространенности заболевания до проведения ФДТ. Клинические, лабораторные и специальные методы исследования проводились по следующей схеме: история болезни, клиническое обследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза), ЭКГ, рентгенография легких – все больные, эндоскопическое, ультразвуковое исследование – по показаниям. Вследствие фотосенсибилизирующих свойств РХ пациент после введения препарата находился в затененной палате с изоляцией от прямого и рассе-

янного солнечного света на срок до 7 дней. Длительность наблюдения за больными – от 2 до 8 мес.

Исходя из результатов предклинического изучения препарата РХ, были разработаны методики ФД и ФДТ с его использованием. РХ вводился внутривенно капельно в течение 30 мин (разведение в 200 мл 0,9 % раствора NaCl непосредственно перед введением) в дозе 1,2 или 2,4 мг на 1 кг веса тела больного. В качестве источников излучения использовались:

- флюоресцентно-спектроскопическая установка ЛЭСА-01 (ЗАО «Биоспек») для регистрации спектров интенсивности флюоресценции и определения флюоресцентной контрастности на границе «опухоль/норма» – гелий-неоновый лазер, 633 нм,
- лазерный диодный модуль Milon 500-SP (Милон-662-СП) с длиной волны  $662 \pm 3$  нм и мощностью 2,5 Вт (ЗАО «Милон Лазер», Санкт-Петербург).

Для ФД использовались торцевые волоконно-оптические катетеры, для ФДТ – катетер с микролинзой. Спектрально-флюоресцентное обследование больных проводилось до введения РХ, каждый час после введения РХ и после завершения сеанса ФДТ, далее каждый день в течение 6 дней. Поверхностное лазерное облучение производилось через 3 часа после введения препарата светом длиной волны  $662 \pm 3$  нм, количество сеансов – 1, световая доза –  $300 \text{ Дж/см}^2$ , плотность мощности лазерного излучения  $100 - 200 \text{ мВт/см}^2$ .

Переносимость и токсичность препарата РХ и ФДТ с использованием РХ в качестве ФС определяли на основании клинического наблюдения за больными и оценки результатов лабораторного изучения показателей крови, мочи в динамике после введения РХ 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 3 ч после введения РХ, а также через 1; 24 ч, 7; 14; 21 и 28 сут после проведения ФДТ. Определялся внешний вид зоны облучения, внешний вид места облучения (наличие отека, побледнения, покраснения кожи и других местных реакций) через 1; 24 ч, 7; 14; 21 и 28 сут после проведения ФДТ. Фиксировалось появление аллергических, болевых реакций, токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) через 1; 24 ч, 7 сут после проведения ФДТ.

Для оценки влияния введения РХ и проводимого с ним ФДТ всем больным исследовали: общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, альбумин, альбуминоглобулиновый индекс, билирубин (общий и прямой), активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), мочевины, креатинина, глюкоза) – до лечения, через 1; 3 ч после введения препарата, 1 ч, 7 и 28 сут после проведения ФДТ.

Через 1 мес после ФДТ оценивали эффективность лечения по стандартным критериям (ВОЗ), учитывающих динамику изменения размеров опухоли и данных морфологического контроля:

Полный эффект (ПЭ) – полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное через 1 мес после проведения 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.

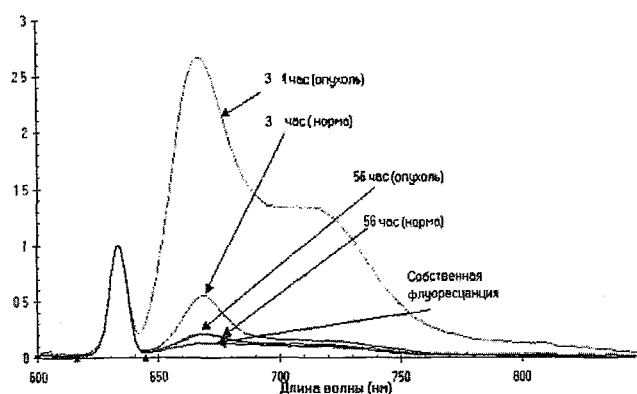
Тропность препарата к опухолевой ткани оценивалась по соотношению уровней содержания препарата в опухоли и в окружающей ткани по данным спектрометрии. На основании первичных данных произведен статистический анализ показателей с использованием стандартных методов статистической обработки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При внутривенном введении путем 30-мин инфузии препарата РХ не было отмечено реакций. При клиническом наблюдении за пациентами не было выявлено изменений их общего самочувствия, артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела через 1; 3 ч после введения препарата, а также через 1; 24 ч, 7; 14; 21 и 28 сут после ФДТ. У пациентов также не было отмечено фототоксических реакций кожи лица и открытых участков тела и других проявлений общих местных и токсических реакций. 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 РХ и ФДТ с его использованием. В целом в группе из 14 больных колебания параметров биохимического анализа крови, мочи не превышали границ физиологической нормы, не было выявлено статистически значимых различий. Однако у 3 больных через сутки после введения РХ и проведения ФДТ было отмечено увеличение абсолютного числа лейкоцитов в периферической крови на 20 %, 40 % и 100 %. В 2 последних случаях было также отмечено изменение структуры лейкоформулы: увеличением числа гранулоцитов на 18 и 20 % соответственно. Через 7 дней параметры практически вернулись к прежним значениям, достоверных различий выявлено не было.

При ФД у больных наблюдалась флюоресценция всех клинически определяемых очагов с пиком на длине волны 662 нм (рис. 1). Интенсивность флюоресценции в опухоли, окружающей коже, слизистой оболочке полости рта нарастала в течение 3 ч после введения препарата, достигая максимума через 3 ч. Флюоресцентная контрастность на границе «опухоль/норма» варьировала от 3 : 1 до 6 : 1 у различных пациентов, при этом у больных с пред-



**Рис. 1.** Концентрация радахлорина в ткани человека с учетом собственной флуоресценции до, через 3 и 56 ч после введения препарата в дозе 1,2 мг/кг веса тела пациента

шествующей лучевой терапией в анамнезе флюоресцентная контрастность была более низкой. Существенного увеличения интенсивности флюоресценции у больных, которым РХ вводился в дозе 2,4 мг/кг веса тела больного по сравнению с больными, которым РХ вводился в дозе 1,2 мг/кг не было отмечено, а флюоресцентная контрастность не превышала у них 4 : 1. Выраженное повышение интенсивности флюоресценции отмечалось в зонах эрозий и изъязвленных поверхностей. У 9 больных (64,3 %) определяемые по ФД границы опухоли существенно превышали клинические определяемые границы образования.

Дополнительные очаги флюоресценции были выявлены у 4 больных (28,6 %), количество их варьировало от 1 до 6. Всего было выявлено 12 очагов дополнительной флюоресценции, при этом морфологически верифицирована опухоль во всех случаях (100 %). Непосредственно после ФДТ отмечается существенное снижение интенсивности флюоресценции в зоне облучения. Через сутки после введения препарата интенсивность флюоресценции снижается равномерно в коже и слизистой в 2,1 и в 2,3 раза соответственно. В зоне проведения ФДТ изменяется форма спектра на так называемую некротическую. РХ определяется в здоровой коже и слизистой пациентов до 5-6-го дня после его введения.

Проведение ФДТ сопряжено с болевым синдромом, интенсивность которого зависит как от индивидуальной реактивности больного, так и от локализации опухоли и размера поля облучения. Через 1 ч после проведения лечения возникает и сохраняется в течение 48-72 ч выраженный отек мягких тканей в зоне облучения, что является закономерной реакцией на фотодинамическое повреждение опухоли при ФДТ с любыми известными ФС. Отек сопровождается гиперемией зоны облучения и окружающих мягких тканей головы. При наличии эрозивных поверхностей отмечается отделение жидкости. Некроз начинает формироваться в зависимости от размеров облучаемой поверхности через 2-4 дня после лечения в виде плотного струпа темного цвета, отторжение его происходит через 2-4 нед после лечения в зависимости от размеров поля облучения. В результате проведенного лечения формирование некроза в поле облучения отмечено у всех больных.

Результаты, полученные после проведения ФДТ представлены в таблице.

Как видно из представленных данных, полная регрессия опухоли через 1 мес после проведения ФДТ была отмечена у 11 больных (78,6 %), частичная регрессия — у 3 больных (21,4 %). Через 2 мес у всех 11 больных сохранялась полная регрессия опухоли. Следует отметить, что полная регрессия опухоли была достигнута у всех больных базально-клеточным раком T1-2N0M03 и ограниченными рецидивами базально-клеточного рака. У 3 больных, у которых использование ФДТ с РХ привело к развитию частичной регрессии опухоли, были первичноножественные процессы (2 — 7 очагов), в 2 случаях — распространенные рецидивы после предшествующего лечения. У 2 больных опухоль располагалась на ушной раковине, у одной больной — на нижнем веке. Во всех случаях был достигнут высокий косметический результат лечения без формирования рубцов. Существенным достоинством РХ как фотосенсибилизатора является быстрое выведение его из организма — через 7 дней препарат не определяется в здоровой коже и слизистых оболочках полости рта и нижней губы пациентов, что выгодно отличает его от ранее используемых ФС 1-го и 2-го поколения. В ходе дальнейших исследований будут выясняться минимально эффективные дозы препарата при различной патологии и разрабатываться оптимальные режимы облучения.

#### Характеристика больных и результаты ФДТ

| Диагноз                                                                 | Количество больных | Результаты ФДТ |            |         |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------|---------|
|                                                                         |                    | ПЭ             | ЧЭ         | С       |
| 1.Базально-клеточный рак кожи лица и волосистой части головы T1-4N0M0   | 6                  | 5              | 1          | 0       |
| 2.Рецидивы базально-клеточного рака кожи лица и волосистой части головы | 8                  | 6              | 2          | 0       |
| Всего                                                                   | 14                 | 11(78,6 %)     | 3 (21,4 %) | 0 (0 %) |

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований показывают, что радахлорин (0,35 %-ный раствор для внутривенного введения) является нетоксичным средством, практически не вызывающим побочных эффектов. РХ, обладающий высокой флюоресцентной активностью и не обладающий длительной световой токсичностью, позволяет получать диагностически значимую информацию у больных базально-клеточным раком кожи и проводить эффективную ФДТ у этих больных. Эффективность ФДТ зависит от ряда факторов, в том числе от распространенности, локализации опухоли и предшествующего лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика у больных раком кожи головы и шеи // Материалы 6 Ежегодной Российской онкологической конференции. – Москва, 2002. – С. 44–45.
2. Решетников А.В., Иванов А.В., Абакумова О.Ю. и др. Оценка биологических свойств новых фотосенсибилизаторов хлоринового ряда // Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний. – Научно-информационный сборник, вып. 3. – 2001. – С. 34–40.
3. Jori G. Photodynamic Therapy: Basic and Preclinical Aspects // CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, CRC Press, Boca Raton, New York, 1995. – P. 1379–1383.
4. McCaughan J.S.Jr. Photodynamic Treatment of malignancies: a clinical manual. – RG Landers Company Austin, 1992. – 246 p.
5. van Lier J. Phthalocyanines as sensitizers for PDT of cancer // Photodynamic Therapy of Neoplastic Disease, CRS Press, Boca Raton, Fl., 1990 – Vol. I. – P. 279–291.
6. Sakata I., Nakajima S. et al. Pheophorbide Derivatives and Alkaline Salts Thereof // C.A. – 1985. – Vol. 103, N 15. – 123271s.
7. Bommer J.C., Sveida Z.J., Burnham B.F. Further studies on the relationship between tetrapyrrole structure and usefulness as photosensitizers // Proc. 1st Int. Conf. Clinical Applications of Photosensitization for Diagnosis and Treatment. – 1986. – P. 129.
8. Pat. 4,656,186 (04/1987) USA / Bommer J.C., Burnham B.F. Tetrapyrrol Therapeutic Agents // C.A. – 1987. – V.106, N11. – 85048b.