

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА

Ю.А. Панасейкин, Е.В. Филоненко, Ф.Е. Севрюков, В.Н. Капинус, В.В. Польшин, П.А. Исаев.,
А.Д. Каприн, С.А. Иванов

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Обнинск, Россия

Резюме

Рак слизистой полости рта является распространенным заболеванием с относительно низкой выживаемостью. Стандартом лечения злокачественных новообразований (ЗНО) слизистой полости рта является хирургический метод, химио- и/или лучевая терапия. С внедрением современных протоколов и совершенствованием текущих методик лечения прирост выживаемости незначителен ввиду развития локарегионарных и отдаленных рецидивов, появления симультанных опухолей ротовой полости. Косметические и функциональные результаты у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу ЗНО полости рта, зачастую бывают неудовлетворительными. Очевидна необходимость разработки новых подходов лечения пациентов со ЗНО слизистой полости рта. Подобными свойствами обладает фотодинамическая терапия (ФДТ).

С развитием эндоскопической и оптико-волоконной аппаратуры области применения ФДТ значительно расширились. Стали доступны для воздействия ФДТ очаги в области ротовой полости и рото-гортаноглотке. Начальные стадии рака слизистой ротовой полости оптимально подходят для применения ФДТ, ввиду того что могут быть обработаны обширные поверхностные дефекты с минимальными осложнениями. Сохранение субэпителиальных и коллагеновых структур, что характерно для ФДТ, способствует заживлению без образования рубцовых процессов, благодаря чему достигается идеальный косметический и функциональный эффект.

Применение ФДТ при лечении рака полости рта не ограничивается только начальными стадиями в самостоятельном варианте. Возможно применение ФДТ в комбинации с хирургическим и лучевым методом лечения. При массивных опухолевых процессах ФДТ применяется с паллиативной целью. Изучается влияние адаптивного иммунного ответа под воздействием ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, плоскоклеточный рак полости рта, дисплазия, предрак, органосохранное лечение рака полости рта.

Для цитирования: Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., В.Н. Капинус, Польшин В.В., Исаев П.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 32–38. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38

Контакты: Панасейкин Ю.А., e-mail: deus2@bk.ru

POSSIBILITIES OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS OF THE ORAL CAVITY

Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A.,
Kaprin A.D., Ivanov S.A.

A.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Abstract

Oral mucosa cancer is a common disease with relatively low survival rates. The standard for the treatment of malignant neoplasms (MNO) of the oral mucosa is the surgical method, chemotherapy and / or radiation therapy. With the introduction of modern protocols and the improvement of current treatment methods, the increase in survival is insignificant due to the development of local and distant relapses, the appearance of simultaneous tumors of the oral cavity. Cosmetic and functional results in patients who have undergone complex treatment for oral cancer are often unsatisfactory. There is an obvious need to develop new approaches to treating patients with cancer of the oral mucosa. Photodynamic therapy (PDT) has similar properties.

With the development of endoscopic and fiber-optic equipment, the fields of PDT application have significantly expanded. Foci in the oral cavity and oropharynx became available for PDT. The early stages of oral mucosal cancer are optimal for PDT because large surface defects can be treated with minimal complications. Preservation of subepithelial and collagen structures, which is typical for PDT, promotes healing without the formation of scar processes, thereby achieving an ideal cosmetic and functional effect.

The use of PDT in the treatment of oral cavity cancer is not limited only to the initial stages in an independent version. It is possible to use PDT in combination with surgical and radiation treatment. In case of massive tumor processes, PDT is used for palliative purposes. The influence of the adaptive immune response under the influence of PDT is being studied.

Keywords: photodynamic therapy, squamous cell carcinoma of the oral cavity, dysplasia, precancer, organ-preserving treatment of oral cancer.

For citations: Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 3, pp. 32–38 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–3–32–38

Contacts: Panaseykin Y.A., e-mail: deus2@bk.ru

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 300 тыс. случаев заболеваемости раком слизистой полости рта и около 145,3 тыс. случаев летальных исходов от данного вида онкопатологии [1]. Эпидемиологические исследования в РФ показали, что в последние десятилетия заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний имеют тенденцию к неуклонному росту [2]. Несмотря на то, что очаги расположены в визуально доступных зонах, часто диагноз устанавливается уже на поздних стадиях заболевания, при которых средняя 5-летняя выживаемость не превышает 5–50% [3]. При традиционных методиках лечения злокачественных новообразований (ЗНО) ротовой полости, а именно хирургическом и химиолучевом, показатели рецидивирования варьируются от 30 до 47% [4]. Кроме того, качество жизни после подобных видов лечения становится весьма скомпрометированным, ввиду косметических дефектов и отсутствия полноценной реабилитации (ксеростомия, мукозиты, фиброзы, остеомиелиты). Остается актуальным вопрос по поиску и внедрению альтернативных методик лечения с минимальными побочными эффектами. Подобными свойствами обладает фотодинамическая терапия (ФДТ).

Сегодня ФДТ является современным органосохраняющим методом лечения ЗНО, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью при лечении злокачественных новообразований, благодаря избирательному накоплению фотосенсибилизатора (ФС) в опухолевых тканях. Селективность накопления ФС в опухолевой ткани обусловлена низким клеточным pH, высоким содержанием лактата, низким уровнем глюкозы, аномальным характером строения стромы с обширными интерстициальными пространствами, пористой стенкой сосудистой сети, большим количеством синтезируемого коллагена и липидов.

Противоопухолевый эффект ФДТ реализуется как посредством некроза опухолевых клеток, так и путем непрямого воздействия, за счет повреждения сосудистой архитектуры опухоли, активации неспеци-

фического и специфического иммунного ответа. ФДТ вызывает апоптический ответ, минуя промежуточные пути передачи внутриклеточных сигналов, что является преимуществом при лечении опухолей с множественной лекарственной резистентностью.

С развитием эндоскопической и оптико-волоконной аппаратуры области применения ФДТ значительно расширились [5–9].

Стали доступны для воздействия ФДТ очаги, расположенные в области ротовой полости и рото-гортаноглотке. Начальные стадии рака слизистой ротовой полости идеально подходят для применения ФДТ, ввиду возможности обработки обширных поверхностных дефектов с минимальными осложнениями. Сохранение субэпителиальных и коллагеновых структур, что характерно для ФДТ, способствует заживлению без образования рубцовых процессов, благодаря чему этому достигается идеальный косметический и функциональный эффект [10].

Важной особенностью фотодинамического воздействия является возможность одновременного проведения лечебных и диагностических процедур, таких как флуоресцентная диагностика (флуоресцентная визуализация и спектроскопия).

Флуоресцентная диагностика (ФД) основана на способности клеток опухоли накапливать в повышенных концентрациях эндогенные порфирины и их производные, количество которых увеличивается при развитии патологических процессов, а также другие экзогенные (введенные извне, например, внутривенно) фотоактивные вещества – фотосенсибилизаторы, и флуоресцировать при облучении светом определенной длины волны, а специальные приборы (спектроанализаторы) определяют и фиксируют уровень флуоресценции в определенных точках. Данный метод позволяет оценить уровень накопления ФС в тканях и распространенность опухолевого процесса. Поэтому использование ФД при ЗНО полости рта позволяет с большей точностью диагностировать распространенность опухолевого поражения, выявить субклинические очаги поражения [11].

ФДТ как самостоятельный вид лечения: преимущества и недостатки

Многие исследования доказали эффективность ФДТ при лечении опухолей головы и шеи (табл. 1). Стоит отметить неоднородность исследований по лечению злокачественных новообразований ротовой полости при помощи ФДТ. Данные по применяемым ФС, источникам света и дозам облучения сильно разнятся, более того, гистологический тип, размер и анатомическое расположение не всегда четко описаны.

Одно из первых исследований по эффективности ФДТ злокачественных опухолей головы и шеи было выполнено в 1987 г. в Чикаго в институте Технологии Иллинойса. В исследование было включено 10 пациентов (11 очагов) с первичным плоскоклеточным раком головы и шеи и 1 пациент с рецидивной формой. В качестве ФС использовался фотофрин II. При этом частичная регрессия была получена в 8% случаев (1 из 12 очагов) и полная регрессия – в 83% случаев (10 из 12 очагов) [12].

С 1987 по 2000 гг. продолжались экспериментальные и клинические исследования по эффективности лечения ФДТ рака полости рта в самостоятельном варианте и в комбинации с традиционными методиками лечения [13–15].

В 2000 г. на 5-ом интернациональном конгрессе по опухолям головы и шеи были представлены результаты 2-ой фазы проспективного нерандомизированного исследования по применению ФДТ при начальных стадиях рака полости рта. В исследование было включено 114 больных раком полости рта Tis-T2 стадий. В качестве ФС использовали темпорфин в дозировке 0,15 мг/кг с последующим лазерным облучением (20 Дж/см², интенсивность 100 мВ/см², длина волны 652 нм). При применении ФДТ в самостоятельном варианте полная регрессия была получена в 85% случаях. У 6% пациентов, у которых была получена частичная регрессия, затем применяли адъювантную терапию, что в итоге позволило достичь цифры общей полной регрессии 91%. Большинство случаев полной регрессии было подтверждено морфологически. Средний период наблюдения составил 621 день. Сохранение полной регрессии в течение двух лет с момента лечения составило 89% [16].

С 2000 по 2010 гг. продолжалось активное изучение эффективности применения ФДТ при раке полости рта.

Большое ретроспективное исследование эффективности ФДТ при раке полости рта было проведено в 2010 г. Merrill A. Biel. В исследование были включены больные, которым проводили ФДТ с 1999 по 2008 гг. Общее число пациентов с начальным раком полости рта T1N0 составило 138 человек. По результатам лечения, после одного курса ФДТ у всех пациентов был отмечен полный клинический и морфологический ответ.

За период наблюдения до 211 мес (в среднем 99 мес) было отмечено семь случаев локального рецидива (5%, 131/138). Этим пациентам был проведен повторный сеанс ФДТ либо хирургическое лечение. У двух пациентов в процессе наблюдения выявлены регионарные метастазы рака в течение 3 мес после окончания лечения, что потребовало выполнения лимфаденэктомии на шее. При этом 5-ти летняя выживаемость в исследуемой когорте составила 100% [17].

В исследовании, проведенном в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2011 г., по лечению плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта с применением ФС фотолон выявлена полная регрессия опухоли у 74 из 82 пациентов. При этом ФДТ проводили пациентам со стадиями T1-T4. Сроки наблюдения составили 3–127 мес. Трехлетняя общая выживаемость независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса и методики лечения составила 85,1±4,8% (73 из 82) [18].

В целом можно утверждать, что несмотря на значительную гетерогенность исследований, лечение начальных стадий рака полости рта (T1-T2) весьма эффективно: полный эффект наблюдается в 46–100% случаях (в среднем 80,7%) и возрастает в хронологическом порядке. При этом стоит отметить, что эффективность лечения поздних стадий (T3–4) ниже и составляет 5–57% (в среднем 35,25%).

Мультицентровое исследование по сравнению ФДТ и хирургического лечения начальных стадий рака полости рта T1-T2N0 было проведено в 2013 г. Sebastiaan A.H. и коллегами. В группе лечения ФДТ общее количество составило 152 пациента с 156 очагами плоскоклеточного рака полости рта (T1–126, T2–30). В группе хирургического лечения – 91 пациент и количество очагов T1–58, T2–33.

Получена полная регрессия для группы ФДТ: T1–86% (105/126), T2–63% (19/30), в сравнении с группой хирургического лечения 76% (44/58) для T1 и 79% (26/33) для T2 соответственно. При этом достоверной разницы в лечении ФДТ и хирургическим путем для различных T стадий не выявлено. Средний период наблюдения для пациентов из группы ФДТ составил 102,6 мес для T1 и 113,8 мес для T2, 152,7 мес и 152,8 мес для группы хирургического лечения соответственно. При сравнительном анализе выявлено преимущество хирургического лечения для T1 ($p = 0,0084$) и T2 группы ($p = 0,0260$). Однако при сравнении общей выживаемости пациентов после лечения ФДТ и хирургическим методом не выявлено достоверной разницы. В заключение авторы утверждают, что лечение пациентов ФДТ с применением mTHPC в качестве ФС и трансоральной хирургии для T1 опухолей не имеет значительных различий. При этом в группе T2 хирургическая методика показывает незначительно лучшие результаты [19].

Таблица 1

Литературные данные по эффективности ФДТ опухолей головы и шеи

Table 1

Literature data on the effectiveness of PDT of head and neck tumors

Год Year	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Стадия Stage	Кол-во пациентов / очагов (n) Number of patients / lesions (n)	Полный ответ n (%) Full answer n (%)	Время наблюдения (мес) Observation time (months)	Ссылки Links
1987	Фотофрин Photofrin	T1–2	10/12	7 (83)	7–18	[7]
1991	Фотофрин Photofrin	T1	23	20 (87)	8–53	[8]
1996	5-АЛК 5-ALA	SCC	6	1 (17)	76–88	[9]
1997	Темопорфин Temoporfin	T1–2 T3–4	137	6 (46) 4 (57)	6–22	[10]
2000	Темопорфин Temoporfin	T1–2	114	97 (85)	12–60	[11]
2001	Фотофрин Photofrin	T1–2	10	8 (80)	4–115	[12]
2003	Темопорфин Temoporfin	T1–2	25	21 (84)	12–69	[13]
2003	Темопорфин Temoporfin	T1–2 T3	72	7 (100) 1 (50)	6–48 3–12	[14]
2007	Темопорфин Temoporfin	T1–2	20	12 (60)	6–105	[15]
2009	Фотофрин Photofrin	T1	11	10 (91)	7–52	[16]
2010	Фотофрин Photofrin	T1–0	138	131 (95)	8–211	[17]
2011	Темопорфин Temoporfin	T1–2	38	26 (68)	60	[18]
2011	Темопорфин Temoporfin	T3–4	21	1 (5)	21–45	[19]
2011	mTHPC*	T1–2	145	99 (68)	60	[20]
2011	Фотолон Photolon	T1–4	82/86	74 (90)	3–127	[21]
2012	mTHPC*	T1–2 T3–4	47	3 (75) 2 (29)	6–80	[22]
2013	mTHPC*	T1 T2	122/126 30/30	105 (86) 19 (63)	33	[23]
2013	Фотофрин Photofrin	T1–2	18	17 (94)	24	[24]
2013	НРРН*	T1	20	17 (85)	5–40	[25]
2016	Фотофрин Photofrin	T1–2 T3	293	28 (88)	68–158	[26]

*5-АЛК – 5-Аминолевулиновая кислота, mTHPC – Мезо-тетра-гидроксифенил-хлорин, НРРН – пиррофторбид

*5-ALA – 5-Aminolevulinic acid, mTHPC – Meso-tetra-hydroxyphenyl-chlorin, НРРН – pyropheophorbide.

Мета-анализ 24 исследований по сравнению ФДТ и хирургического лечения ранних стадий рака полости рта показал, что полная регрессия при ФДТ составила 86%, при хирургической методике 80%. Соотношение рецидивов было 12% и 23% соответственно. При этом статистическая разница при сравнении методик отсутствовала [20]. Однако, хирургические вмешательства сопряжены с более серьезными осложнениями и снижают качество жизни по сравнению с ФДТ.

Учитывая результаты многочисленных ретроспективных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что ФДТ является эффективной, альтернативной методикой лечения рака полости рта. Поверхностные очаги, с глубиной инвазии до 1,0 см, показывают наилучший ответ при лечении ФДТ. Основными преимуществами ФДТ является минимальная инвазивность, органосохранность, превосходный косметический и функциональный результат, лучшее качество жизни, возможность неоднократного применения на той же области, без суммирования токсических эффектов, сравнительно низкая стоимость лечения.

Применение ФДТ при лечении рака полости рта не ограничивается только начальными стадиями в самостоятельном варианте. Для улучшения эффективности лечения ФДТ широко применяется в комбинации с традиционными методиками лечения. Так, например, после завершения хирургического этапа проводится фотодинамическое воздействие раневой поверхности для повышения абластики. Возможен вариант проведения ФДТ первичного очага и хирургического лечения на зонах регионарного метастазирования [21].

Комбинация ФДТ с лучевой терапией является инновационным подходом. Подобная техника называется «ФДТ наночастиц (НЧ) самовозбуждения» [22]. Этот подход использует люминесцентные свойства НЧ. Под воздействием ионизирующей радиации НЧ излучают люминесценцию, что в свою очередь активирует ФС. Данная техника предоставляется несложно воспроизводимым, эффективным, мало затратным методом. Синергетические и терапевтические преимущества данной методики проявляются в более выраженном деструктивном воздействии при использовании меньших доз радиации. Лучевая терапия имеет возможность более глубокого проникновения по сравнению с видимым светом, благодаря чему применяется при лечении глубоко лежащих опухолей.

Паллиативное лечение местно-распространенных опухолей головы и шеи возможно с применением ФДТ с использованием не только дистанционного облучения лазерным светом, но и с интерстициальным (интратуморальным) облучением для уменьшения объема массивных опухолевых очагов [23]. При этом возможно достижение ремиссии, и/или симптоматического улучшения в виде снижения боли, кровотечения, распада опухоли.

Доказано влияние ФДТ на развитие адаптивного иммунитета. Canti и соавт. впервые изучил формирование иммунной памяти после ФДТ индуцированной иммуностимуляции мышей [24]. В результате, иммунокомпетентные мыши, которых лечили методом ФДТ, проявили большую способность к выживанию после реимплантации ранее выделенных опухолевых клеток.

Проводятся исследования по улучшению специфичности ФДТ и минимизации токсических эффектов на нормальные ткани. Для более точной доставки ФС последние были интегрированы в таргетные молекулы. Одной из подобных методик является расщепление ФС на моноклональные антитела (МА), имеющие опухолевоассистированные антигены, специфично экспрессированные на раковых клетках [25]. Расщепление до МА, помогает ФС специфично накапливаться в опухолевых клетках, избегая здоровые. Конъюгирование ФС со специфическими противоопухолевыми компонентами позволяют достичь следующих преимуществ – улучшенная растворимость в водных средах, более глубокое и быстрое тканевое проникновение, эффективная элиминация ФС из кровообращения, значительно меньшая почечная нагрузка [26].

Для достижения более высокой прецизионности и более глубокого проникновения, были изобретены ФС, поглощающие два фотона [27]. При двухфотонной ФДТ используется сверхскоростные импульсы инфракрасного света таким образом, что два фотона относительно низкой идентичной энергии одновременно поглощаются ФС. Поскольку каждый фотон вносит половину энергии возбуждения, необходима более длинная волна для получения радикалов кислорода. Это позволяет свету проникать глубже в ткань ввиду более низкого рассеивания и поглощения [28]. Описывается эффективность ФДТ на глубине до 2 см [27]. Таким образом, может быть улучшена специфичность ФДТ.

Заключение

Ввиду обширного распространения опухолевых поражений, мультифокального роста очагов и частых рецидивов, лечение поверхностных форм рака полости рта представляет собой огромную проблему. В свете доказательств, доступных из различных ретро- и перспективных исследований можно сделать вывод, что ФДТ является альтернативным методом лечения ранних злокачественных образований как в самостоятельном варианте, так и в качестве адъювантной терапии в сочетании с другими подходами. Так же ФДТ может улучшить качество жизни при неоперабельных, местнораспространенных или рецидивных опухолях.

Совместно с разработками по доставке ФС и Т-вакцин, более глубоким познанием молекулярных путей клеточной смерти, ангиональных механизмов

и их роли в развитии иммунного ответа, могут быть разработаны наиболее эффективные протоколы лечения, основанные на методике ФДТ. Необходимы рандомизированные клинические исследования, сравнивающие ФДТ и стандартные методики лечения

пациентов со злокачественными новообразованиями. Это позволит ФДТ стать одной из основных методик по лечению ранних поражений наряду с паллиативным лечением местнораспространенных рецидивных и резистентных опухолей головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globoscan 2012//*Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 359–386.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. (заболеваемость и смертность) МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. – 2017. – С. 11.
3. Hicks W.L., Loree T.R., Garcia R.I., et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review//*Head Neck.* – 1997. – Vol. 19 (5). – P. 400–405.
4. Wang B., Zhang S., Yue K., Wang X.D. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: A report of 275 cases//*Chin. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 32. – P. 614–618.
5. Шинкарев С.А., Болдырев С.В., Загадаев А.П., Подольский В.Н., Борисов В.А., Костюшина Ю.И. Антимикробная фотодинамическая терапия в голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии//*Biomedical Photonics.* – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 11–16. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16>
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//*Russian Journal of General Chemistry.* – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216.
8. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//*Quantum Electronics.* – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969.
9. Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering.* – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366.
10. Verrico A.K., Haylett A.K., Moore J.V. In vivo expression of the collagen-related heat shock protein HSP47, following hyperthermia or photodynamic therapy//*Lasers Med. Sci.* – 2001. – Vol. 16. – P. 192–198.
11. Филоненко Е.В. Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук на тему «Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии».
12. Grossweiner L.I., Hill J.H., Lobraico R.V. Photodynamic therapy of head and neck squamous cell carcinoma: Optical dosimetry and clinical trial//*Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 46. – P. 911–917.
13. Gluckman J.L. Hematoporphyrin photodynamic therapy: Is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience//*Laryngoscope.* – 1991. – Vol. 101. – P. 36–42.
14. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G., MacRobert A.J., Bown S.G. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity//*Cancer.* – 1996. – Vol. 78. – P. 1374–1383.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globoscan 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, pp. 359–386.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015. (morbidity and mortality) of the P.A. MNIOI after P.A. Herzen a branch of the federal State Budgetary Institution «NMIRS» of the Russia Federation Publ, 2017, p. 11. (in Russian)
3. Hicks W.L., Loree T.R., Garcia R.I., et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck*, 1997, Vol. 19 (5), pp. 400–405.
4. Wang B., Zhang S., Yue K., Wang X.D. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: A report of 275 cases. *Chin. J. Cancer*, 2013, Vol. 32, pp. 614–618.
5. Shinkarev S.A., Boldyrev S.V., Zagadaev A.P., Podolsky V.N., Borisov V.A., Kostyushina Yu.I. Antimicrobial photodynamic therapy in voice rehabilitation of patients after laryngectomy. *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10 (1), pp. 11–16. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16> (in Russian)
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 367–374.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85 (1), pp. 211–216.
8. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi. *Quantum Electronics*, 2002, Vol. 32 (11), pp. 963–969.
9. Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 364–366.
10. Verrico A.K., Haylett A.K., Moore J.V. In vivo expression of the collagen-related heat shock protein HSP47, following hyperthermia or photodynamic therapy. *Lasers Med. Sci.*, 2001, Vol. 16, pp. 192–198.
11. Filonenko E.V. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the topic «Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in oncology». (in Russian)
12. Grossweiner L.I., Hill J.H., Lobraico R.V. Photodynamic therapy of head and neck squamous cell carcinoma: Optical dosimetry and clinical trial. *Photochem. Photobiol.*, 1987, Vol. 46, pp. 911–917.
13. Gluckman J.L. Hematoporphyrin photodynamic therapy: Is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience. *Laryngoscope*, 1991, Vol. 101, pp. 36–42.
14. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G., MacRobert A.J., Bown S.G. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Cancer*, 1996, Vol. 78, pp. 1374–1383.
15. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G.A., Bown S.G. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity. *Int. J. Cancer*, 1997, Vol. 73, pp. 25–32.

15. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G.A., Bown S.G. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity//*Int.J. Cancer.* – 1997– Vol. 73. – P. 25–32.
16. Hopper C. Photodynamic therapy with Foscan (temoporfin) in primary squamous cell carcinoma of the head and neck//*Proceedings Fifth International Congress on Head and Neck Oncology*; San Francisco, USA. July. – 2000.
17. Biel M.A. Photodynamic therapy of head and neck cancers//*Methods Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 635. – P. 281–293.
18. Полькин В.В. диссертация «Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотолон» в самостоятельном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта». – 2011.
19. Sebastiaan A.H., De Visscher S.A., Melchers L.J., Dijkstra P.U., Karakullukcu B., Tan I.B., Hopper C., Roodenburg J.L., Witjes M.J. Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma: A comparison to surgical treatment//*Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3076–3082.
20. Cerrati E.W., Nguyen S.A., Farrar J.D., Lentsch E.J. The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis//*Ear Nose Throat J.* – 2015. – Vol. 94. – P. 72–79.
21. Allison R.R., Sibata, C., Gay H. Pdt for cancers of the head and neck//*Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1–2.
22. Chen W., Zhang, J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1159–1166.
23. Huang Z. A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy//*Technol. Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 283–293.
24. Canti G., Lattuada D., Nicolin A.Э., Taroni P., Valentini G., Cubeddu R. Antitumor immunity induced by photodynamic therapy with aluminum disulfonated phthalocyanines and laser light//*Anticancer Drugs.* – 1994. – Vol. 5. – P. 443–447.
25. Solban N., Rizvi I., Hasan, T. Targeted photodynamic therapy//*Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 522–531.
26. Staneloudi C., Smith K.A., Hudson R., Malatesti N., Savoie H., Boyle R.W., Greenman J. Development and characterization of novel photosensitizer: SCFV conjugates for use in photodynamic therapy of cancer//*Immunology.* – 2007. – Vol. 120. – P. 512–517.
27. Starkey J.R., Rebane A.K., Drobizhev M.A., Meng F., Gong A., Elliott A., McInerney K., Spangler C.W. New two-photon activated photodynamic therapy sensitizers induce xenograft tumor regressions after near-IR laser treatment through the body of the host mouse//*Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 6564–6573.
28. Brown, S. Photodynamic therapy: Two photons are better than one//*Nat. Photon.* – 2008. – Vol. 2. – P. 394–395.
16. Hopper C. Photodynamic therapy with Foscan (temoporfin) in primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proceedings Fifth International Congress on Head and Neck Oncology*; San Francisco, USA. July. – 2000.
17. Biel M.A. Photodynamic therapy of head and neck cancers. *Methods Mol. Biol.* 2010, Vol. 635, pp. 281–293.
18. Polkin V.V. dissertation «Photodynamic therapy with «Photolon» photosensitizer in the independent and complex treatment of cancer of the oral mucosa», 2011. (in Russian)
19. Sebastiaan A.H., De Visscher S.A., Melchers L.J., Dijkstra P.U., Karakullukcu B., Tan I.B., Hopper C., Roodenburg J.L., Witjes M.J. Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma: A comparison to surgical treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 2013, Vol. 20, pp. 3076–3082.
20. Cerrati E.W., Nguyen S.A., Farrar J.D., Lentsch E.J. The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Ear Nose Throat J*, 2015, Vol. 94, pp. 72–79.
21. Allison R.R., Sibata, C., Gay H. Pdt for cancers of the head and neck. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2009, Vol. 6, pp. 1–2.
22. Chen W., Zhang, J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2006, Vol. 6, pp. 1159–1166.
23. Huang Z. A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy. *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 283–293.
24. Canti G., Lattuada D., Nicolin A.Э., Taroni P., Valentini G., Cubeddu R. Antitumor immunity induced by photodynamic therapy with aluminum disulfonated phthalocyanines and laser light. *Anticancer Drugs*, 1994, Vol. 5, pp. 443–447.
25. Solban N., Rizvi I., Hasan, T. Targeted photodynamic therapy. *Lasers Surg. Med.* 2006, Vol. 38, pp. 522–531.
26. Staneloudi C., Smith K.A., Hudson R., Malatesti N., Savoie H., Boyle R.W., Greenman J. Development and characterization of novel photosensitizer: SCFV conjugates for use in photodynamic therapy of cancer. *Immunology*, 2007, Vol. 120, pp. 512–517.
27. Starkey J.R., Rebane A.K., Drobizhev M.A., Meng F., Gong A., Elliott A., McInerney K., Spangler C.W. New two-photon activated photodynamic therapy sensitizers induce xenograft tumor regressions after near-IR laser treatment through the body of the host mouse. *Clin. Cancer Res.* 2008, Vol. 14, pp. 6564–6573.
28. Brown, S. Photodynamic therapy: Two photons are better than one. *Nat. Photon.* 2008, Vol. 2, pp. 394–395.