

Е.И. Кузьмина, Н.И. Ткаченко, И.И. Закурдяева, В.Н. Капинус, Е.В. Горанская
**Системная фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон
 в лечении онкологических больных с регионарными и отдаленными метастазами**

СИСТЕМНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С РЕГИОНАРНЫМИ И ОТДАЛЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

М.А. Каплан, А.М. Шубина, И.А. Замулаева, Е.И. Селиванова, Е.Г. Кузьмина,
 Н.П. Ткаченко, И.Г. Закурдяева, В.Н. Капинус, Е.В. Горанская
 ФГБУ Медицинский радиологический научный центр МЗ РФ, г. Обнинск

Резюме

Приведены результаты применения фотодинамической терапии (ФДТ) у 76 пациентов с опухолями различной локализации и наличием регионарных или отдаленных метастазов. Шестьдесят три пациента находились в процессе комбинированного или комплексного лечения, 13 пациентам системная ФДТ проводилась как монотерапия. Методика проведения ФДТ заключалась в следующем: внутривенно вводили раствор фотосенсибилизатора фотолон в дозе 0,8–1,4 мг/кг массы тела. Одновременно проводили лазерное облучение крови больного (длина волны 662 нм, мощность лазера на выходе 20 мВт, время облучения 50 мин). Стабилизация процесса в виде отсутствия новых очагов опухоли наблюдалась у 55% пролеченных пациентов: в том числе у 47% больных с диссеминированной меланомой в течение 6–10 мес. после лечения, у 65% больных раком молочной железы – в течение 3–6 лет после лечения, а также у 100% больных с онкологической патологией другой локализации (рак прямой и ободочной кишки, поджелудочной железы, шейки матки, яичников, легкого и желудка, нейробластома забрюшинного пространства) – в течение 10–12 мес. после лечения. По данным УЗИ, отмечено уменьшение размеров большей части метастатических очагов вплоть до их полного исчезновения. Авторы считают, что реализация эффектов системной ФДТ происходит за счет уменьшения циркулирующих в крови опухолевых клеток, а также вследствие положительного влияния данного вида лечения на иммунный статус онкологических больных. Показано, что применение внутривенной ФДТ позволяет улучшить результаты лечения и качество жизни больных с метастазами злокачественных новообразований. Апробированная методика представляет значительный интерес, что требует дальнейшего изучения ее эффективности, в том числе, в сочетании с методами комбинированного и комплексного лечения.

Ключевые слова: системная фотодинамическая терапия, отдаленные метастазы, регионарные метастазы, фотолон.

Введение

Проблема заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний – одна из наиболее актуальных в современной медицине. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире от рака умирает более 4 миллионов человек. Рак входит в число трех основных причин смерти во всех возрастных группах населения, как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Мировой опыт свидетельствует, что в случаях выявления и своевременного лечения онкологических заболеваний I–II стадии показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составляет 80–90%, а III стадии не превышает 30–40%. Исходя из данных онкологической статистики, более половины больных с локальными формами солидных опухолей умирает от метастатического процесса. Эти показатели остаются неизменными в течение последних 50 лет [1–4]. Причина этого, с одной стороны, недостаточная эффективность традиционных методов лечения, с другой – большой процент выявления заболевания на поздних стадиях. Так, например, в 2008 г. удельный вес больных меланомой III–IV стадий составил 29,2% от общего числа пациентов с впервые выявленным диагнозом [5].

Лечение больных с наличием метастазов опухолей различной локализации предусматривает использование хирургического, лучевого и лекарственного методов или их комбинации, однако ожидаемые результаты лечения остаются неудовлетворительными. Все это заставляет искать новые пути лечения онкологических заболеваний. Одним из перспективных методов, применяемых в онкологии, является фотодинамическая терапия. Суть метода состоит в использовании фотосенсибилизаторов – веществ, обладающих свойством накапливаться в опухолевой ткани в значительно большем количестве чем в здоровых тканях и органах. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в опухолевых клетках развивается фотохимическая реакция, результатом которой является разрушение клетки. ФДТ – сложное воздействие, важной частью которого является влияние на клетки иммунной системы. Уникальность действия ФДТ обусловлена индукцией повреждений биологических структур под действием природных регуляторов клеточной пролиферации, метаболизма и апоптоза [6]. В настоящее время рассматривается три основных механизма противоопухолевого действия ФДТ:

прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей [7], элиминация под действием иммунных клеток [8]. Данные механизмы описаны при использовании стандартной фотодинамической терапии, при которой лазерный свет подводится непосредственно к опухоли.

Фотодинамическая терапия применяется в основном для радикального удаления опухолей или паллиативного лечения ряда заболеваний. Эффективность применения ФДТ в качестве воздействия на диссеминированные опухоли требует дальнейшей разработки.

Цель работы – изучение эффективности системной ФДТ у больных с наличием отдаленных метастазов опухолей различной локализации.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 76 пациентов в возрасте от 22 до 73 лет (29 мужчин, 47 женщин) с опухолями различной локализации и регионарными или отдаленными метастазами. У 34 больных была диагностирована диссеминированная меланома, у 20 – рак молочной железы, у 4 – рак толстого кишечника, у 3 – рак поджелудочной железы, у 3 – рак шейки матки, у 9 – рак яичников, у 1 – рак легкого, у 1 – рак желудка, у 1 пациента – нейробластома забрюшинного пространства. Диагноз был поставлен на основании данных клинического, рентгенологического и ультразвукового исследований и во всех случаях подтвержден морфологически. Метастазы у пациентов локализовались в регионарных лимфатических узлах, в коже, мягких тканях, костях и паренхиматозных органах. Шестьдесят три пациента находились в процессе комбинированного или комплексного лечения, 13 пациентам системная ФДТ проводилась как монотерапия.

Системная ФДТ проводилась всем пациентам по следующей методике: внутривенно капельно в кубитальную вену пациенту вводили раствор фотосенсибилизатора хлоринового ряда – фотолон в дозе 0,8–1,4 мг/кг массы тела. Одновременно проводилось лазерное облучение крови больного на аппаратах «Аткус 0,4» или «Латус 0,4» (длина волны лазерного излучения 662 нм) с использованием световода с насадкой для ВЛОК, вводимой в кубитальную вену второй руки. Параметры облучения: мощность 20 мВт, время облучения 50 мин. В течение 3 сут. после введения фотосенсибилизатора пациенты соблюдали световой режим.

Шестнадцать больным было проведено два курса системной ФДТ с интервалом 7 дней. Остальным пациентам проведено от 3 до 8 повторных курсов.

У 24 пациентов дополнительно исследовали состояние иммунного статуса до и через 7 дней после проведения системной ФДТ.

Кровь 16 пациентов исследовали для определения количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Образцы крови больных окрашивали с помощью

моноклональных антител к CD44, CD45 и EpCam. Для исключения дебриса использовали Хехст33342. Окрашенные образцы анализировали на проточном цитофлюориметре FACS Vantage (BDIS, USA), оснащенном лазерами, длина волны излучения которых составляла 488 и 364 нм. Среди ядросодержащих клеток крови больных до лечения, через 6 ч и 7 сут. после проведения ФДТ определяли относительное количество (частоту) CD44+CD45-EpCam+Хехст33342+ циркулирующих опухолевых клеток.

Результаты

По данным лабораторного исследования, после проведения ФДТ наблюдалось уменьшение частоты циркулирующих опухолевых клеток в крови пациентов. Медиана этого показателя у больных до лечения составляла $4,5 \cdot 10^{-4}$, через 6 ч после ФДТ – $3,5 \cdot 10^{-4}$, через 7 суток – $2,2 \cdot 10^{-4}$. Соответствующие границы нижнего и верхнего квартилей: $(1,5-9,7) \cdot 10^{-4}$, $(1,1-4,9) \cdot 10^{-4}$ и $(0,5-6,3) \cdot 10^{-4}$. На индивидуальном уровне уменьшение частоты ЦОК после ФДТ отмечено у 10 из 16 обследованных. Таким образом, системная ФДТ привела к быстрому уменьшению относительного числа ЦОК, этот эффект сохраняется и даже усиливается к 7-м суткам после проведенного лечения.

Оценка иммунного статуса до и после ФДТ показала, что на 5–7-е сутки после проведения лечения происходит изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета, при этом направленность изменений зависит от состояния иммунитета пациента до его проведения. Так, общее число лимфоцитов повысилось в группе пациентов с относительно низким исходным уровнем клеточного иммунитета; не изменилось в группе пациентов со средним исходным уровнем, близким к норме; снизилось в группе с высоким исходным уровнем.

Наблюдаемая динамика изменения общего числа лимфоцитов была обусловлена аналогичными изменениями в реакции Т-общих (CD3) и активированных Т (CD3HLADR) клеток, а также похожими изменениями числа Т-хелперов (CD4+) и Т киллеров (CD3+). Кроме того, в результате системной ФДТ изменилось число и функциональная активность В клеток (CD19+) и НК лимфоцитов (CD16+, спонтанная цитотоксичность), увеличилась поглотительная функция фагоцитов. Из этого можно сделать вывод, что системная ФДТ обладает иммуномодулирующим действием.

Клинически эффективность системной ФДТ оценивали по изменению качества жизни больных, данным клинического осмотра, данным рентгенологического и УЗИ-исследований, изменению размеров метастатических очагов, а также по появлению или отсутствию новых очагов в пределах наблюдаемого периода. У 26 (22%) больных в течение 1–2 сут. непосредственно после сеанса ФДТ наблюдали повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных значений. Повышение качества жизни

(уменьшение болевого синдрома и общей слабости, улучшение аппетита) отметили 44 (38%) пациента, получивших системную ФДТ.

У 16 из 34 больных с диссеминированной меланомой, с поражением лимфатических узлов и паренхиматозных органов наблюдали стабилизацию процесса: в течение 6–10 мес. после лечения не появлялись новые очаги. В результате лечения 12 пациентов с метастазами меланомы в регионарные лимфатические узлы объективный ответ (полная регрессия + частичная регрессия) составил 41%. Через 2–3 недели после проведения системной ФДТ пораженные узлы уменьшились в размерах, при этом конгломераты разделялись на отдельные участки. УЗИ показало, что структура лимфоузлов становилась из гипоехогенной изоэхогенной. Медиана времени до прогрессирования заболевания у этих пациентов составила $6,9 \pm 2,4$ мес. У 5 пациентов через 2–3 недели после проведения системной ФДТ внутрикожные метастазы меланомы перестали определяться как пальпаторно, так и при ультразвуковом исследовании. Из 13 больных меланомой кожи и метастатическим поражением легких у 10 (77%) наблюдали стабилизацию процесса в виде отсутствия новых очагов в течение 6–10 мес. после лечения. Объективный ответ составил 10%, медиана времени до прогрессирования метастазов в лёгкие – $6,0 \pm 2,1$ мес. Сравнение результатов комбинированного лечения диссеминированной меланомы кожи с применением системной ФДТ и данными лечения контрольной группы показало, что результаты улучшились на 20–30%.

Среди 20 больных раком молочной железы прогрессирование заболевания отмечено в 7 случаях, скончались 5 (25%) пациенток, из которых трое больных с заболеванием в IV стадии умерли в течение 1 года после ФДТ и 2 пациентки с III стадией – в течение 2 лет после ФДТ (у больных диагностировано метастатическое поражение легких). У остальных 13 (65%) пациенток в течение 3–6 лет после проведенного лечения отмечена стабилизация процесса.

У 13 больных с опухолями другой локализации наблюдали стабилизацию процесса в течение 10–12 мес. после лечения. У 4 больных с метастатическим поражением печени, по данным ультразвукового исследования и СКТ, зарегистрировано уменьшение метастатических очагов.

Обсуждение

Возможные механизмы воздействия ФДТ на метастатические очаги

1. *Воздействие ФДТ на опухолевые клетки, ответственные за метастазирование опухоли*

В крови больных со злокачественными новообразованиями циркулирует определенное число опухолевых клеток, ответственных за гематогенное метастазирование опухоли. При метастазировании происходит целый ряд генетических и эпигенети-

ческих изменений молекул межклеточной адгезии; интегринов, обеспечивающих продвижение клетки; протеаз, которые обеспечивают деградацию внеклеточного матрикса; рецепторов роста и миграции [9]. Достаточно большое число измененных клеток обнаруживается в периферической крови больных даже на ранних стадиях развития заболевания [4]. При внутривенном введении фотосенсибилизатора циркулирующие в крови опухолевые клетки активно поглощают препарат. Этот процесс осуществляется за счет

- высокой скорости пролиферации, при которой наблюдается высокий уровень экспрессии LDL-рецепторов: опухолевые клетки захватывают многие препараты, в том числе гидрофобные фотосенсибилизаторы, которые переносятся по кровотоку липопротеидами низкой плотности (LDL);
- более низкого pH (увеличивается захват клеткой различных веществ с невысокой рКа);
- повышенного содержания в опухолевых клетках липидных телец и большей гидрофобности мембран по сравнению с мембранами нормальных клеток [10].

Флюоресцентная микроскопия показала, что фотосенсибилизатор первично адсорбируется на внешней мембране клетки, затем часть его проходит через мембрану внутрь клетки, где локализуется на мембранах органелл [11].

При внутривенном лазерном облучении крови в условиях внутривенного введения фотосенсибилизатора происходит фотохимическая реакция в циркулирующих опухолевых клетках. Молекула фотосенсибилизатора, поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние, энергия которого переходит на внутриклеточные диссоциированные молекулы воды, образуя молекулярный синглетный кислород. Являясь мощным окислителем в клетке или околклеточном пространстве, синглетный кислород вступает в химические реакции с биологическими структурами, в частности запускает реакцию перекисного окисления липидов. В свою очередь, все мембранные структуры клетки представляют собой липопротеиновые образования. Таким образом, фотосенсибилизатор, накопившийся в патологической клетке и под воздействием световой энергии приведший к фотохимической реакции, является универсальным поражающим агентом как внутри клетки, так и вне ее. Поэтому одним из возможных механизмов воздействия системной ФДТ на метастатические очаги является уменьшение числа циркулирующих в крови опухолевых клеток, что важно для предотвращения отдаленного метастазирования и улучшения прогноза заболевания.

2. *Деструкция циркулирующих в крови раковых клеток приводит к цепной реакции образования свободных радикалов*

Фотодинамические реакции могут генерировать свободные радикалы кислорода. В общем случае

они являются продуктами одно- и двухэлектронного спонтанного или ферментативного восстановления кислорода в присутствии ионов переходных металлов (меди и железа). При одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода образуется супероксиданион $O_2^{\cdot-}$. Концентрация $O_2^{\cdot-}$ низка вследствие его спонтанной или ферментативной дисмутации с образованием перекиси водорода H_2O_2 . В клетках накапливается в основном H_2O_2 . При взаимодействии $O_2^{\cdot-}$ с H_2O_2 (реакция Фентона) образуется высокореактивный свободный радикал гидроксиланион $HO\cdot$, при взаимодействии $O_2^{\cdot-}$ с NO – пероксинитрит $\cdot ONOO$. $O_2^{\cdot-}$ оказывает избирательное повреждающее воздействие, он окисляет F-S кластеры в белках (активные центры ферментов), но не способен акцептировать водород и инициировать окисление липидов [12]. Время жизни синглетного кислорода в водных растворах, и особенно в биологических системах, очень короткое и определяется содержанием аминокислот и белков в среде. Из-за короткого времени жизни в клетках длина пробега молекулы $O_2^{\cdot-}$ меньше или сопоставима с толщиной мембраны, то есть разрушительное действие $O_2^{\cdot-}$ проявляется только в месте его генерации [13]. $O_2^{\cdot-}$ быстро распадается, действуя непосредственно в месте своего образования, то есть там, где присутствуют ионы железа. В липидном матрикс с ненасыщенными жирными кислотами (ЖК) взаимодействует $HO\cdot$, который акцептирует водород. Последующее окисление радикала $L\cdot$ кислородом завершается образованием липоперексидов $LOOH$ [14]. Липоперексиды относительно устойчивы, они мигрируют по организму, достигая мест, где содержатся ионы железа. Достигая опухолевого очага, липоперексиды подвергаются одноэлектронному восстановлению и последующей оксидации с образованием пероксильных радикалов $OLOO\cdot$, которые инициируют цепную реакцию своего собственного образования. Пероксинитриты могут взаимодействовать с окисью углерода, оказывая повреждающее действие на белки (образование нитротирозина) и окисляя липиды. Синглетный кислород, $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $HO\cdot$, $\cdot ONOO$ объединяют в группу под общим названием «активные формы кислорода» (АФК).

Для активных радикалов характерны цепные реакции. Стабилизируясь путем отрыва атома от молекулы, радикал порождает образование нового активного радикала из молекулы, с которой он столкнулся. Все повторяется до тех пор, пока цепь не оборвется за счет сдваивания одноименных или разноименных радикалов. Активный радикал быстро гибнет, но активных радикалов в цепной разветвленной реакции великое множество. Короткоживущие активные радикалы, особенно синглетный кислород, проявляют высокую цитотоксичность.

Общая схема окислительных реакций $O_2^{\cdot-}$ с биологическими субстратами выглядит так:

- образование органических перекисей;
- распад перекисей с образованием RO -радикалов;
- цепные окислительные радикальные реакции.

3. Воздействие системной фотодинамической терапии на иммунную систему пациентов

При оценке воздействия на кровь низкоинтенсивного лазерного излучения была сформирована фотодинамическая гипотеза, основанная на наличии в крови эндогенных фотосенсибилизаторов (порфиринов) [15–17]. Логично предположить, что в случае введения извне дополнительных доз фотосенсибилизатора системные эффекты лазерного излучения значительно усиливаются.

Описание механизмов воздействия фотодинамической терапии на иммунную систему пациента при применении локальной ФДТ встречается в литературе [18–20]. Фотоокислительные нарушения, происходящие в опухолевой клетке при подведении лазерного света непосредственно к опухолевому очагу, индуцируют выделение медиаторов, провоцирующих местную воспалительную реакцию. Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность клеток иммунной системы в отношении опухолевых клеток. Разрушение клеток и сосудов опухоли запускает специфические иммунные реакции. Рекрутируемые в область опухоли макрофаги и дендритные клетки захватывают и презентуют опухолевые антигены, обеспечивая узнавание эпитопов Т-лимфоцитами и их последующую активацию.

Существуют экспериментальные данные об активации звеньев иммунитета в ответ на фотодинамическое воздействие у животных-опухоленосителей [18, 20]. Показано, что в процессе ФДТ происходит выделение вазоактивных пептидов, влияющих на противоопухолевую систему организма-опухоленосителя и стимулирующих процессы некроза опухолей [19]. Данный белок обладает цитотоксическим действием, иммуномодулирующим и провоспалительным эффектом, участвует в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете, стимулирует макрофаги.

Исходя из этих данных, можно предположить, что при разрушении циркулирующих в крови опухолевых клеток будут также выделяться биологически активные вещества, воздействующие на иммунные механизмы по типу воздействия специфической противоопухолевой вакцины, причем эти воздействия будут не локальными, а системными. Несмотря на то, что на иммунные механизмы противоопухолевого действия ФДТ приходится чуть больше 10%, их роль в повреждении опухолевых клеток признается все более значимой [6]. Хотя специфическая иммунная реакция может быть менее значимой, чем прямые повреждающие эффекты ФДТ, она важна для долгосрочного контроля роста и метастазирования злокачественной опухоли.

Заключение

Полученные результаты лабораторных исследований позволяют сделать вывод о том, что реализация эффектов системной ФДТ возможна за счет уменьшения циркулирующих в крови опухолевых клеток, а также влияния на иммунный статус онкологических больных. Применение внутривенной ФДТ позволит улучшить результаты лечения и качество жизни

больных со злокачественными новообразованиями, в том числе в III–IV стадиях. Данный метод с успехом применяется в лечении больных с регионарными и отдаленными метастазами, но необходимо дальнейшее изучение его эффективности, в том числе, в сочетании с методами комбинированного и комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грех И.Ф. Важнейшие факторы возникновения и развития рецидивов и метастазов злокачественных опухолей. Метастазирование злокачественных опухолей. – Л.: Медицина, 1971. – С. 7–90.
2. Evens A.M., Bitran J.D. Adjuvant chemotherapy // The Chemotherapy source book. 3d ed. / Edit. by M.Perry. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 48–69.
3. Klein C.A., Holzel D. Systemic cancer progression and tumor dormancy // *Cell Cycle*. – 2006. – Vol. 5, №16. – P. 1788–1798.
4. Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease // *J. Nat.Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1113–1124.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2009. – 192 с.
6. Васильев Н.Е., Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д. Иммунологические аспекты фотодинамической терапии // *Медицинская иммунология*. – 2003. – Т. 5. – № 5–6. – С. 507–518.
7. Evans S., Matthews W., Perry R. et al. Effect of photodynamic therapy on tumor necrosis factor production by murine macrophages // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1990 – Vol. 82 – P. 34–39.
8. Henderson B.W., Donovan J.M. Cellular prostaglandin E release after photodynamic therapy // *Lasers Med.Sci.* – 1988. – Vol. 3. – P. 103.
9. Hart I.R. Metastasis. Oxford textbook of oncology. 2nd ed. Edit. By R.Souhami, I.Tannock, P.Hohenberger / J. C. Horiot. Oxford University Press, 2002. – P. 102–113.
10. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment // *J. Medicina*. – 2003. – Vol.39. – №12. – P. 1137–1147.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
12. Flint D.H., Tuminello J.E., Emptage M.H. The inactivation of Fe-S cluster containing hydro-lyases by superoxide // *J.Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 22369–22376.
13. Красновский А.А. Фотосенсибилизированная фосфоресценция синглетного молекулярного кислорода: методы измерения и применение к анализу фотодеструктивных процессов в клетках // *Успехи биологической химии*. – 1999. – Т. 39. – С. 255–288.
14. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems // *J. Lip. Res.* – 1998. – Vol. 39 (8) – P. 1529–1542.
15. Клебанов Г.И., Страшкевич И.В., Чичук Т.В., Модестова Т.М., Владимиров Ю.А. Влияние эндогенных фотосенсибилизаторов на лазер-индуцированный прайминг лейкоцитов крови // *Биол. мембраны*. – 1998. – Т. 15. – №3. – С. 273–285.
16. Клебанов Г.И., Ю.А. Владимиров. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // *Успехи современной биологии*. – 1999. – Т.119. – №5. – С. 462–475.
17. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Башкуева Т.Ю., Модестова Т.М., Стеклова Л.С., Владимиров Ю.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональный

REFERENCES

1. Grekh I.F. Vazhneishie faktory vozniknoveniya i razvitiya retsidivov i metastazov zlokachestvennykh opukholei. Metastazirovanie zlokachestvennykh opukholei (Crucial factors of relapses and metastasis of malignant tumors), L.: Meditsina, 1971, pp. 7–90.
2. Evens A.M., Bitran J.D. Adjuvant chemotherapy, The Chemotherapy source book, 3d ed., edit. by M. Perry, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 48–69.
3. Klein C.A., Holzel D. Systemic cancer progression and tumor dormancy, *Cell Cycle*, 2006, Vol. 5, № 16, pp. 1788–98.
4. Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease, *J. Nat.Cancer Inst.*, 1999, Vol. 91, pp. 1113–24.
5. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2008 g. (Status of cancer care for Russian population), M.: FGU «MNIОI im. P.A. Gertsena», 2009, pp. 1–192.
6. Vasil'ev N.E., Sysoeva G.M., Danilenko E.D. Immunologicheskie aspekty fotodinamicheskoi terapii (Immunological aspects of photodynamic therapy), *Meditsinskaya immunologiya*, 2003, T. 5, № 5–6, pp. 507–18.
7. Evans S., Matthews W., Perry R. et al. Effect of photodynamic therapy on tumor necrosis factor production by murine macrophages, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, Vol. 82, pp. 34–9.
8. Henderson B.W., Donovan J.M. Cellular prostaglandin E release after photodynamic therapy, *Lasers Med. Sci.*, 1988, Vol. 3, p. 103.
9. Hart I.R. Metastasis. Oxford textbook of oncology. 2nd ed. Edit. By R. Souhami, I. Tannock, P. Hohenberger, J.C. Horiot. Oxford University Press, 2002, pp. 102–113.
10. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment, *J. Medicina*, 2003, Vol. 39, No. 12, pp. 1137–47.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, pp. 889–905.
12. Flint D.H., Tuminello J.E., Emptage M.H. The inactivation of Fe-S cluster containing hydro-lyases by superoxide, *J. Biol. Chem.*, 1993, Vol. 268, pp. 22369–76.
13. Krasnovskij A.A. Fotosensibilizirovannaja fosforescencija singletnogo molekularnogo kisloroda: metody izmerenija i primenenie k analizu fotodestruktyvnykh processov v kletkah (Photosensitized singlet molecular oxygen phosphorescence: methods of measurement and use for analysis of photodestructive processes in cells), *Uspehi biologicheskoi himii*, 1999, T. 39, pp. 255–88.
14. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems, *J. Lip. Res.*, 1998, Vol. 39 (8), pp. 1529–42.
15. Klebanov G.I., Strashkevich I.V., Chichuk T.V., Modestova T.M., Vladimirov Yu.A. Vliyanie endogennykh fotosensibilizatorov na lazer-indutsirovannyi praiming leukotsitov krovi (Impact of endogenous photosensitizers on laser-induced priming of blood leukocytes), *Biol. Membrany*, 1998, T. 15, № 3, pp. 273–85.
16. Klebanov G.I., Vladimirov Yu.A. Kletochnye mekhanizmy praiminga i aktivatsii fagotsitov (Cellular mechanisms of priming and activation of phagocytes), *Uspekhi sovremennoi biologii*, 1999, T. 119, № 5, pp. 462–75.

- потенциал лейкоцитов // Бюлл. Эксп. Биол. мед. – 1997. – Т. 123. – №4. – С. 395–398.
18. Лаптев В.П., Киселевский М.И., Овчинников А.Е. и др. Влияние ФДТ с использованием препарата Хлорина-е6 на жизнеспособность и функциональную активность лимфоцитов периферической крови // Физическая медицина. – 2005. – Т. 15. – № 2. – С. 46–47.
19. Пасс Х.И. Фотодинамическая терапия в онкологии: механизмы и клиническое применение // Физическая медицина. – 1993. – Т. 3. – № 3–4. – С. 5–22.
20. Гельфонд М.Л. Барчук А.С. Предварительные результаты химиосенсибилизированной фотомодификации крови с препаратом «Фотодитазин» при распространенных злокачественных новообразованиях различной локализации // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – №1. – Т. 4. – С. 33–34.
21. Fingar V. Vascular effect of photodynamic therapy // J. Clin Laser Med Surg. – 1996. – Vol. 14. – P. 323–328.
17. Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V., Bashkueva T.Yu., Modestova T.M., Steklova L.S., Vladimirov Yu.A. Vliyaniye nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya na funktsional'nyi potentsial leukotsitov (Impact of low-intensity laser irradiation on functional capacity of leucocytes), *Byull. Eksp. Biol. med.*, 1997, T. 123, № 4, pp. 395–8.
18. Laptev V.P., Kiselevskii M.I., Ovchinnikov A.E. i dr. Vliyaniye FDT s ispol'zovaniem preparata Khlorina-e6 na zhiznesposobnost' i funktsional'nuyu aktivnost' limfotsitov perifericheskoi krovi (Impact of PDT with Chlorine-e6 on viability and functional activity of peripheral blood lymphocytes), *Fizicheskaya meditsina*, 2005, T. 15, № 2, pp. 46–7.
19. Pass Kh.I. Fotodinamicheskaya terapiya v onkologii: mekhanizmy i klinicheskoe primeneniye (Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use), *Fizicheskaya meditsina*, 1993, T. 3, № 3–4, pp. 5–22.
20. Gel'fond M.L. Barchuk A.S. Predvaritel'nye rezul'taty khimiosensibilizirovannoi fotomodifikatsii krovi s preparatom «Fotoditazin» pri rasprostranennykh zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh razlichnoi lokalizatsii (Preliminary results of chemosensitized photomodification of blood with Fotoditazin for advanced malignant neoplasms of different sites), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, T. 4, № 1, pp. 33–4.
21. Fingar V. Vascular effect of photodynamic therapy, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1996, Vol. 14, pp. 323–8.

SYSTEMIC PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTOSENSITIZER PHOTOLON IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS WITH REGIONAL AND DISTANT METASTASES

Kaplan MA, Shubina AM, Zamulaeva IA, Selivanova EI, Kuz'mina EG, Tkachenko NP, Zakurdyayeva IG, Kapinus V.N., Goranskaya EV
Medical radiological research center, Obninsk

The results of photodynamic therapy (PDT) in 76 patients with tumors of different sites and with regional or distant metastases are represented. Sixty three patients were under combined or multimodal therapy, 13 patients had systemic PDT as monotherapy. The technique of PDT was as follows: the solution of photosensitizer photolon was administered intravenously at dose of 0.8–1.4 mg/kg body weight. Laser blood irradiation was performed simultaneously (wavelength of 662 nm, output power of 20 mW, irradiation time of 50 min). Stabilization of the disease defined as the absence of new tumor foci was observed in 55% of treated patients: among them in 47% of patients with disseminated melanoma during 6–10 months after treatment, in 65% patients with breast cancer – for 3–6 years after treatment, and also in 100% of patients with cancer of other sites (colorectal, pancreatic, cervical, ovarian, lung and stomach cancer, retroperitoneal neuroblastoma) – for 10–12 months after treatment. According to ultrasound data the shrinkage of most of metastases up to its complete disappearance was observed. The authors consider that effects of systemic PDT are due to decrease of circulating tumor cells in blood and also due to beneficial impact of this modal of treatment on immune status of cancer patient. Intravenous PDT was shown to improve treatment results and quality of life in patients with metastases of malignant tumors. The approved technique is of considerable interest and requires further investigation of its efficiency including its combination with methods of combined and multimodal treatment.

Keywords: systemic photodynamic therapy, distant metastases, regional metastases, photolon.

Контакты: Каплан М.А. E-mail: kaplan@mrrc.obninsk.ru