

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПОМОЩИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА е6

Ю.А. Панасейкин¹, В.Н. Капинус¹, Е.В. Филоненко², В.В. Польшин¹, Ф.Е. Севрюков¹,
М.А. Смирнова³, П.А. Исаев¹, С.А. Иванов^{1,4}, А.Д. Каприн^{2,4,5}

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

²МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

³Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ высшего образования НИЯУ
«МИФИ», Обнинск, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁵ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Резюме

Фотодинамическая терапия является эффективным методом лечения поверхностных форм злокачественных новообразований, характеризующимся минимальным риском повреждения нормальных тканей. В данном исследовании мы представили опыт лечения рака слизистой оболочки полости рта при помощи фотодинамической терапии, проанализировали непосредственные и отдаленные результаты лечения. В группу были включены 38 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта с глубиной инвазии не более 7 мм. Всем пациентам выполнена фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором на основе хлорина е6. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно за 3 ч до облучения, в дозировке 1 мг/кг веса пациента. Параметры облучения: плотность мощности на выходе волокна – 1,0 Вт, плотность мощности – 0,31 Вт/см², световая доза – 300 Дж/см². Площадь одного поля облучения составляла 1,0 – 2,0 см². Эффект от лечения оценивали по системе RECIST 1.1. Общая выживаемость, канцер-специфичная выживаемость и безрецидивная выживаемость были определены при помощи кривых Каплан-Майера. Оценка нежелательных явлений произведена по критериям CTCAE 5.0. У 35 (92,1%) из 38 пациентов получена полная регрессия опухолевого очага после ФДТ, из них рецидив заболевания выявлен у 3 из 35 пациентов в сроки от 11,5 до 43,2 мес. Общее количество пациентов, не ответивших на лечение, составило 6 (15,8%) человек. Общий период наблюдения пациентов составил 4,2–87,3 мес (в среднем 42,9 мес). 34 (89,5%) из 38 пациентов живы, 1 (2,6%) умер от прогрессирования заболевания, трое погибли по другим причинам. 5-летний показатель общей выживаемости составил 82,1%, канцер-специфичной выживаемости – 97,0%, безрецидивная выживаемость составила – 81,1%. Среди факторов достоверно ($p < 0,05$) влияющих на безрецидивную выживаемость: глубина инвазии < 5 мм ($p 0,013$) и наличие лейкоплакии ($p 0,007$). При оценке канцер-специфичной выживаемости факторами, ухудшающими прогноз, стали: возраст > 70 лет ($p 0,034$) и наличие лейкоплакии ($p 0,007$). Фотодинамическая терапия является альтернативным методом лечения поверхностных очагов рака полости рта, при адекватной оценке распространенности первичного очага и возможности полноценного облучения опухоли. При этом после применения ФДТ сохраняются подлежащие соединительно-мышечные структуры, что способствует быстрому заживлению с минимальным рубцовым процессом, остаются сохранными функции пораженного органа и не формируются косметические дефекты.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, плоскоклеточный рак полости рта, лейкоплакия, факторы прогноза рака полости рта, выживаемость при раке полости рта.

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

Для цитирования: Панасейкин Ю.А., Капинус В.Н., Филоненко Е.В., Польшин В.В., Севрюков Ф.Е., Смирнова М.А., Исаев П.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты лечения больных раком полости рта при помощи фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором на основе хлорина е6 // Biomedical Photonics. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 28–38. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-1-28-38.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL CAVITY WITH CHLORINE e6 PHOTOSENSITIZER WITH LONG-TERM FOLLOW UP

Panaseykin Y.A.¹, Kapinus V.N.¹, Filonenko E.V.², Polkin V.V.¹, Sevrukov F.E.¹,
Smirnova M.A., Isaev P.A.¹, Ivanov S.A.^{1,3}, Kaprin A.D.^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia

⁴Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁵National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Abstract

Photodynamic therapy is an effective method for treating superficial forms of malignant neoplasms, characterized by a minimal risk of damage to normal tissues. In this study, we presented our experience of treating cancer of the oral mucosa using photodynamic therapy, and analyzed the immediate and long-term results of treatment. 38 patients with squamous cell carcinoma of oral cavity mucosa, with a depth of invasion no more than 7 mm, were included in the study. All patients underwent photodynamic therapy with chlorine e6 based photosensitizer. Photosensitizers were administered intravenously 3 hours before irradiation, at a dosage of 1 mg/kg of the patient's weight. Photodynamic therapy was performed with the following parameters: P – 1.0 W, Ps – 0.31 W/cm², E – 300 J/cm². The area of one irradiation field ranged 1.0-2.0 cm². Treatment effect was evaluated by RECIST 1.1. Overall survival, cancer-specific survival, and disease-free survival were calculated using Kaplan-Meier curves. Evaluation of adverse events was made by CTCAE 5.0 criteria. At 35 (92.1%) out of 38 cases, complete regression was observed after photodynamic therapy. Among them in 3 out of 35 patients relapse was diagnosed in 11.5 to 43.2 months. The total number of patients who didn't respond to treatment was 6 (15.8%). Follow-up period was 4.2-87.3 months. (mean 42.9). 34 (89.5%) out of 38 patients are alive, 1 (2.6%) died from progression, and three died from other causes. The 5-year overall survival rate was 82.1%, cancer-specific survival rate was 97.0%, and disease-free survival rate was 81.1%. Among the factors significantly ($p < 0.05$) influencing relapse-free survival: depth of invasion < 5 mm ($p = 0.013$) and the presence of leukoplakia ($p = 0.007$). When assessing cancer-specific survival, factors worsening the prognosis were: age > 70 years ($p = 0.034$) and the presence of leukoplakia ($p = 0.007$). Photodynamic therapy is an alternative treatment method of oral cancer superficial lesions, in case of proper assessment of primary lesion and in case of possibility of full irradiation of the tumor. Moreover, after using photodynamic therapy, the underlying connective-muscular structures are preserved, which promotes rapid healing with minimal scarring, the functions of the affected organ remain intact, and cosmetic defects do not form.

Key words: photodynamic therapy, squamous cell carcinoma of the oral cavity, leukoplakia, prognosis factors for oral cancer, survival rate for oral cancer.

Contacts: Panaseykin Y. A., deus2@bk.ru

For citations: Panaseykin Y.A., Kapinus V.N., Filonenko E.V., Polkin V.V., Sevrukov F.E., Smirnova M.A., Isaev P.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in treatment of squamous cell carcinoma of oral cavity with chlorine e6 photosensitizer with long-term follow up, *Biomedical Photonics*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 28–38. doi: 10.24931/2413-9432-2023-13-1-28-38

Введение

В настоящее время основным методом лечения плоскоклеточного рака (ПКР) полости рта является хирургический [1]. Хирургическое лечение позволяет адекватно стадировать онкологический процесс и выявить прогностически неблагоприятные факторы, требующие проведения адъювантного лечения [2]. Однако, даже при начальном ПКР полости рта (T1-T2), в 86% проводится реконструктивно-пластический этап. Согласно мета-анализу, при хирургическом лечении ПКР полости рта, при небольших дефектах в 45% случаях удаленные ткани замещаются местными лоскутами. При необходимости, в 41%, применяют микрохирургическую трансплантацию свободных лоскутов [3]. Подобные обширные хирургические вмешательства, несомненно, увеличивают хирургическую травму и время реабилитации. Ухудшается качество речи, акт глотания, косметический результат не всегда остается удовлетворительным, что, в свою очередь, снижает качество жизни [4-6].

Альтернативой хирургическому лечению ПКР полости рта является химиолучевая терапия в самостоятельном варианте [7]. Сложности лучевого лечения ПКР полости рта связаны с тем, что для лучевой эрадикации опухоли, как правило, необходимо подведение суммарных доз, превышающих толерантность окружающих нормальных тканей. Это приводит к таким нежелательным явлениям, как мукозиты, остеомиелиты, дисгевзия, гипосаливация, радиоиндуцированные онкопатологии [8].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) может применяться в качестве самостоятельной методики радикального лечения ПКР полости рта (T1-T2) при сопоставимых, по сравнению с традиционными методиками лечения, противоопухолевых результатах лечения. При этом многие нежелательные явления, ассоциированные с хирургическим и химиолучевым лечением, сведены к минимуму или вовсе отсутствуют [9-13]. При ретроспективном мета-анализе по сравнению результатов лечения ПКР полости рта хирургиче-

ским методом и ФДТ, онкологические результаты были сопоставимы, однако в группе ФДТ отмечалось достоверное улучшение качества жизни [11]. Особенно актуальным является применение ФДТ у тяжелых, соматически ослабленных пациентов, которым другие методики лечения противопоказаны. Одномоментно удается достичь полной резорбции первичного очага и лечения сочетанной патологии слизистой полости рта - лейкоплакии [14]. Применение ФДТ не лимитирует в дальнейшем использование традиционных методик, таких, как хирургическое лечение, химиолучевая терапия или иммунотерапия [15].

Фотосенсибилизаторы (ФС) на основе активного вещества хлорин еб лицензированы и активно используются при лечении предраковых заболеваний, онкопатологии кожи и слизистых [16, 17]. Активация хлорина еб достигается при локальном воздействии светового излучения с длиной волны 660-670 нм. При этом индуцируются внутриклеточные цитотоксические эффекты, такие, как образование свободных радикалов кислорода, эффекты клеточной гипоксии, системный иммунный ответ. Эффективная глубина проникновения света при ФДТ составляет приблизительно 10 мм [18]. Это лимитирует использование ФДТ в качестве радикального лечения рака полости рта с глубиной инвазии (ГИ) первичного очага более 5-7 мм [19, 20].

Многочисленные преимущества ФДТ такие как, минимальная токсичность окружающих здоровых тканей, в связи с избирательным накоплением ФС в опухоли, отсутствие лимитирующих доз ФС и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры, удобство применения при множественном характере поражения и лучшие косметические результаты вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию нормотрофических рубцов, допустимость комбинирования с другими методами терапии и возможность реализации органосохраняющих методов лечения делают ФДТ ценной терапевтической опцией [21, 22].

В проведенном мета-анализе 43 клинических исследований по применению ФДТ при ПКР полости рта полная регрессия наблюдалась в 94,4% и 5-летняя выживаемость составила 84,2% [11]. Также, по результатам сравнения хирургического лечения и ФДТ при начальных стадиях рака полости рта (T1-T2) не было выявлено значительного превосходства любой из методик. В группу ФДТ было включено 126 пациентов с T1 и 30 пациентов с T2 ПКР полости рта, в хирургическую группу 58 с T1 и 33 пациента с T2 соответственно. Полный ответ опухоли на проведенное лечение, при T1 составил 86% и 76% для ФДТ и хирургии соответственно. При T2 – 63% для ФДТ и 78% для хирургического лечения [9].

В другом системном мета-анализе, с включением 900 пациентов с ПКР головы и шеи, полный ответ на проведенную ФДТ выявлен в 741 случае (82%). Jiao Lin

и соавт. утверждают, что ФДТ является эффективной методикой лечения поверхностных очагов ПКР головы и шеи, однако указывают на необходимость оптимизации режимов лечения и дальнейших исследований по оценке эффективности применения ФДТ [23].

В данном клиническом исследовании мы приводим собственные результаты использования ФДТ при ПКР полости рта T1-T2 стадий.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 38 пациентов, обратившихся в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФБГУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ с мая 2016 г. по сентябрь 2023 г. по поводу ПКР полости рта. У всех пациентов был диагностирован первичный ПКР полости рта (T1-T2). Основным критерием включения была глубина инвазии (ГИ) менее 7 мм. ГИ первичного очага определялась по данным УЗИ, КТ и МРТ (рис. 1). Критерии исключения были: глубина инвазии опухоли более 7 мм, наличие регионарных или отдаленных метастазов, техническая невозможность включения всего необходимого объема тканей в поле облучения, ввиду анатомических особенностей пораженной зоны.

В группе было 21 (55,3%) мужчин и 17 (44,7%) женщин, в возрасте на момент лечения от 37 до 83 (в среднем 61) лет. Локализация опухолевого процесса: боковая поверхность языка – 16 (42,1%), дно полости рта – 11 (28,9%), слизистая губы – 5 (13,2%), щека – 3 (7,9%), альвеолярный отросток – 2 (5,3%), ретромолярное пространство – 1 (5,3%). Глубина инвазии первичного очага от 0 (рак in situ) до 7 мм (в среднем 3,4 мм), среди них T1 – 28 (73,7%) опухолей, из которых 5 (13,2%) – рак in situ и T2 – 10 (26,3%) случаев. Глубина инвазии: <0 мм в 5 (13,2%) случаях, 1-5 мм в 26 (68,4%) случаях и 5-7 мм в 7 (18,4%) случаях. Видимые размеры опухоли составили от 2х3 до 35х15 мм, при общей площади опухолевого очага от 0,06 до 5,25 см².

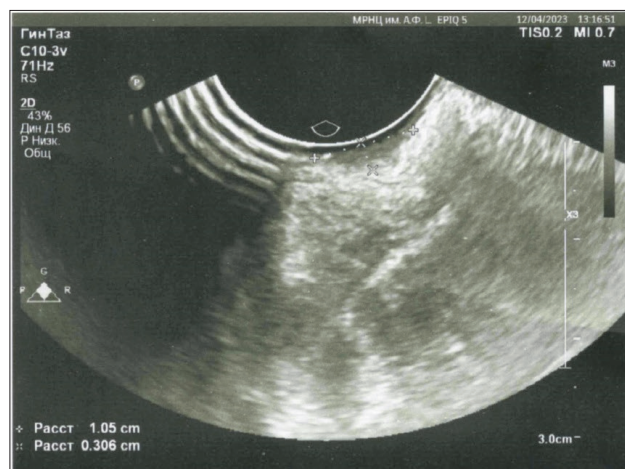


Рис. 1. УЗ отображение опухоли языка с определением глубины инвазии.

Fig. 1. US of tongue cancer with depth of invasion.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

Table 1

Patient's clinical characteristics

Характеристика Characteristic	Количество пациентов (%) Number of patients (%)
Пол: Gender:	
Мужской Male	21 (55,3%)
Женский Female	17 (44,7%)
Возраст: Age:	
30–59	13 (34,2%)
60–69	17 (44,7%)
70–79	6 (15,8%)
80–89	2 (5,3%)
Локализация опухоли: Tumor localization	
Язык (боковая поверхность) Tongue (lateral surface)	16 (42,1%)
Дно полости рта Floor of the mouth	11 (28,9%)
Слизистая губы Mucous lips	5 (13,2%)
Щека Cheek	3 (7,9%)
Альвеолярный отросток Alveolar ridge	2 (5,3%)
Ретромоларное пространство Retromolar region	1 (2,6%)
Т категория T stage	
T1	28 (73,7%)
T2	10 (26,3%)
Глубина инвазии Depth of invasion	
<0 (опухоль не определяется) <0 (tumor not detected)	5 (13,2%)
≥1mm ≤5mm	26 (68,4%)
>5mm ≤7mm	7 (18,4%)
Площадь опухоли: Tumor area:	
<1cm ²	25 (65,8%)
1-2 cm ²	8 (21,1%)
≥2 cm ²	5 (13,2%)
Тип опухоли: Tumor type:	
Поверхностная Superficial	24 (63,2%)
Язвенная Ulcerative	4 (10,5%)
Экзофитная Exophytic	6 (15,8%)
Эндофитная Endophytic	4 (10,5%)
Фоновое заболевание: Background disease:	
Лейкоплакия Leukoplakia	6 (15,8%)
Отсутствует Absent	33 (84,2%)

Характеристики первичного очага: поверхностная форма – 24 (63,2%), язвенная форма – 4 (10,5%) случая, экзофитный очаг – 7 (15,8%), эндофитный очаг – 4 (10,5%) (рис 2). У 5 (13,2%) пациентов рак развился на фоне лейкоплакии (рис 3). Общие характеристики пациентов представлены в табл. 1.



Рис. 2. Типы очагов: а – поверхностный; б – язвенный; с – экзофитный; d – эндофитный.

Fig. 2. Types of lesions: a – superficial; b – ulcerative; c – exophytic; d – endophytic.

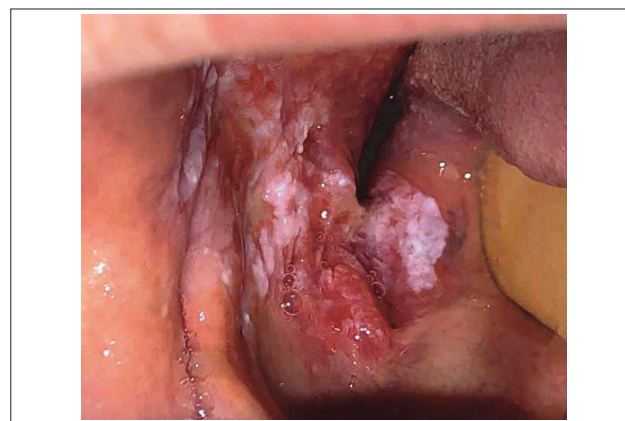


Рис. 3. Плоскоклеточный рак полости рта на фоне лейкоплакии.

Fig. 3. Squamous cell carcinoma of oral cavity with leukoplakia.



Рис. 4. Источник лазерного излучения аппарат «Латус-2» (662nm).

Fig. 4. Source of laser irradiation «Latus-2» (662nm).

У всех пациентов не было диагностировано регионарное (сN0) и отдаленное метастазирование (сM0) по данным клинико-инструментального обследования. Стадирование проводилось по системе UICC TNM 8-го издания [24].

Данное клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба (протокол заседания этического комитета №294 от 11.07.2018). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

В качестве ФС использовалось два препарата на основе хлорина еб – фотолон и фоторан, которые вводились внутривенно капельно в дозе 1,0 мг/кг за 3 ч до проведения ФДТ. Облучение проводили в затемненной комнате с использованием дистанционного лазерного аппарата «Латус-2» (длина волны 662 нм) с гибкими кварцевыми световодами (рис. 4).

В поле облучения включали площадь с отступом на 5-10 мм от видимых краев опухолевого образования. Окружающие ткани укрывались темным светонепроницаемым материалом для защиты от повреждения здоровых тканей во время сеанса ФДТ (рис. 5).

Параметры ФДТ: мощность на выходе волокна – 1,0 Вт, плотность мощности – 0,31 Вт/см², световая доза – 300 Дж/см². Площадь одного поля облучения составляла 1,0 – 2,0 см². При большом размере опухолевого очага или наличии сопутствующей патологии в виде лейкоплакии, проводилось облучение двумя и более полями с целью включения в объем облучения всех необходимых тканей.

ФДТ проводили под местной либо под общей анестезией при необходимости выполнения хирургических вмешательств на путях регионарного лимфооттока (биопсия сторожевого лимфоузла или профилактическая лимфаденэктомия).

В течение 36 ч после введения ФС пациент избегал попадания прямых солнечных лучей и находился в затемненном помещении (при свете не более 1000 люкс). Наблюдение после ФДТ в условиях клиники составляло от 3 до 7 сут.

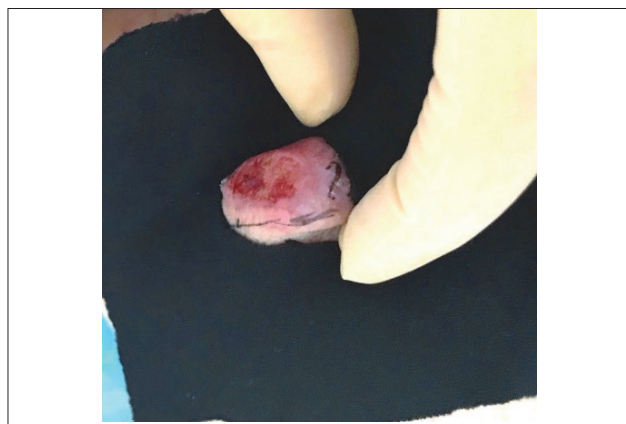


Рис. 5. Опухолевый очаг на нижней губе и защитный экран для здоровых тканей.

Fig. 5. Tumor lesion of lower limb with protective screen.

Оценку нежелательных явлений производили по критериям СТCAE 5.0. Оценку на наличие нежелательных явлений производили в течении первых 5 сут после ФДТ и в дальнейшем, во время контрольного осмотра, в сроки 4 нед, 3, 6, 12 мес и далее раз в год.

Первое клинико-инструментальное обследование проводили через 4 нед после ФДТ с оценкой непосредственного ответа. При подозрении на наличие остаточной опухоли выполняли биопсию. В дальнейшем пациенты проходили плановое обследование в сроки 3, 6 и 12 мес соответственно и далее 1 раз в год.

Непосредственный ответ на лечение оценивали следующим образом: полный ответ (ПО) – полная регрессия опухолевого очага, частичный ответ (ЧО) – наличия остаточной опухолевой ткани в зоне ФДТ, прогрессия заболевания (ПЗ) – увеличение опухоли после проведенного лечения. Отдаленный результат оценивался в сроки более 3 мес при ранее достигнутом ПО на лечение. Отдаленный результат включал: локальный рецидив (ЛР) – рецидив в зоне первичного очага, регионарный рецидив (РР) – метастазы в лимфоузлы шеи, отдаленные метастазы (ОМ).

Общая выживаемость (ОВ), канцер-специфичная выживаемость (КСВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) были определены при помощи кривых Каплан-Майера. При анализе БРВ учитывали случаи как прогрессирования по первичному очагу, так и прогрессии по локорегионарным и отдаленным метастазам. Также был проведен логорифмический анализ по определению прогностически неблагоприятных факторов. В анализ включены: пол, возраст, локализация опухоли, размер очага, тип опухоли, наличие фонового заболевания. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$.

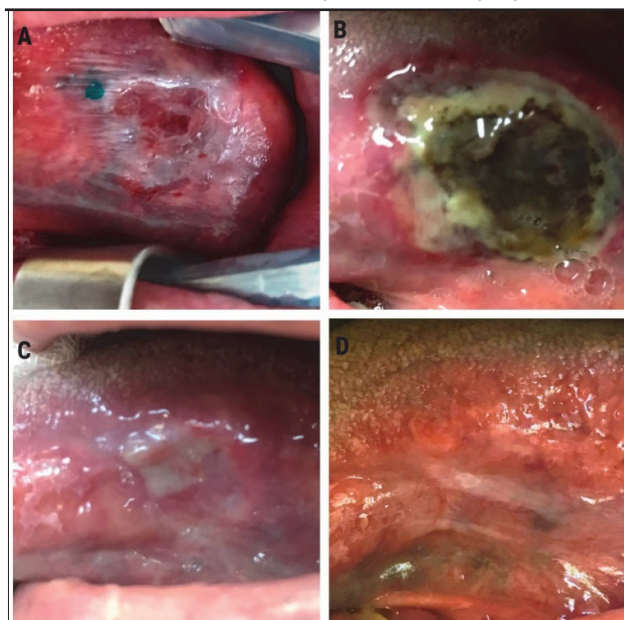


Рис. 6. Клинические изменения в зоне проведения ФДТ: а – через 10 мин после ФДТ; б – 5 сут после ФДТ; в – 20 сут после ФДТ; д – 3 мес после ФДТ.

Fig. 6. Clinical changings in PDT zone: а – 10 min after PDT; б – 5th day after PDT; в – 20th day after PDT; д – 3 months after PDT.

Ю.А. Панасейкин, В.Н. Капинус, Е.В. Филоненко, В.В. Польшин,
Ф.Е. Севрюков, М.А. Смирнова, П.А. Исаев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн
Результаты лечения больных раком полости рта при помощи фотодинамической терапии
с фотосенсибилизатором на основе хлорина е6

Результаты

Эффективность ФДТ

Начальные признаки некроза после ФДТ наблюдали непосредственно после проведения процедуры, в виде демаркации зоны воздействия вследствие сосудистого стаза. На 3-6 сут после ФДТ формировался некротический струп, который самостоятельно отторгался на 10-15 сут. В дальнейшем отмечалось самостоятельное заживление раны в сроки до 1 мес (рис. 6).

При первом контрольном осмотре, через 3 мес, у 35 (92,1%) из 38 пациентов получен ПО, у трех пациентов – ЧО (7,9%). Во время периода наблюдения, у 3 из 35 пациентов, у которых ранее был зарегистрирован непосредственный ПО, был выявлен рецидив в сроки от 11,5 до 43,2 мес после проведенного лечения. В одном случае – рецидив был как в области первичного очага, так и метастазы в регионарных лимфоузлах, в еще одном случае рецидив был только в области первичного очага и у третьего пациента – только регионарный рецидив. Таким образом, общее количество пациентов, не ответивших на лечение, составило 6 (15,8%) человек. Всем 6 пациентам, не ответившим

на лечение, проведено хирургическое лечение с последующей адъювантной химиолучевой терапией. Общий период наблюдения пациентов составил 4,2-87,3 мес (в среднем 42,9 мес), за данный период 34 (89,5%) из 38 пациентов живы, 1 (2,6%) умер от прогрессирования заболевания, трое погибли по причинам, не связанными с раком полости рта (табл. 2).

Через 5 лет после лечения показатель общей выживаемости (ОВ) составил 82,1%, уровень канцер-специфичной выживаемости (КСВ) – 97,0%, а уровень безрецидивной выживаемости (БРВ) составил – 81,1% (рис. 7).

Мы использовали логарифмический анализ таких клиничко-демографических факторов, как пол, возраст, локализацию очага, Т категорию, ГИ первичной опухоли, площадь и тип опухоли, а также наличие лейкоплакии для выявления достоверных прогностически неблагоприятных факторов по ОВ, КСВ, БРВ.

По результатам статистического анализа не было выявлено достоверной ($p < 0,05$) разницы по общей выживаемости в зависимости от каких-либо клиничко-демографических характеристик.

При этом достоверная разница выявлялась при анализе канцер-специфичной выживаемости для пациентов старше 70 лет. 5-летняя КСВ для пациентов старше 70 лет составила 87,5%, против 100% для людей младше 70 лет ($p 0,034$). Другим значимым прогностическим фактором ухудшения КСВ являлось наличие лейкоплакии. Показатели 5-летней канцер-специфичной выживаемости составили 83,3% при наличии и 100% при отсутствии лейкоплакии ($p 0,007$).

При анализе рецидива заболевания значимыми факторами для прогноза являлись наличие лейкоплакии и глубина инвазии. Так, при глубине инвазии выше 5 мм безрецидивная выживаемость составила 57,1%, против 90,3% при глубине инвазии от 0 до 5 мм ($p 0,013$). При этом у пациентов с раком in situ, у которых по данным обследования инвазивного роста не определялось (глубина инвазии 0 мм), 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 100%.

Таблица 2

Результаты лечения методом ФДТ

Table 2

Results of treatment by PDT

Клиническая характеристика Clinical characteristics	Количество пациентов (%) Number of patients (%)
Непосредственный ответ на лечение: Immediate response to treatment:	
Полный ответ (ПО) Full response (FR)	35 (92,1%)
Частичный ответ (ЧО) Partial response (PR)	3 (7,9%)
Прогрессия заболевания (ПЗ) Disease progression (PD)	0
Отдаленные результаты: Long-term results:	
Локальный рецидив (ЛР) Local recurrence (LR)	2 (5,3%)
Регионарный рецидив (РР) Regional recurrence (RR)	2 (5,3%)
Отдаленные метастазы (ОМ) Distant metastases (DM)	0
Причины смертности: Causes of mortality:	
Смерть от прогрессии Death by progression	1 (2,6%)
Другие причины Other reasons	3 (7,9%)
Лечение неполного ответа/ рецидива: Treatment of incomplete response/relapse:	
Хирургия (первичный очаг) Surgery (primary site)	5 (13,2%)
Хирургия (шейная диссекция) Surgery (neck dissection)	2 (5,3%)
Лучевая терапия Radiation therapy	6 (15,8%)
Паллиативная химиотерапия Palliative chemotherapy	1 (2,6%)

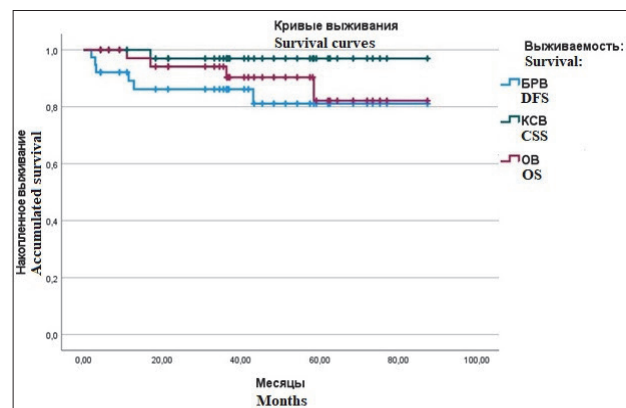


Рис. 7. Кривые Каплан-Мейера по анализу общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ) и канцер-специфичной выживаемости (КСВ).

Fig. 7. Kaplan-Meier curves in overall survival (OS) rate analysis, disease-free survival rate (DFS) and cancer-specific survival rate (CSS).

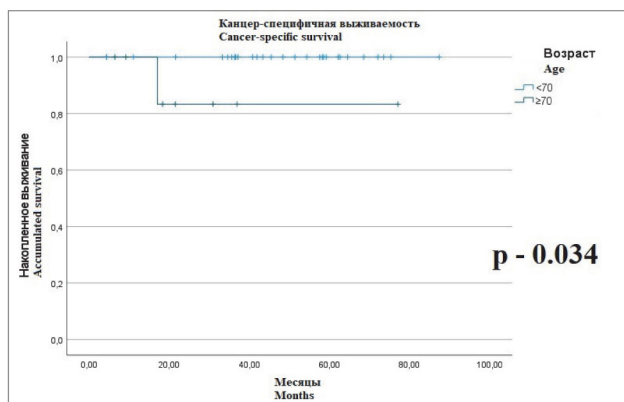


Рис. 8. Кривые Каплан-Майера по оценке возрастного фактора на канцер-специфичную выживаемость.

Fig. 8. Kaplan-Mayer curves in evaluation of age factor, affecting to cancer-specific survival.

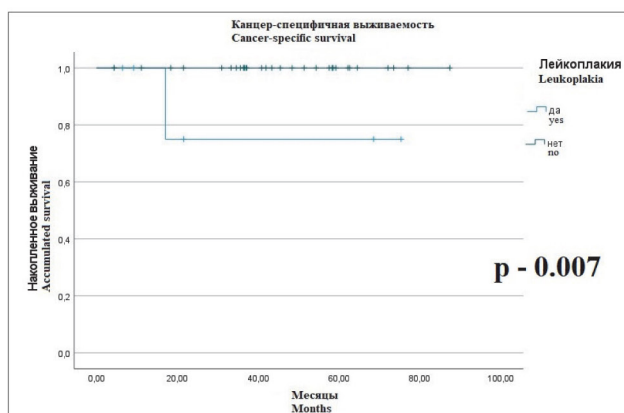


Рис. 9. Кривые Каплан-Майера по оценке фактора наличие лейкоплакии на канцер-специфичную выживаемость.

Fig. 9. Kaplan-Mayer curves in evaluation of leukoplakia present, affecting to cancer-specific survival.

Вторым установленным нами фактором развития рецидива явилось наличие лейкоплакии. При наличии лейкоплакии у 50% больных развился рецидив после проведенного лечения, при её отсутствии – риск рецидива составил 90,6% ($p = 0.007$) (рис. 8-11). Сводные данные по БВР приведены в табл. 3.

Нежелательные явления

Наиболее распространенным ранним нежелательным явлением являлась боль в области ФДТ. Данное нежелательное явление отмечено у 35 из 38 пациентов (92,1%) различной степени тяжести. У большинства (25 из 35) отмечалась незначительная болезненность (grade 1), не влияющая на повседневную активность и не требующая лекарственной коррекции. У 7 из 35 пациентов отмечалась умеренная болевая активность (grade 2), купирующаяся нестероидными противовоспалительными средствами. Сильная боль (grade 3) отмечалась в 3 случаях, требующая применения наркотических средств. Начиналось данное нежелательное явление на 1-2 сутки после ФДТ и купировалось на 6-10 сутки.

Другим нежелательным явлением был местный отек слизистой полости рта в области ФДТ, наблюдав-

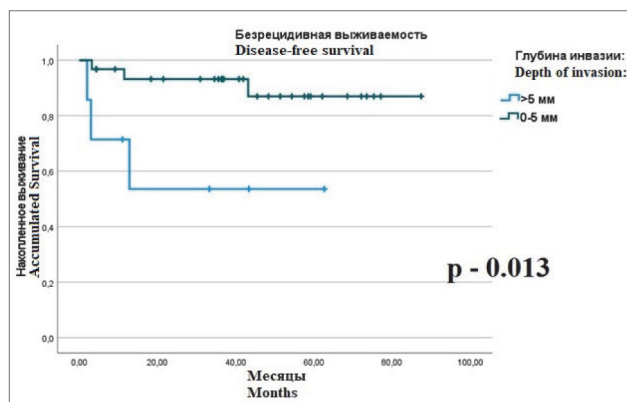


Рис. 10. Кривые Каплан-Майера по оценке фактора глубины инвазии на безрецидивную выживаемость.

Fig. 10. Kaplan-Mayer curves in evaluation of depth of invasion, affecting to disease-free survival rate.

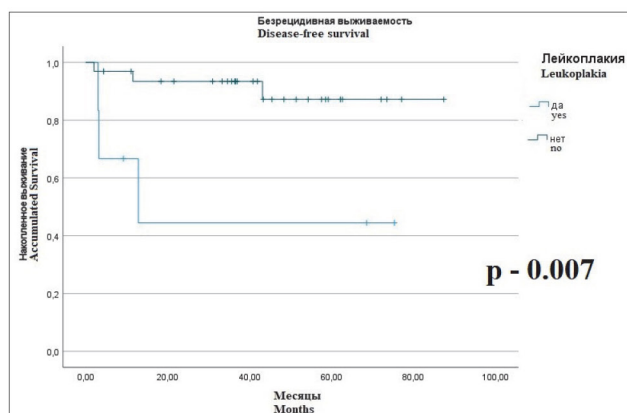


Рис. 11. Кривые Каплан-Майера по оценки наличие лейкоплакии на безрецидивную выживаемость.

Fig. 11. Kaplan-Mayer curves in evaluation of leukoplakia present, affecting to disease-free survival rate.

Таблица 4
Нежелательные явления после ФДТ
Table 4
Adverse events after PDT

Нежелательные явления Adverse events	Количество пациентов (%) Number of patients (%)
Боли в области ФДТ: Pain in the PDT area:	35 (92,1%)
Grade 1	25 (65,8%)
Grade 2	7 (18,4%)
Grade 3	3 (7,9%)
Отек слизистой полости рта: Swelling of the oral mucosa:	19 (50%)
Grade 1	11 (28,9%)
Grade 2	8 (21,1%)

шийся в 50% случаев, у 19 из 38 пациентов. В основном (у 11 из 19 человек) отек был незначительным (grade 1), не влияющий на функциональность пораженного органа и не требовавший медикаментозной коррекции. В 8 случаях из 19 отек носил умеренный характер (grade 2). Для восстановления функции питания и пресечения угрозы нарушения дыхания через верхние дыхательные пути потребовалось введение глюкокортикостероидов в послеоперационном перио-

Таблица 3

Анализ безрецидивной выживаемости, в зависимости от клинических характеристик

Table 3

Analysis of disease-free survival according to clinical characteristics

Характеристика Characteristic	1-летняя безрецидив- ная выживаемость 1 st year disease-free survival	2-летняя безрецидив- ная выживаемость 2 nd year disease-free survival	P значимость (логариф- мический тест) P significance (log test)
Пол: Gender:			
Мужской Male	90,45 (19/21)	85,7 (18/21)	0.757
Женский Female	84,6 (11/13)	81,8 (9/11)	
Возраст: Age:			
<70	92,6 (25/27)	88,9 (24/27)	0.274
≥70	71,4 (5/7)	60,1 (3/5)	
Локализация опухоли: Tumor localization			
Язык (боковая поверхность) Tongue (lateral surface)	84,6 (11/13)	84,6 (11/13)	0.332
Дно полости рта Floor of the mouth	81,8 (9/11)	72,7 (8/11)	
Слизистая губы Mucous lips	100 (5/5)	100 (5/5)	
Щека Cheek	100 (2/2)	100 (1/1)	
Альвеолярный отросток Alveolar ridge	100 (2/2)	100 (2/2)	
Ретромолярное пространство Retromolar space	100 (1/1)	0 (0/1)	
T категория: T stage:			
T1	91,7 (22/24)	91,3 (21/23)	0.184
T2	80 (8/10)	66,7 (6/9)	
Глубина инвазии: Depth of invasion:			
<0 (опухоль не определяется) <0 (tumor not detected)	100 (4/4)	100 (3/3)	0.038
1-5 mm	91,7 (22/24)	91,3 (21/23)	
5-7 mm	66,7 (4/6)	50 (3/6)	
Площадь опухоли: Tumor area:			
<2 cm ²	89,7 (26/29)	85,2 (23/27)	0.887
≥2 cm ²	80 (4/5)	80 (4/5)	
Тип опухоли: Tumor type:			
Поверхностная Superficial	100 (21/21)	94,7 (18/19)	0.329
Язвенная Ulcerative	66,7 (4/6)	66,7 (4/6)	
Экзофитная Exophytic	66,7 (2/3)	66,7 (2/3)	
Эндофитная Endophytic	75 (3/4)	75 (3/4)	
Фоновое заболевание: Background disease:			
Лейкоплакия Leukoplakia	60 (3/5)	40 (2/5)	0.007
Отсутствует Absent	93,1 (27/29)	92,6 (25/27)	

де. Данное явление начиналось на 1 сутки после ФДТ и купировалось на 5-6 сутки (табл. 4).

При лечении рака слизистой альвеолярного отростка, в области проведенной ФДТ отмечалось оголение костного участка, самостоятельная эпителизация которого наблюдалась на 3-6 мес после ФДТ. Других нежелательных явлений, в том числе, явлений фототоксичности, ассоциированных с ФДТ, не было выявлено.

Обсуждение

Наше исследование по применению ФДТ с ФС хлоринового ряда при раке полости рта T1-T2 стадий показало хорошие функциональные и эстетические результаты лечения, без формирования рубцов на слизистой (рис. 6С). Предположительно такой результат проявляется за счет сохранения компонентов тканевого матрикса (коллаген и эластин), в то время как клеточные сосудистые элементы повреждаются при ФДТ. Считается, что сохранение тканевой архитектуры обеспечивает наилучшие условия для регенерации нормальных тканей и приводит к превосходному заживлению с меньшим образованием рубцов [25, 26].

Из 38 пациентов с раком слизистой полости рта T1-T2 стадии, полный ответ на проведенное лечение был получен в 35 (92,1%) случаях в сроки до 3 мес после лечения. Полученная 5-летняя общая и канцер-специфичная выживаемость составила 82,1% и 97,0% соответственно, что является достаточно хорошим результатом. Подобные результаты лечения сопоставимы с результатами лечения ФДТ с другими ФС (полный ответ – 88,2%), хирургическим лечением (5-летняя общая выживаемость 69,7–93,8%) и лучевой терапией (5-летняя общая выживаемость 51,5–84,0%) [10, 27, 28]. Gluckman [29] и Biel [30] в своих работах отмечали локальный рецидив в 16-36% после достижения полного ответа при раке полости рта, по поводу которого была проведена ФДТ. В нашем исследовании у 2 из 35 пациентов, у которых был получен полный ответ на проведенное лечение, развился локальный рецидив. Риск развития локального рецидива составил 5,7% после полного ответа. Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 81,1%.

Также мы исследовали различные клинико-демографические характеристики для определения неблагоприятных факторов прогноза рецидива. ФДТ обычно используется для относительно небольших опухолевых очагов. В нашем исследовании, в первую очередь, мы опирались на глубину инвазии опухоли, а не на площадь первичного очага. Таким образом, в исследование попали пациенты с поверхностными, относительно большими по площади (до 5,3 см²) очагами, но с небольшой глубиной инвазии (до 7 мм). При этом анализ данных не показал статистически значимой разницы развития рецидива в зависимости от площади первичного очага. Так, у одного пациента в отдаленном периоде развился рецидив (в сроках

43,2 мес) в зоне, прилегающей к месту ранее проведенной ФДТ. Таким образом, рецидив может развиваться независимо от размера первичного очага. В таких случаях дифференциальная диагностика между рецидивом первичной опухоли и развитием синхронной онкопатологии ротовой полости затруднена. Подобный факт объясняется так называемой теорией «поля малигнизации», описанной Slaughter в 1953 г. [31]. В данной теории предполагается, что плоскоклеточный рак возникает не из изолированной клетки, а скорее как тенденция к анапластическим процессам, вовлекающим одновременно множество клеток. Отчасти, эту теорию подтверждает и тот факт, что в нашем исследовании одним из доказанных прогностических факторов развития рецидива явилось наличие лейкоплакии, как факультативного предракового заболевания, характеризующегося клеточной дисплазией (табл. 3) [32]. Тем не менее, ФДТ может являться предпочтительным методом лечения мультифокальных, поверхностных опухолей, поскольку ее можно повторять так часто, как необходимо, без потери функциональности нормальных тканей и без накопления токсичных эффектов. Кроме того, остается возможность традиционного лечения [26, 33, 34].

ФДТ обладает высокой селективностью накопления ФС в опухолевых тканях, что приводит к минимальному повреждению здоровых тканей. По данным большинства исследователей [35-37], селективность накопления ФС в опухоли по отношению к здоровой ткани может составлять от 2:1 до 15:1. В клетке ФС, в основном, накапливаются в митохондриях и лизосомах [38]. Минимальное накопление в ядре клеток позволяет избежать развития генетически устойчивых к терапии клеток [39].

Начиная с 8-й редакции TNM [24], именно глубина инвазии, а не размер первичного очага, стала определяющим фактором оценки распространенности и прогноза рака полости рта. В нашем исследовании также статистически значимо показано, что риск развития рецидива увеличивается при глубине инвазии более 5 мм. Данный факт объясняется физическими свойствами лазерного излучения ФДТ, проникающая способность которого ограничена [40].

Заключение

Это исследование показало, что ФДТ с ФС хлоринового ряда является альтернативным методом лечения поверхностных очагов рака полости рта, при адекватной оценке распространенности первичного очага и возможности полноценного облучения опухоли. При этом, после применения ФДТ, сохраняются подлежащие соединительно-мышечные структуры, что способствует быстрому заживлению с минимальным рубцовым процессом, остаются сохраненными функции пораженного органа, и не формируются косметические дефекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Клинические рекомендации ассоциации онкологов России // Злокачественные новообразования полости рта. – 2020. – С. 18-19.
2. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84(5). – P. 1198-205.
3. Kansy K., Mueller A.A., Mücke T., et al. A worldwide comparison of the management of T1 and T2 anterior floor of the mouth and tongue squamous cell carcinoma - Extent of surgical resection and reconstructive measures // *J. Craniomaxillofac Surg.* – 2017. – Vol. 45(12). – P. 2097-2104.
4. Ochoa E., Larson A.R., Han M., et al. Patient-Reported Quality of Life After Resection With Primary Closure for Oral Tongue Carcinoma // *Laryngoscope.* – 2021. – Vol. 131(2). – P. 312-318.
5. Biazzevic M.G., Antunes J.L., Togni J., et al. Immediate impact of primary surgery on health-related quality of life of hospitalized patients with oral and oropharyngeal cancer // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2008. – Vol. 66. – P. 1343-1350.
6. Chandu A., Smith A.C., Rogers S.N. Health-related quality of life in oral cancer: a review // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2006. – Vol. 64. – P. 495-502.
7. Shah J.P., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery // *Oral Oncol.* – 2009. – Vol. 45. – P. 394-401.
8. Agarwal P., Upadhyay R., Agarwal A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region // *Indian J Dent Res.* – 2012. – Vol. 23(6). – P. 843.
9. de Visscher S.A., Melchers L.J., Dijkstra P.U., et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma: a comparison to surgical treatment // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20(9). – P. 3076-3082.
10. Toratani S., Tani R., Kanda T., et al. Photodynamic therapy using Photofrin and excimer dye laser treatment for superficial oral squamous cell carcinomas with long-term follow up // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2016. – Vol. 14. – P. 104-110.
11. Ibarra A.M.C., Cecatto R.B., Motta L.J., et al. Photodynamic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: narrative review focusing on photosensitizers // *Lasers Med Sci.* – 2022. – Vol. 37(3). – P. 1441-1470.
12. 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.* – 02.2015. – Vol. 94(2). – P. 72-79.
13. Karakullukcu B., Stoker S.D., Wildeman A.P., et al. A matched cohort comparison of mTHPC-mediated photodynamic therapy and trans-oral surgery of early stage oral cavity squamous cell cancer // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 270(3). – P. 1093-1097.
14. Panaseykin Y.A., Kapinus V.N., Filonenko E.V., et al. Photodynamic therapy treatment of oral cavity cancer in patients with comorbidities // *Biomedical Photonics.* – 2022. – Vol. 11(4). – P. 19-24.
15. Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., et al. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Vol. 10(3). – P. 32-38.
16. Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., и соавт. А. Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи // *Исследования и практика в медицине.* – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 33-43.
17. Gondivkar S.M., Gadbail A.R., Choudhary M.G., et al. Photodynamic treatment outcomes of potentially-malignant lesions and malignancies of the head and neck region: A systematic review // *J Investig Clin Dent.* – 2018. – P. 9-10.
18. Kapinus V. N., Kaplan M.A., Yaroslavl'tseva-Isayeva E. V., et al. Photodynamic therapy for head and neck basal cell skin cancer with additional interstitial laser irradiation // *Biomedical Photonics.* – Vol. – 2018. – Vol. 6. – P. 20-26.
19. Шевченко О.В., Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Изучение цитотоксического действия молекулярного конъюгата на основе хлорина е6 // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* – 2022. – Т. 24, № 11. – С. 18-22.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia. *Malignant neoplasms of the oral cavity*, 2020, pp. 18-19
2. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 84(5), pp. 1198-205.
3. Kansy K., Mueller A.A., Mücke T., et al. A worldwide comparison of the management of T1 and T2 anterior floor of the mouth and tongue squamous cell carcinoma - Extent of surgical resection and reconstructive measures. *J. Craniomaxillofac Surg*, 2017, vol. 45(12), pp. 2097-2104.
4. Ochoa E., Larson A.R., Han M., et al. Patient-Reported Quality of Life After Resection With Primary Closure for Oral Tongue Carcinoma. *Laryngoscope*, 2021, vol. 131(2), pp. 312-318.
5. Biazzevic M.G., Antunes J.L., Togni J., et al. Immediate impact of primary surgery on health-related quality of life of hospitalized patients with oral and oropharyngeal cancer. *J. Oral Maxillofac Surg*, 2008, vol. 66, pp. 1343-1350.
6. Chandu A., Smith A.C., Rogers S.N. Health-related quality of life in oral cancer: a review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2006, vol. 64, pp. 495-502.
7. Shah J.P., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncol*, 2009, vol. 45, pp. 394-401.
8. Agarwal P., Upadhyay R., Agarwal A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region. *Indian J Dent Res*, 2012, vol. 23(6), pp. 843.
9. de Visscher S.A., Melchers L.J., Dijkstra P.U., et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma: a comparison to surgical treatment. *Ann Surg Oncol*, 2013, vol. 20(9), pp. 3076-3082.
10. Toratani S., Tani R., Kanda T., et al. Photodynamic therapy using Photofrin and excimer dye laser treatment for superficial oral squamous cell carcinomas with long-term follow up. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, vol. 14, pp. 104-110.
11. Ibarra A.M.C., Cecatto R.B., Motta L.J., et al. Photodynamic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: narrative review focusing on photosensitizers. *Lasers Med Sci*, 2022, vol. 37(3), pp. 1441-1470.
12. 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(2), pp. 72-79.
13. Karakullukcu B., Stoker S.D., Wildeman A.P., et al. A matched cohort comparison of mTHPC-mediated photodynamic therapy and trans-oral surgery of early stage oral cavity squamous cell cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, vol. 270(3), pp. 1093-1097.
14. Panaseykin Y.A., Kapinus V.N., Filonenko E.V., et al. Photodynamic therapy treatment of oral cavity cancer in patients with comorbidities. *Biomedical Photonics*, 2022, Vol. 11(4), pp. 19-24.
15. Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., et al. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity. *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(3), pp. 32-38.
16. Kapinus V. N., Kaplan M. A., Yaroslavl'tseva-Isaeva E. V., and coauthors A. Application of chlorin E6-photodynamic therapy of basal cell skin cancer. *Research and Practice in Medicine*, 2021, vol. 8(4), pp. 33-43.
17. Gondivkar S.M., Gadbail A.R., Choudhary M.G., et al. Photodynamic treatment outcomes of potentially-malignant lesions and malignancies of the head and neck region: A systematic review. *J Investig Clin Dent*, 2018, pp. 9-10.
18. Kapinus V. N., Kaplan M.A., Yaroslavl'tseva-Isayeva E. V., et al. Photodynamic therapy for head and neck basal cell skin cancer with additional interstitial laser irradiation. *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 6, pp. 20-26.
19. Shevchenko O.V., Korshunova O.V., Plekhova N.G. Study of the cytotoxic effect of a molecular conjugate based on chloride e6. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*, 2022, vol. 24(11), pp. 18-22.

20. Senge M.O., Brandt J.C., Temoporfin (Foscan®, 5,10,15,20-tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin)--a second-generation photosensitizer // *Photochem Photobiol.* – 2011. – Vol. 87(6). – P. 1240-1296.
21. Copper M.P., Triesscheijn M., Tan I.B., et al. Photodynamic therapy in the treatment of multiple primary tumors in the head and neck, located to the oral cavity and oropharynx // *Clin Otolaryngol.* – 2007. – Vol. 32. – P. 185-189.
22. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer // *Lancet Oncol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 212-219.
23. Lin J., Guangcheng N., Tingting D., et al. Photodynamic Therapy for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *International Journal of Photoenergy.* – 2021. – P. 1-14.
24. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. TNM Classification of malignant tumors // Eighth Edition. – 2017. – P. 36-39.
25. Grant W.E., Speight P.M., Hopper C., et al. Photodynamic therapy: an effective, but non-selective treatment for superficial cancers of the oral cavity // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 71. – P. 937-942.
26. Hopper C., Kübler A., Lewis H., et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma // *Int. J. Cancer.* – 2004. – P. 138-146.
27. Luryi A.L., Chen M.M., Mehra S., et al. Treatment factor associated with survival in early-stage oral cavity cancer. Analysis of 6830 cases from the National Cancer Data Base // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 141. – P. 593-598.
28. Umeda M., Komatubara H., Ojima Y., et al. A comparison of brachytherapy and surgery for treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 34. – P. 739-744.
29. Gluckman J.L., Hematoporphyrin photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology? Reflection on a 5-years' experience // *Laryngoscope.* – 1991. – Vol. 101. – P. 36-42.
30. Biel M.A., Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia // *Laryngoscope.* – 1996. – Vol. 108. – P. 1259-1268.
31. Slaughter D., Southwick W., Smejkal W., Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications multicentric origin // *Cancer.* – 1953. – P. 963-968.
32. de Visscher J.G.A.M., van der Meij E.H. Witte afwijking van het mondslijmvlies: leukoplakie [White lesions of the oral mucosa: leukoplakia] // *Ned Tijdschr Tandheelkd.* – 2023. – Vol. 130(5). – P. 232-236.
33. Pass H.I., Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – P. 443-456.
34. Grant W.E., Hopper C., Speight P.M., et al. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity // *J. Laryngol. Otol.* – 1993. – Vol. 107. – P. 1140-1145.
35. Chadha R., Jain D.V.S., Aggarwal A. et al. Binding constants of inclusion complexes of nitroimidazoles with β -cyclodextrins in the absence and presence of PVP // *Thermochim. Acta.* – 2007. – Vol. 459. – P. 111-115.
36. Douillard S., Olivier D., Patrice T. In vitro and in vivo evaluation of Radachlorin(R) sensitizer for photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2009. – Vol. 8(3). – P. 405-13.
37. Чан Тхи Хай Иен, Раменская Г. В., Оборотова Н. А. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2009. – №4.
38. Moan J., Berg K., Kvam E., et al. Intracellular Localization of Photosensitizers, In Ciba Foundation Symposium 146. *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use* (eds G. Bock and S. Harnett), 1989, pp. 95-111.
39. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: An update // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2011. – Vol. 61, № 4. – P. 250-281.
40. Mosaddad S.A., Mahootchi P., Rastegar Z., et al. Photodynamic Therapy in Oral Cancer: A Narrative Review // *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* – 2023. – Vol. 41(6). – P. 248-264.
20. Senge M.O., Brandt J.C., Temoporfin (Foscan®, 5,10,15,20-tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin)--a second-generation photosensitizer. *Photochem Photobiol.* 2011, vol. 87(6), pp. 1240-1296.
21. Copper M.P., Triesscheijn M., Tan I.B., et al. Photodynamic therapy in the treatment of multiple primary tumors in the head and neck, located to the oral cavity and oropharynx. *Clin Otolaryngol.* 2007, vol. 32, pp. 185-189.
22. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2000, vol. 1, pp. 212-219.
23. Lin J., Guangcheng N., Tingting D., et al. Photodynamic Therapy for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Photoenergy.* 2021, pp. 1-14.
24. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. TNM Classification of malignant tumor. *Eighth Edition*, 2017, pp. 36-39.
25. Grant W.E., Speight P.M., Hopper C., et al. Photodynamic therapy: an effective, but non-selective treatment for superficial cancers of the oral cavity. *Int. J. Cancer.* 1997, vol. 71, pp. 937-942.
26. Hopper C., Kübler A., Lewis H., et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2004, pp. 138-146.
27. Luryi A.L., Chen M.M., Mehra S., et al. Treatment factor associated with survival in early-stage oral cavity cancer. Analysis of 6830 cases from the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015, vol. 141, pp. 593-598.
28. Umeda M., Komatubara H., Ojima Y., et al. A comparison of brachytherapy and surgery for treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005, vol. 34, pp. 739-744.
29. Gluckman J.L., Hematoporphyrin photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology? Reflection on a 5-years' experience. *Laryngoscope.* 1991, vol. 101, pp. 36-42.
30. Biel M.A., Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia. *Laryngoscope.* 1996, vol. 108, pp. 1259-1268.
31. Slaughter D., Southwick W., Smejkal W., Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications multicentric origin. *Cancer.* 1953, pp. 963-968.
32. de Visscher J.G.A.M., van der Meij E.H. Witte afwijking van het mondslijmvlies: leukoplakie [White lesions of the oral mucosa: leukoplakia]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2023, vol. 130(5), pp. 232-236.
33. Pass H.I., Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, vol. 85, pp. 443-456.
34. Grant W.E., Hopper C., Speight P.M., et al. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. *J. Laryngol. Otol.* 1993, vol. 107, pp. 1140-1145.
35. Chadha R., Jain D.V.S., Aggarwal A. et al. Binding constants of inclusion complexes of nitroimidazoles with β -cyclodextrins in the absence and presence of PVP. *Thermochim. Acta.* 2007, vol. 459, pp. 111-115.
36. Douillard S., Olivier D., Patrice T. In vitro and in vivo evaluation of Radachlorin(R) sensitizer for photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2009, vol. 8(3), pp. 405-13.
37. Chan Thi Hai Yen, Ramenskaya G.V., Oborotova N.A. Photosensitizers of the chlorine series in PDT of tumors. *Russian Biotherapeutic Journal*, 2009, vol. 4.
38. Moan J., Berg K., Kvam E., et al. Intracellular Localization of Photosensitizers, In Ciba Foundation Symposium 146. *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use* (eds G. Bock and S. Harnett), 1989, pp. 95-111.
39. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, vol. 61, № 4, pp. 250-281.
40. Mosaddad S.A., Mahootchi P., Rastegar Z., et al. Photodynamic Therapy in Oral Cancer: A Narrative Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.*, 2023, vol. 41(6), pp. 248-264.