

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВНУТРИКОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.И. Рахимжанова¹, Н.А. Шаназаров^{1,2}, Д.Е. Туржанова¹

¹Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Республика Казахстан

²Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Республика Казахстан

Резюме

В последние годы во всем мире наблюдается рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), причем в 20% случаев при РМЖ происходит развитие внутрикожных метастазов. Возможности хирургического и лучевого лечения внутрикожных метастазов РМЖ достаточно ограничены, а эффективность полихимиотерапии с применением стандартных схем не превышает 22–27%, при этом срок ремиссии, как правило, составляет лишь 2–3 мес. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является перспективным методом лечения внутрикожных метастазов РМЖ. Опыт применения ФДТ при данной нозологии достаточно ограничен, но полученные результаты демонстрируют его высокую эффективность и безопасность. Так, несколько российских исследований посвящены оценке эффективности ФДТ внутрикожных метастазов РМЖ с фотосенсибилизатором хлоринового ряда фотолон. По данным авторов, лечебный эффект был достигнут у 85–97% пациенток (доля пациенток с полным и частичным эффектом составляла 73–85%). Исследования эффективности ФДТ у пациенток с такой же нозологией с использованием фотосенсибилизатора фотосенс демонстрируют несколько меньшую эффективность – лечебный эффект был достигнут в 81,8% наблюдений, при этом доля пациенток с полным и частичным эффектом составляла только около 50%. За рубежом проведен ряд исследований на моделях метастазирующего РМЖ с использованием новых фотосенсибилизаторов (например, синопорфирина натрия) и новых комбинированных схем ФДТ (например, адъювантная ФДТ с 5-фторурацилом или капецитабином). Полученные результаты демонстрируют перспективность новых подходов: ФДТ с синопорфирином натрия ингибировала рост как самой опухоли, так и ее метастазов; применение адъювантных схем привело к повышению дифференцировки опухолевых клеток у животной модели, прекращению роста опухоли, а также метастатических очагов.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотохимическая реакция.

Для цитирования: Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 36–42. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8-3-36-42.

Контакты: Туржанова Д.Е., e-mail: dinara.turzhanov@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF INTRADERMAL METASTATIC BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

Rakhimzhanova R.I.¹, Shanazarov N.A.^{1,2}, Turzhanova D.E.¹

¹Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

²Hospital of Medical Center of the Department of Presidential Affairs of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Abstract

In recent years, an increase in the incidence of breast cancer has been observed throughout the world, and in 20% of cases, with the development of intradermal metastases. The possibilities of surgical and radiation treatment of intradermal breast metastases are quite limited, and the effectiveness of polychemotherapy using standard regimens does not exceed 22–27%, while the period of remission, in general, is only 2–3 months. Photodynamic therapy (PDT) is a promising treatment for intradermal metastases of breast cancer. The experience of using PDT in this nosology is quite limited, but the results show its high efficiency and safety. Thus, several Russian studies are devoted to assessing the effectiveness of PDT of intradermal breast metastases with Photolon, a chlorin series photosensitizer. According to the authors, the therapeutic effect was achieved in 85–97% of patients (the percentage of patients with full and partial effect was 73–85%). Studies on the effectiveness of PDT in patients with the same nosology using the Photosens photosensitizer show a slightly lower effectiveness – the therapeutic effect was achieved in 81.8% of cases, while the proportion of patients with full and partial effect was only about 50%. Several studies have been carried out abroad on models of metastatic breast cancer using new photosensitizers (e.g. sodium sinoporphyrin) and new combined PDT regimens (e.g. adjuvant PDT with fluorouracil or Capecitabine). The obtained results demonstrate the promise of new approaches: PDT with sodium sinoporphyrin inhibited the growth of both the tumor itself and its metastases; the use of adjuvant regimens led to an increase in the tumor cells differentiation in the animal model, the cessation of tumor and metastatic foci growth.

Key words: breast cancer, skin metastases, photodynamic therapy, photosensitizer, photochemical reaction.

For citations: Rakhimzhanova R.I., Shanazarov N.A., Turzhanova D.E. Photodynamic therapy of intradermal metastatic breast cancer (literature review), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 36–42 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2019–8-3-36-42.

Contacts: Turzhanova D.E., e-mail: dinara.turzhanov@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ), поражающий ежегодно около 1,2 млн женщин в мире, свыше 52 тыс. в Российской Федерации и более 4 тыс. в Казахстане, привлекает пристальное внимание специалистов в связи с нарастающей заболеваемостью и высоким уровнем смертности пациенток. Так, по данным официальной статистики в РФ уровень заболеваемости злокачественными образованиями данной локализации за период 2008–2017 гг. увеличился с 67,95 до 89,60 на 100 тыс. населения, т.е. прирост составил 33,8% [1]. В Республике Казахстан только за период 2012–2017 гг. заболеваемость РМЖ возросла с 21,3 до 24,5 на 100 тыс. населения. Более того, согласно прогнозам специалистов Международного агентства по изучению рака, в течение следующих двух десятилетий количество пациенток с диагнозом рак молочной железы возрастет практически в 2 раза [2].

Основным методом лечения РМЖ до настоящего времени остается оперативное вмешательство: в соответствии с современной концепцией развития хирургии, объем операций на молочной железе все чаще сокращается до органосохраняющего лечения, включая ограниченное удаление клинически негативных подмышечных лимфатических узлов. Кроме того, увеличение выживаемости и снижение смертности от злокачественных новообразований молочной железы связывается с адекватным использованием системных видов терапии [3].

Однако удельный вес пациенток с РМЖ III–IV стадий по-прежнему высок, по некоторым данным их доля достигает 45% [4]. При этом в 20% наблюдений у пациенток отмечается развитие внутрикожных метастазов, образующихся, преимущественно, после хирургического лечения. При лечении метастатического РМЖ, как правило, используют системную терапию (химио-, гормонотерапию) в сочетании с лучевой терапией и иссечением метастатического очага. Однако следует отметить, что хирургическое лечение в данном случае возможно не всегда в связи с множественным характером поражения и большой распространенностью процесса. Кроме того, соматическое состояние пациенток после комбинированного лечения часто не дает возможности провести оперативное вмешательство в оптимальном объеме. В свою очередь, возможности лучевого лечения метастазов РМЖ нередко ограничены множественным характером метастазирования. Эффективность же полихими-

отерапии при метастазах РМЖ в кожу с применением стандартных схем не превышает 22–27%, при этом срок ремиссии, как правило, составляет лишь 2–3 мес [5]. Продление сроков ремиссии требует проведения многокурсовой полихимиотерапии. При этом следует отметить иммуносупрессивное действие лучевой терапии и химиотерапии, которое усугубляется при проведении повторных курсов. Из других методов лечения кожных метастазов РМЖ можно выделить электрохимиотерапию, локальную химиотерапию (МИЛТЕКС), лазерную деструкцию, брахитерапию, гипертермию, криотерапию и т.д., однако сведения об их эффективности остаются на сегодняшний день далеко не однозначными [6]. Соответственно, неудовлетворенность результатами лечения больных РМЖ с кожными метастазами стимулирует поиск новых методов терапии.

Одним из актуальных направлений современной онкологии является применение для лечения пациенток с внутрикожными метастазами РМЖ фотодинамической терапии (ФДТ), считающейся в настоящее время одним из эффективных методов лечения злокачественных образований [7]. ФДТ представляет собой несистемную терапевтическую процедуру, которая начинает функционировать при условии комбинации трех отдельных компонентов: светоактивируемого фотосенсибилизатора, специфического источника света и молекулярного кислорода [8–11]. Этот метод основан на том, что опухолевые клетки способны избирательно накапливать определенные фотосенсибилизаторы в большей степени по сравнению со здоровыми тканями [12, 13]. В дальнейшем, при облучении светом, спектр которого соответствует спектральному составу поглощения фотосенсибилизатора, в клетках опухоли осуществляется фотохимическая реакция. В итоге образуются субстанции с цитотоксической активностью, действие которых приводит к некрозу опухоли [14, 15].

Метод ФДТ может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическим и лучевым лечением, а также с паллиативными целями [16]. Преимуществами ФДТ является высокая избирательность поражения клеток опухолей, отсутствие серьезных побочных эффектов, возможность проведения повторных курсов лечения и комбинация в одной процедуре диагностических и лечебных опций. Дополнительное преимущество ФДТ заключается в

ее относительной безболезненности и возможности проведения повторных курсов.

Однако метод ФДТ не лишен и определенных недостатков, среди которых можно отметить:

- ограниченную глубину проникновения светового воздействия в опухоль (от 2 до 15 мм в зависимости от применяемой длины волны по одним данным и от 4 до 8 мм – по другим). Глубина проникновения определяется выбранным для проведения терапии фотосенсибилизатором [17];
- зависимость эффективности лечения от степени оксигенации и кровоснабжения опухоли;
- отсутствие морфологического контроля после проведенного лечения;
- высокую стоимость некоторых фотосенсибилизаторов [18].

Общими показаниями к ФДТ для воздействия по «радикальной программе» являются опухоли, способные избирательно накапливать фотосенсибилизатор и доступные для воздействия лазерного излучения, с невыраженным экзофитным и/или инфильтративным компонентом, который не превышает глубины проникновения излучения в ткань. В тех случаях, когда опухоль не отвечает перечисленным критериям, возможно проведение паллиативной ФДТ, либо применение ФДТ в сочетании с другими методами воздействия [19].

К абсолютным противопоказаниям для процедуры относят дыхательную и сердечно-сосудистую недостаточность, заболевания печени и почек в декомпенсированной стадии, кахексию, непереносимость препарата. Среди относительных противопоказаний можно выделить заболевания аллергической природы [20].

Проведение ФДТ состоит из введения фотосенсибилизатора (ФС) путем, оптимальным для его накопления в опухоли, и его активации под влиянием лазерного излучения с определенной длиной волны. Поэтому выбор ФС оказывает существенное влияние на эффективность ФДТ злокачественных опухолей различной локализации и параметры облучения, поскольку глубина терапевтического воздействия на новообразование определяется спектральным диапазоном ФС. Так, максимальная глубина воздействия обеспечивается сенсибилизаторами с длиной волны спектрального максимума, превышающей 770 нм. Соответственно, флуоресцентные свойства сенсибилизатора играют важную роль в разработке тактики лечения, оценке биораспределения препарата и мониторинге результатов [21].

Анализ литературных данных позволяет прийти к выводу, что применение ФС разных классов существенно влияет на эффективность ФДТ новообразований. Так, наилучших результатов в отношении внутрикожных метастазов рака молочной железы

удалось получить при использовании тетраметагидроксифенил-хлорина (фоскан, $\lambda=652$ нм), сульфированного фталоцианина алюминия (фотосенс, $\lambda=670$ нм), тринатриевой соли хлорина e_6 (фотолон, $\lambda=661\pm 5$ нм) [5, 22, 23].

По мнению некоторых авторов, показаниями к применению ФДТ при раке молочной железы являются:

- рак Педжета T1–2N0M0;
- рецидив рака молочной железы на грудной стенке после хирургического лечения;
- внутрикожные метастазы после хирургического, комбинированного и комплексного лечения;
- первичный рак молочной железы T1–2N0M0 (узловая форма) при категорическом отказе пациентки от хирургического лечения и наличии тяжелых сопутствующих заболеваний [24].

Что касается эффективности ФДТ у больных раком молочной железы, то Е.В. Горанская и М.А. Каплан в своем исследовании продемонстрировали, что ФДТ кожных метастазов при раке молочной железы с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда (фотолон) позволяет достигнуть лечебного эффекта в 85% случаев. При этом полный регресс отмечен в 46% и частичный – в 39%. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что фотодинамическую терапию можно отнести к методам, позволяющим при наименьшем количестве побочных эффектов достичь хорошего результата, что позволяет рекомендовать ФДТ к применению в лечебно-профилактических учреждениях [5]. В другом исследовании при лечении внутрикожных метастазов рака молочной железы ФДТ продемонстрировала более высокую клиническую эффективность: лечебный эффект был достигнут в 97% случаев. При этом авторы отмечают высокую селективность метода в отношении поражения опухолевой ткани, а также отсутствие тяжелых местных и системных осложнений и возможность повторения лечебной процедуры. Кроме того, исследователи указывают на применение ФДТ с паллиативной целью, что позволит уменьшать объем опухоли, улучшать качество жизни пациенток с РМЖ и его метастазами в кожу [25].

В работе М.А. Каплана с соавт. оценивается эффективность ФДТ по поводу метастазов рака молочной железы в кожу с использованием фотолон. По результатам лечения 46 больных, у 54,3% из которых были выявлены только внутрикожные метастазы, а у остальных имелись и органые метастазы (лимфатические узлы, кости, печень, легочная ткань, вторая молочная железа), полная регрессия была отмечена в 33,6% случаев, частичная регрессия – в 39,4%, стабилизация – в 22,6% и прогрессирование – лишь в 4,4%. Объективный ответ получен в 73,0% случаев, лечебный – в 95,6% [26].

В исследовании С.В. Евстифеева с соавт. по оценке эффективности ФДТ при внутрикожных метастазах

рака молочной железы были получены совершенно иные результаты: полный эффект был достигнут лишь у 22,7% пациенток, частичный – у 27,3%, стабилизация процесса была зафиксирована в 31,8% случаев, а частота прогрессирования заболевания, характеризующегося появлением новых метастатических очагов, достигала 18,2% [27]. Следует отметить, что в данном исследовании применялся синтетический отечественный порфириновый фотосенсибилизатор второго поколения фотосенс. Возможно, применение фотосенса в качестве фотосенсибилизатора в данном исследовании отрицательно сказалось на эффективности ФДТ по сравнению с исследованием, о котором говорилось выше.

Зарубежные исследователи ведут непрерывный поиск новых фотосенсибилизаторов, которые сочетали бы в себе высокую эффективность и безопасность в лечении как рака молочной железы, так и его метастазов. В этой связи представляют интерес результаты, полученные X.Wang с соавт. Исследователи оценили влияние ФДТ с синопорфирином натрия на пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток в высоко метастатической клеточной линии 4T1 и модели ксенотрансплантата мыши. В результате было установлено, что выбранная тактика лечения значительно увеличила продолжительность жизни мышей больных РМЖ, а также ингибировала рост как самой опухоли, так и ее метастазов, что согласуется с результатами опытов *in vitro*. Кроме того, авторы отметили, что ФДТ с данным препаратом была эффективнее терапии, проводимой с уже зарегистрированным ФС фотофрин. Предварительные токсикологические результаты свидетельствуют о том, что синопорфирин натрия является относительно безопасным препаратом. Эти данные можно расценить как свидетельство перспективности применения этого фотосенсибилизатора, который, однако, требует дальнейшего изучения [28].

В свою очередь, S.Anand с соавт. с целью повышения эффективности ФДТ при раке молочной железы предложили использовать неоадьювант (5-фторурацил) до проведения ФДТ с эфиром аминолевулиновой кислоты. Этот подход действительно повышал эффективность ФДТ, однако при этом был отмечено серьезное токсическое влияние 5-фторурацила. С целью его снижения исследователи предложили применять нетоксичный предшественник 5-фторурацила капецитабин в режиме комбинированной ФДТ. В результате было продемонстрировано существенное возрастание дифференцировки опухолевых клеток у животной модели, а также их гибель, превышающая уровень в контрольной группе в 5 раз. Как следствие, авторы отметили прекращение роста опухоли, а также метастатических очагов [29].

Немало работ посвящено зарубежными специалистами о оценке клинической эффективности ФДТ у пациенток с кожными метастазами рака молочной железы. Так, P. Wyss с соавт. приводит результаты применения двух различных протоколов ФДТ в лечении кожных метастазов. Первый протокол включал введение ФС мета-тетра(гидроксифенил)хлорида в дозе 0,10 мг/кг с последующим облучением в дозе 5 Дж/см², тогда как во втором протоколе доза ФС составляла 0,15 мг/кг, а облучения – 10 Дж/см². В результате у всех пациенток был отмечен полный клинический эффект, причем вне зависимости от дозы ФС или облучения. Авторы отмечают, что скорость заживления преимущественно зависела от облучаемой площади участка [30].

Авторы обширного обзора литературы, посвященного проблеме применения ФДТ для лечения рака молочной железы приводят многочисленные доказательства его клинической эффективности, причем при использовании различных ФС, а также комбинированных подходов (комбинация ФДТ и иммунной терапии). Однако, подчеркивается, что необходимо продолжение исследований, поскольку накопленный к настоящему времени опыт пока не велик [31].

Ряд авторов приводит данные о применении матричного излучателя на полупроводниковых диодах с изменяемой геометрией излучающей поверхности. Его преимущества заключаются в:

- возможности одномоментного воздействия на большие поля метастатического поражения кожных покровов грудной стенки;
- уменьшении продолжительности при одновременном увеличении комфортности сеанса;
- снижении частоты развития тяжелых некротических фототоксических реакций облученных тканей из-за невысокой плотности мощности световой энергии;
- возможности оперативного повторения сеанса ФДТ при наличии клинических показаний в амбулаторных условиях;
- точной дозиметрии;
- незначительной расходимости излучения сверхярких диодов, поскольку излучающая поверхность аппарата конгруэнтно вплотную прилегает к облучаемой поверхности грудной стенки;
- оптимальном формировании полей облучения с использованием метода флуоресценции фотосенсибилизатора;
- возможность контролировать местный процесс без проведения системного лечения, что значительно улучшает качество жизни больных [32].

В исследовании М.Л. Гельфонда с соавт. на материале 8 пациенток с местно-распространенным раком молочной железы III и более стадии было установле-

но, что в трех случаях ФДТ с использованием матричного излучателя привела к полному регрессу метастатических образований в коже. У 4 больных достигнут частичный регресс, что потребовало проведения повторных сеансов, и у 1 женщины на месте пораженных участков тканей грудной стенки сформировались обширные поля некроза, после чего она выбыла из-под наблюдения. Медиана безрецидивной выживаемости составила 14 мес. По мнению авторов, этот опыт свидетельствует о преимуществах данной методики перед облучением каждого метастаза в коже с помощью световода с фокусирующей насадкой. Данная технология позволяет одномоментно облучить сравнительно большие участки пораженных тканей и подвести за единицу времени запланированную дозу световой энергии при достаточной для возбуждения фотохимической реакции плотности мощности. С одной стороны это позволяет существенно сократить общее время облучения, а с другой – создать более комфортные условия для больных без снижения эффективности метода [33].

Тем не менее, недостаточная удовлетворенность эффективностью существующих протоколов проведения ФДТ кожных метастазов у пациенток с РМЖ обуславливает поиск новых подходов к проведению процедуры. Также дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых фотосенсибилизаторов, характеризующихся более избирательным накоплением в опухоли, большей активностью к индукции синглетного кислорода, возбуждением на большей длине волны. Важное значение придается разработке и внедрению методов раннего контроля эффективности процедуры и выявлению предикторов ответа на фотодинамическую терапию с целью индивидуализации параметров воздействия [34].

Перспективным направлением является и повышение избирательности накопления ФС в клетках опухоли ткани с целью минимизации воздействия на здоровые ткани. Кроме того, это позволяет реали-

зовать принципы тероносттики: комбинации в одной процедуре диагностических и лечебных опций.

В настоящее время ведутся исследования по использованию антитело-направленной доставки ФС к антигенам клеток-мишеней. Суть этого метода заключается в использовании неспособных к размножению вирусных частиц, несущих в своем составе ФС, что и обеспечивает фототоксичность при ФДТ. Эти частицы имеют на своей поверхности специфические антитела к антигенам, присутствующим на плазматической мембране только раковых клеток, что обеспечивает направленность действия [35]. Однако следует отметить, что в настоящее время не для каждой формы рака известен специфический антиген, а попытки его верификации сопряжены с большими сложностями. Тем не менее, этот метод представляется весьма перспективным, хотя и требует значительных усилий по доработке перед внедрением в широкую клиническую практику.

Таким образом, рак молочной железы представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Во многом это обусловлено большим количеством пациенток с поздними стадиями опухолевого процесса и затруднениями в лечении метастазов. Действительно, применяемые в настоящее время хирургический, лучевой и медикаментозный методы эффективны далеко не всегда. В этой связи весьма перспективным представляется метод фотодинамической терапии, который хорошо зарекомендовал себя в лечении злокачественных опухолей различных локализаций. Однако, несмотря на активное изучение данного метода в последние годы, остается много не вполне ясных вопросов. Тем не менее, уже накоплен значительный опыт в его применении для лечения кожных метастазов у пациенток с раком молочной железы. В этой связи, продолжается изучение возможностей применения метода фотодинамической терапии для лечения внутрикожных метастазов рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
2. Расулов С.Р., Мурадов А.М., Хамидов А.К., Хамидов Дж.Б. Синдром эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы // Вестник ИПО в СЗ РТ. – 2013. – № 1. – С. 14–16.
3. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 148–152.
4. Тверезовский С.А., Черенков В.Г., Петров А.Б., Строженков М.М. Анализ состояния диагностики и лечения рака молочной железы до и после внедрения маммографического скрининга // Онкология. Журнал. им. П.А. Герцена. – 2015. – № 5. – С. 24–27.

REFERENCES

1. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabol-evаемost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)], by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. as eds. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 250 p.
2. Rasulov S.R., Muradov A.M., Khamidov A.K., Khamidov Dzh.B. Endogenous intoxication syndrome in patients with breast cancer, *Vestnik IPO v SZ RT*, 2013, no. 1, pp. 14–16. (in Russian)
3. Semiglazov V.F. Strategic and practical approaches to solving the problem of breast cancer, *Voprosy onkologii*, 2012, vol. 58, no. 2, pp. 148–152. (in Russian)
4. Tverezovskii S.A., Cherenkov V.G., Petrov A.B., Stozhenkov M.M. Analysis of the status of diagnosis and treatment of breast cancer before and after the introduction of mammographic screening, *Onkologiya. Zhurnal. im. P.A. Gertsena*, 2015, no. 5, pp. 24–27. (in Russian)

5. Горанская Е.В., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу // *Радиация и риск* (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2014. – Т. 23, № 3. – С. 34–42.
6. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 192 с.
7. Li T., Yan L. Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11(4). – P. 133.
8. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S., et al. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for photodynamic therapy // *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2018. – Vol. 90(1). – P. 1101–1130.
9. Ji C., Gao Q., Dong X., et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemo-photodynamic therapy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. – Vol. 57(35). – P. 11384–11388.
10. Deng K., Li C., Huang S., et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy. // *Small*. – 2017. – Vol. 13(44). doi: 10.1002/smll.201702299.
11. Hu J., Tang Y., Elmenoufy A.H., et al. Nanocomposite-based photodynamic therapy strategies for deep tumor treatment // *Small*. – 2015. – Vol. 11(44). – P. 5860–5887.
12. Cheng Y., Cheng H., Jiang C., et al. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy // *Nat Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 8785.
13. Moret F., Reddi E. Strategies for optimizing the delivery to tumors of macrocyclic photosensitizers used in photodynamic therapy (pdt) // *J. Porphyr. Phthalocyanines*. – 2017. – Vol. 21. – P. 239–256.
14. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6. – № 4s. – С. 37–38.
15. Юлов Х.Я., Шаназаров Н.А. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // *Вестник МЦ УД ПРК*. – 2017. – № 3(68). – С. 10–12.
16. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 15.
17. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В. и др. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 109–118.
18. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Клиническое применение фотодинамической терапии в онкологии // *Здравоохранение (Минск)*. – 2016. – № 10. – С. 54–58.
19. Lamberti M.J., Vittar N.B.R., Rivarola V.A. Breast cancer as photodynamic therapy target: Enhanced therapeutic efficiency by overview of tumor complexity // *World J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 5(5). – P. 901–907.
20. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и др. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2014. – № 2 (56). – С. 101–104.
21. Поняев А.И., Глухова Я.С., Черных Я.С. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (обзор) // *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)*. – 2017. – № 41 (67). – С. 71–78.
22. Banerjee S.M., MacRobert A.J., Mosse C.A., et al. Photodynamic therapy: Inception to application in breast cancer // *The Breast*. – 2017. – Vol. 31. – P. 105–113.
23. Пак Д.Д., Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К. Интраоперационная фотодинамическая терапия больных местнораспространенным раком молочной железы IIIB и IIIC стадий // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – Т. 2, №1. – С. 25–30.
24. George B.P., Abrahamse H. A Review on Novel Breast Cancer Therapies: Photodynamic Therapy and Plant Derived Agent
5. Goranskaya E.V., Kaplan M.A. Photodynamic therapy of breast cancer metastases into skin, *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra)*, 2014, vol. 23, no. 3, pp. 34–42. (in Russian)
6. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S. *Fotodinamicheskaya terapiya* [Photodynamic therapy]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2009. 192 p.
7. Li T., Yan L. Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy, *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, vol. 11(4), p. 133.
8. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S., Fardilha M., Neves M.G.P.M.S., Faustino M.A.F. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for photodynamic therapy, *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2018, vol. 90(1), pp. 1101–1130.
9. Ji C., Gao Q., Dong X., Yin W., Gu Z., Gan Z., Zhao Y., Yin M. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemo-photodynamic therapy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2018, vol. 57(35), pp. 11384–11388.
10. Deng K., Li C., Huang S., Xing B., Jin D., Zeng Q., Hou Z., Lin J. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy, *Small*, 2017, vol. 13(44). doi: 10.1002/smll.201702299.
11. Hu J., Tang Y., Elmenoufy A.H., Xu H., Cheng Z., Yang X. Nanocomposite-based photodynamic therapy strategies for deep tumor treatment, *Small*, 2015, vol. 11(44), pp. 5860–5887.
12. Cheng Y., Cheng H., Jiang C., Qiu X., Wang K., Huan W., Yuan A., Wu J., Hu Y. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy, *Nat Commun*, 2015, vol. 6, pp. 8785.
13. Moret F., Reddi E. Strategies for optimizing the delivery to tumors of macrocyclic photosensitizers used in photodynamic therapy (pdt), *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2017, vol. 21, pp. 239–256.
14. Shanazarov N.A., Akhetov A.A., Seidalin N.K. First experience of using photodynamic therapy in Kazakhstan, *Biomedical Photonics*, 2017, vol. 6, no. 4s, pp. 37–38. (in Russian)
15. Gyulov Kh.Ya., Shanazarov N.A. Experience of using photodynamic therapy in Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, *Vestnik MTS UD PRK*, 2017, no. 3(68), pp. 10–12. (in Russian)
16. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy, *J. Clin. Oncol.*, 2010, vol. 28, p. 15.
17. Sanarova E.V., Lantsova A.V., Dmitrieva M.V., Smirnova Z.S., Oborotova N.A. Photodynamic therapy – a way to increase the selectivity and effectiveness of tumor treatment, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 109–118. (in Russian)
18. Istomin Yu.P., Artem'eva T.P., Tserkovskii D.A. Clinical use of photodynamic therapy in oncology, *Zdravookhranenie (Minsk)*, 2016, no. 10, pp. 54–58. (in Russian)
19. Lamberti M.J., Vittar N.B.R., Rivarola V.A. Breast cancer as photodynamic therapy target: Enhanced therapeutic efficiency by overview of tumor complexity, *World J Clin Oncol*, 2014, vol. 5(5), pp. 901–907.
20. Gamayunov S.V., Shakhova N.M., Denisenko A.N., Korchagina K.S., Grebenkina E.V., Skrebtsova R.R., Karov V.A., Terekhov V.M., Terent'ev I.G. Photodynamic therapy – advantages of the new methodology and specifics of the service organization, *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, no. 2(56), pp. 101–104. (in Russian)
21. Ponyaev A.I., Glukhova Ya.S., Chernykh Ya.S. Photosensitizers for photodynamic therapy (review), *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta (tekhnicheskogo universiteta)*, 2017, no. 41(67), pp. 71–78. (in Russian)
22. Banerjee S.M., MacRobert A.J., Mosse C.A., Periera B., Bown S.G., Keshtgar M.R.S. Photodynamic therapy: Inception to application in breast cancer, *The Breast*, 2017, vol. 31, pp. 105–113.
23. Pak D.D., Filonenko E.V., Saribekyan E.K. Intraoperative photodynamic therapy of patients with locally advanced stage IIIB and IIIC breast cancer, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 25–30. (in Russian)

- Induced Cell Death Mechanisms // *Anticancer Agents Med Chem*. – 2016. – Vol. 16(7). – P. 793–801.
25. Горанская Е.В., Рагулин Ю.А., Капинус В.Н. и др. Непосредственные результаты фотодинамической терапии внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Онкохирургия*. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 21–22.
26. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115–123.
27. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев А.З. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. – 2017. – Т. 7, № 3-S1. – С. 75.
28. Wang X., Hu J., Wang P., et al. Analysis of the *In Vivo* and *In Vitro* Effects of Photodynamic Therapy on Breast Cancer by Using a Sensitizer, Sinoporphyrin Sodium // *Theranostics*. – 2015. – Vol. 5(7). – P. 772–786.
29. Anand S., Denisyuk A., Bullock T., et al. A non-toxic approach for treatment of breast cancer and its metastases: capecitabine enhanced photodynamic therapy in a murine tumor model // *J Cancer Metastasis Treat*. – 2019. – Vol. 5. – P. 6.
30. Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D., et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer // *Int J Cancer*. – 2001. – Vol. 93(5). – P. 720–724.
31. Banerjee S.M., MacRobert A.J., Mosse C.A., et al. Photodynamic therapy: Inception to application in breast cancer // *Breast*. – 2017. – Vol. 31. – P. 105–113.
32. Гельфонд М.Л., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. Неоадьювантная, интраоперационная и адьювантная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении некоторых нозологических форм злокачественных новообразований // *Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов*. / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб., 2016. – С. 81–95.
33. Гельфонд М.Л., Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю. и др. Неоадьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 54.
34. Wang Y., Xie Y., Li J. et al. Tumor-penetrating nanoparticles for enhanced anticancer activity of combined photodynamic and hypoxia-activated therapy // *ACS Nano*. – 2017. – Vol. 11. – P. 2227–2238.
35. Соболев А.С. Модульные нанотранспортеры – многоцелевая платформа для доставки противораковых лекарств // *Вестник российской академии наук*. – 2013. – Т. 83, № 8. – С. 685–697.
24. George B.P., Abrahamse H. A Review on Novel Breast Cancer Therapies: Photodynamic Therapy and Plant Derived Agent Induced Cell Death Mechanisms, *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, vol. 16(7), pp. 793–801.
25. Goranskaya E.V., Ragulin Yu.A., Kapinus V.N., Yaroslavtsaeva E.V., Shubina A.M., Spichenkova I.S., Skugareva O.A. Immediate results of photodynamic therapy of breast cancer intradermal metastases, *Onkokhirurgiya*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 21–22. (in Russian)
26. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaya E.V. Photodynamic therapy: results and prospects, *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra)*, 2013, vol. 22, no. 3, pp. 115–123. (in Russian)
27. Evstifeev S.V., Kulaev M.T., Al'myashev A.Z., Skopin P.I., Begoulov I.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of intradermal breast cancer metastases, *Zlokachestvennye opukholi*, 2017, vol. 7, no. 3-S1, pp. 75. (in Russian)
28. Wang X., Hu J., Wang P., Zhang S., Liu Y., Xiong W., Liu Q. Analysis of the *In Vivo* and *In Vitro* Effects of Photodynamic Therapy on Breast Cancer by Using a Sensitizer, Sinoporphyrin Sodium, *Theranostics*, 2015, vol. 5(7), pp. 772–786.
29. Anand S., Denisyuk A., Bullock T., Govande M., Maytin E.V. A non-toxic approach for treatment of breast cancer and its metastases: capecitabine enhanced photodynamic therapy in a murine tumor mode, *J Cancer Metastasis Treat*, 2019, vol. 5, pp. 6.
30. Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D., Hornung R., Walt H., Degen A., Fehr M. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer, *Int J Cancer*, 2001, vol. 93(5), pp. 720–724.
31. Banerjee S.M., MacRobert A.J., Mosse C.A., Periera B., Bown S.G., Keshtgar M.R.S. Photodynamic therapy: Inception to application in breast cancer, *Breast*, 2017, vol. 31, pp. 105–113.
32. Gel'fond M.L., Gafton G.I., Anisimov V.V. Neoadjuvant, intraoperative and adjuvant photodynamic therapy in combined treatment of certain nosological forms of malignant neoplasms in *Aktual'nye problemy lazernoi meditsiny: sbornik nauchnykh trudov* [Actual problems of laser medicine: collection of scientific papers] by Petrishchev N.N. as ed. Sankt-Peterburg, 2016, pp. 81–95.
33. Gel'fond M.L., Levchenko E.V., Mamontov O.Yu., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Anisimov V.V., Semiletova Yu.V., Myasnynkin M.S. Neoadjuvant and intraoperative photodynamic therapy in the combined treatment of malignant neoplasms, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostics*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 54. (in Russian)
34. Wang Y., Xie Y., Li J., Peng Z.H., Sheinin Y., Zhou J., Oupický D. Tumor-penetrating nanoparticles for enhanced anticancer activity of combined photodynamic and hypoxia-activated therapy, *ACS Nano*, 2017, vol. 11, pp. 2227–2238.
35. Sobolev A.S. Modular nanotransporters – a multipurpose anticancer drug delivery platform, *Vestnik rossiiskoi akademii nauk*, 2013, vol. 83, no. 8, pp. 685–697. (in Russian)