

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Филоненко¹, Э.К. Сарибекян¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана оригинальная методика интраоперационной фотодинамической терапии для применения в комплексном лечении первичного и рецидивного рака молочной железы с целью девитализации раковых клеток раневой поверхности и профилактики дальнейшего распространения ракового процесса. Разработанная методика апробирована у 79 больных местнораспространенным раком молочной железы IIB и IIIA,B,C стадий с отягощенными факторами прогноза заболевания. Для проведения фотодинамической терапии у 56 пациенток использован фотосенсибилизатор фотосенс (внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела больной за 2 ч до оперативного вмешательства); у 23 пациенток – аласенс (раствор в 100 мл негазированной питьевой воды, внутрь в дозе 30 мг/кг массы тела больной за 2 ч до начала наркоза). Облучение операционного поля проводили однократно: доза лазерного облучения на зону удаленной первичной или рецидивной опухоли составила 20–30 Дж/см², на зоны удаленных регионарных лимфатических узлов – 50 Дж/см². Отдаленные результаты лечения были оценены у 34 пациенток: у 50% больных не было выявлено прогрессирующего заболевания, у 14,7% пациенток диагностирован локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы обнаружены у 35,3% пациенток. У 26 пациенток дополнительно был изучен уровень накопления фотосенсибилизатора в тканях по интенсивности флуоресценции в опухоли и здоровой ткани молочной железы. После введения препарата аласенс было зафиксировано увеличение уровня флуоресценции аласенс-индуцированного протопорфирина IX в опухоли (в среднем диагностический параметр составил 6,5 у.е.) и неизменной ткани молочной железы (в среднем 0,47 у.е.), значение флуоресцентной контрастности опухоль/норма варьировало от 3 до 33. Было отмечено, что уровень накопления протопорфирина IX в опухоли ниже у пациентов с лечебным патоморфозом после проведения неоадьювантной химиотерапии. После введения фотосенса значения диагностического параметра в нормальной ткани молочной железы составили в среднем 5,6 у.е., в опухолевой ткани – 34,3 у.е., флуоресцентная контрастность опухоль/норма – от 2 до 9.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, флуоресцентная контрастность аласенс, фотосенс, рак молочной железы.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // Biomedical photonics. – 2016. – Т.5, № 1. – С. 9–14.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

CAPABILITIES OF INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY FOR TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Filonenko E.V.¹, Saribekyan E.K.¹, Ivanova-Radkevich V.I.²

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The original method of intraoperative photodynamic therapy for multimodality treatment of primary and recurrent breast cancer for devitalization of malignant cells at wound surface and for prevention of further cancer dissemination was developed in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute. The developed method was approved in 79 patients with locally advanced breast cancer stage IIB and IIIA,B,C with poor prognostic factors. For photodynamic therapy the photosensitizer photosens (30 min intravenous infusion at dose of 0.3 mg/kg of body weight 2 h before surgery) was used in 56 patients; alasens (solution in 100 ml of still drinking water, orally at dose of 30 mg/kg of body weight 2 h before general anesthesia) – in 23 patients. The surgical field was irradiated on a single occasion: the dose of laser irradiation on the bed of removed primary or recurrent tumor was 20–30 J/cm², in the removed regional lymph nodes area – 50 J/cm². Long-term results of the treatment were assessed in 34 patients: there were no disease progression in 50% of patients, 14.7% of patients had locoregional recurrence, distant metastases were in 35.3% of patients. The level of photosensitizer accumulation in tissue was additionally analyzed in 26 patients by fluorescence intensity in tumor and in normal breast tissue. After injection of alasens the increase in level of alasens-induced protoporphyrin IX fluorescence was recorded

in tumor (the average diagnostic parameter was 6.5 a.u.) and in intact breast tissue (an average of 0.47 a.u.), tumor/normal tissue fluorescence contrast varied from 3 to 33. The level of protoporphyrin IX accumulation was noticed to be lower in tumors with pathomorphological response after neoadjuvant therapy. For photosens value of the average diagnostic parameter in normal breast tissue was 5.6 a.u., in tumor – 34.3 a.u., tumor/normal tissue fluorescence contrast – from 2 to 9.

Keywords: intraoperative photodynamic therapy, fluorescence contrast, alacens, photosens, breast cancer.

For citations: Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 1, pp. 9–14 (in Russian).

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

В структуре заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) доля пациентов с местнораспространенным процессом достигает 30%. Почти в половине случаев у пролеченных больных возникают рецидивы заболевания, большинство которых приходится на первые 1,5–2 года после лечения. Рецидив заболевания проявляется метастазами в кости скелета, легкие, плевру, загрудинные лимфатические узлы, печень, органы малого таза и другие органы, а также локорегионарными возобновлениями роста в коже и подкожной клетчатке грудной стенки. При больших размерах опухоли (T4aNx), конгломератах в подмышечной области (TxN2-3) и отечных формах рака (T4b,d) частота случаев послеоперационного местного прогрессирования рака в виде рецидива и продолженного роста доходит до 40% [1].

Лечение местнораспространенного рака молочной железы представляет большую проблему в онкомаммологии, так как предполагает комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство с последующей лучевой и лекарственной терапией с целью профилактики возможного рецидивирования рака. Однако в большинстве случаев лучевая и химиогормонотерапия не могут полностью уничтожить раковые клетки. Поэтому в ближайшие месяцы и годы после операции приходится лечить больных от прогрессирования рака, в связи с чем лечение местнораспространенного рака молочной железы подчас приобретает «хронический» характер [2]. В лечении прогрессирующего местнораспространенного рака молочной железы используют последовательные замены химиопрепаратов и гормональных средств, биотерапию, лучевую терапию метастазов в кости и другие органы, лечение бифосфонатами, радиотермоабляцию метастазов в печень, различные хирургические операции с циторедуктивной целью, фотодинамическую терапию (ФДТ) внутрикожных метастазов, диссеминации по плевре, брюшной полости и др. [3–6].

В статье рассмотрены возможности интраоперационной ФДТ при лечении первичного и рецидивного РМЖ. Задача интраоперационной ФДТ – девитализация раковых клеток раневой поверхности с целью

профилактики дальнейшего распространения ракового процесса при операциях по удалению первичной опухоли и зон регионарного метастазирования или вторичных внутрикожных диссеминатов.

Метод ФДТ основан на способности фотосенсибилизатора при локальном воздействии света определенной длины волны, соответствующей его пику поглощения, генерировать образование цитотоксических агентов, в частности синглетного кислорода, вызывающих повреждение структурных элементов опухолевой ткани. Эффективность фотодинамического повреждения сенсibilизированной клетки во многом определяется внутриклеточной концентрацией (уровнем накопления) сенсibilизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов), подводимой световой дозой лазерного облучения [6].

Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в деструкции играют:

- нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани;
- цитокиновые реакции, обусловленные стимулированием продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Синтез и испытания первого фотосенсибилизатора – производного гематопорфирина (HpD) были осуществлены в 1950 г. [7–8]. С этого периода началась новейшая история фотодинамической терапии. В последующие годы были проведены многочисленные экспериментальные и клинические работы по диагностике и лечению злокачественных опухолей с помощью производных гематопорфирина. В России экспериментальные исследования ФДТ начались в 1980 г., клинические испытания – в 1992 г. Первые клинические исследования были проведены с фотосенсибилизатором фотогем, в последующем для клинического использования были разрешены препараты радахлорин, фотодитазин, фотосенс и аласенс [9].

Механизм действия препарата аласенс отличается от других фотосенсибилизаторов. Действующее

вещество препарата аласенс – 5-аминолевулиновая кислота, которая является предшественником фотоактивного протопорфирина IX в организме человека. Механизм ее действия основан на способности опухлевых клеток к повышенному накоплению в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты протопорфирина IX. Протопорфирин IX накапливается и сохраняется в значительном количестве в опухоли в течение нескольких часов, в то время как в нормальных клетках и тканях его накопления не происходит. Результатом этого является высокая избирательность содержания протопорфирина IX в опухоли относительно окружающей ткани, достигающая 10–15 кратной величины для различных опухолей [10].

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана и апробирована методика интраоперационной ФДТ с препаратами фотосенс и аласенс у больных местнораспространенным раком молочной железы IIB и IIIA, B, C стадий.

Материал и методы

Пролечено 79 больных местнораспространенным раком молочной железы. Распределение больных по стадиям заболевания и объему оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

Возраст больных составил от 35 до 75 лет (табл. 2).

Распределение пациентов по гистологическим формам рака представлено в табл. 3.

Первичным больным IIB, IIIA и IIIB стадий проводили лечение комплексным методом, включающим операцию, лекарственную терапию и по показаниям – лучевую терапию. У пациентов со стадией заболевания IIB и IIIA выполняли радикальную мастэктомию по Маддену, с IIIB стадией – радикальную расширенную модифицированную мастэктомию. Всем больным проводили интраоперационную ФДТ.

В ходе исследования 56 пациентам проведена интраоперационная ФДТ с препаратом фотосенс (регистрационное удостоверение Р N000199/02 от 04.03.2010, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). Введение препарата фотосенс осуществляли внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела больной за 2 ч до оперативного вмешательства. Для облучения операционного поля применяли источник оптического излучения с длиной волны 670 нм, соответствующей максимуму спектрального поглощения препарата фотосенс.

Интраоперационная ФДТ с препаратом аласенс (регистрационное удостоверение ЛП-001848 от 21.09.2012, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) выполнена 23 пациентам. Препарат аласенс, растворенный непосредственно перед применением в 100 мл негазированной питьевой воды, принимали внутрь в дозе 30 мг/кг массы тела больной за 2 ч до начала наркоза. Для проведения сеанса ФДТ использовали источник

Таблица 1

Распределение больных по стадии заболевания и объему оперативного вмешательства

Table 1

Distribution of patients according to stage of disease and extent of surgery

Стадия заболевания Stage of disease	Радикальная мастэктомия по Маддену Radical mastectomy by Madden	Радикальная расширенная модифицированная мастэктомия Modified extended radical mastectomy	Прочие операции Other surgeries	Всего Total
IIB (T2N1M0)	22 (27,8%)	-	4 (5,1%)	26 (32,9%)
IIIA (T2N2M0, T3N2M0)	27 (34,2%)	-	-	27 (34,2%)
IIIB (T4a,bN1M0, T4N2M0)	9 (11,4%)	17 (21,5%)	-	26 (32,9%)
Всего Total	58 (73,4%)	17 (21,5%)	4 (5,1%)	79 (100%)

Таблица 2

Распределение больных по возрастным категориям

Table 2

Distribution of patients according to age

Возраст Age	Количество больных Number of patients
35–40	4 (5,1%)
41–50	21 (26,6%)
51–60	28 (35,4%)
61–70	21 (26,6%)
71–75	5 (6,3%)
Всего Total	79 (100%)

Таблица 3

Распределение пациентов по гистологическим формам рака

Table 3

Distribution of patients according to histological types of cancer

Гистологическая форма Histological type	Количество больных Number of patients
Протоковый рак Ductal carcinoma	42 (53,2%)
Дольковый рак Lobular carcinoma	11 (13,9%)
Комбинированная форма (протоковый + дольковый рак) Mixed ductal and lobular carcinoma	16 (20,2%)
Прочие варианты Mixed ductal and lobular carcinoma	10 (12,7%)
Всего Total	79 (100%)

оптического излучения с длиной волны 630 нм, соответствующей максимуму спектрального поглощения аласенс-индуцированного протопорфирина IX.

Облучение операционного поля осуществляли однократно интраоперационно. Доза лазерного облучения на зону удаленной первичной или рецидивной опухоли составила 20–30 Дж/см², на зоны удаленных регионарных лимфатических узлов – 50 Дж/см².

Интраоперационную ФДТ применяли при 3 вариантах операции: иссечении кожно-подкожного лоскута при внутрикожных метастазах, радикальных мастэктомиях по Маддену при IIB и IIIA стадиях, расширенных радикальных мастэктомиях при IIIB стадии.

На этапе разработки методики интраоперационной ФДТ дополнительно был изучен уровень накопления фотосенсибилизаторов в тканях по интенсивности флуоресценции в опухоли и здоровой ткани молочной железы. Эти исследования были проведены у 26 пациенток (с препаратом аласенс – у 23 пациенток, с препаратом фотосенс – у 3 пациенток). Уровень флуоресценции аласенс-индуцированного протопорфирина IX или фотосенса оценивали по флуоресцентному сигналу, регистрируемому в тканях методом локально-флуоресцентной спектроскопии с использованием установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). После выполнения оперативного вмешательства удаленный препарат осматривали в белом свете, далее в режиме флуоресценции с измерением и регистрацией спектров флуоресценции с поверхности опухолевых очагов и неизменной ткани молочной железы. Диагностическим катетером проводили

3-кратное измерение спектра с каждой точки для минимизации искажений, оценивали наличие, интенсивность флуоресценции, границы флуоресцирующих очагов, соотношение с видимыми в белом свете опухолевыми очагами. По результатам проведения каждого спектрального исследования в автоматическом режиме составляли протокол (рис.).

Возбуждение флуоресценции осуществляли в зеленом диапазоне спектра (532 нм) при использовании аласенса и в красном диапазоне (630 нм) при использовании фотосенса. Регистрация флуоресценции осуществлялась в диапазоне от 540 до 900 нм и от 640 до 900 нм, соответственно. Уровень флуоресценции характеризовался диагностическим параметром (ДП), рассчитанным в автоматическом режиме.

Результаты и обсуждение

До введения аласенса или фотосенса величина ДП в нормальной ткани характеризовалась значениями, близкими к нулю (0,02 у.е. и 0,03 у.е. соответственно), что свидетельствует об отсутствии фотосенсибилизаторов в исследуемой ткани.

У всех 23 пациенток, которым до операции был введен аласенс, было зафиксировано увеличение уровня флуоресценции протопорфирина IX в опухоли и неизменной ткани молочной железы. В нормальной ткани молочной железы ДП варьировал от 0,14 до 1,8 у.е., в среднем – 0,47 у.е. В опухоли молочной железы от 1,1 до 32 у.е., в среднем – 6,5 у.е. Во всех наблюдениях уровень ДП в опухоли был существенно выше, чем в нормальной ткани

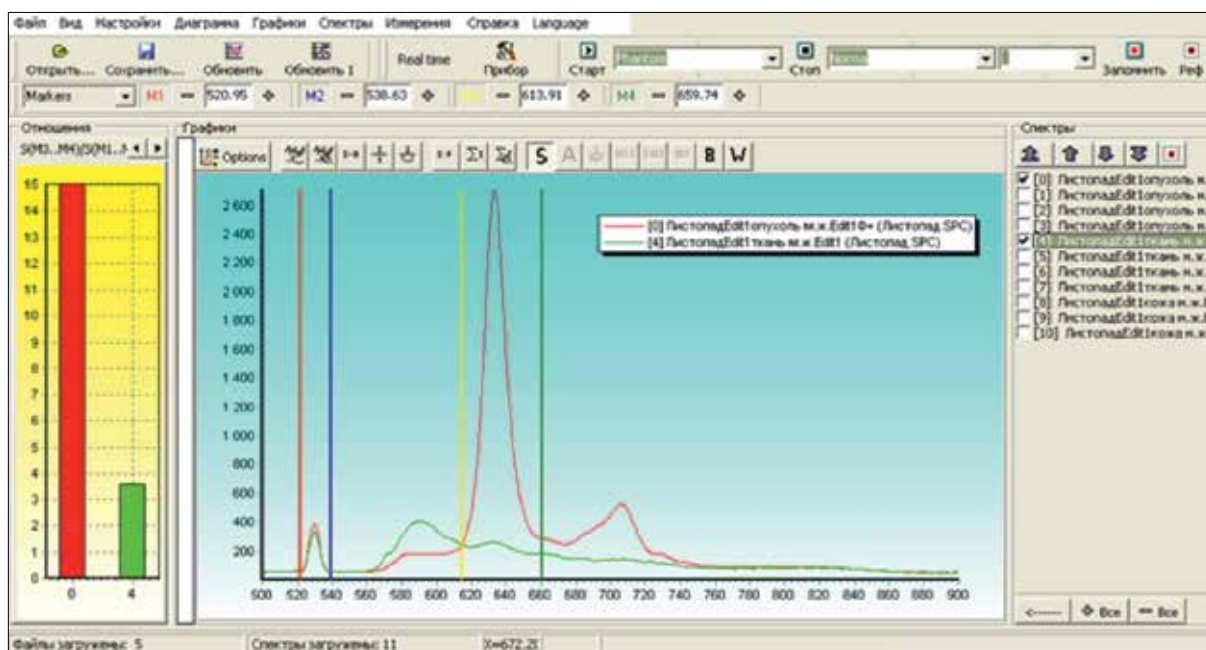


Рис. Электронный протокол исследования
Fig. Electronic testing record

молочной железы. Значение флуоресцентной контрастности опухоль/норма варьировало от 3 до 33, в среднем – 14.

Из 23 пациенток в 8 случаях проводили от 2 до 4 курсов неоадьювантной химиотерапии. Из них у 2 по данным морфологического исследования зарегистрирован лечебный патоморфоз II степени, у 6 пациенток – I степени. При этом у больных со II степенью патоморфоза ДП в опухолевой ткани был низкий и равнялся 1,1 у.е. У 5 из 6 больных с I степенью патоморфоза ДП был близок к средним значениям по группе и варьировал от 4,3 до 5,7 у.е. У 1 пациентки с I степенью патоморфоза зарегистрированы низкие значения ДП в опухоли – 1,1 у.е., макроскопически в данном наблюдении определялись значительные очаги некроза в опухолевом узле. Таким образом, уровень накопления фотосенсибилизатора в опухоли ниже у пациентов с лечебным патоморфозом после проведения неоадьювантной химиотерапии.

У 3 пациенток, у которых изучали уровень флуоресценции фотосенсибилизатора после введения фотосенса, значения ДП в нормальной ткани молочной железы составили в среднем 5,6 у.е., в опухолевой ткани – 34,3 у.е., флуоресцентная контрастность опухоль/норма – от 2,2 до 9,3.

Проведенное исследование подтвердило повышенное накопление протопорфирина IX и фотосенса в опухоли молочной железы, что свидетельствует о возможности селективного интраоперационного воздействия ФДТ с препаратами аласенс и фотосенс.

Следует отметить, что ФДТ применяли преимущественно при прогностически неблагоприятных ситуациях, т.е. более отягощенных факторах прогноза заболевания – низкодифференцированном раке, диссеминации процесса и др. Отдаленные результаты удалось проследить у 34 пациенток (табл. 4).

При анализе 3-летних результатов лечения у 17 (50%) больных не было выявлено прогрессирования заболевания, у 5 (14,7%) пациенток диагностирован локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы обнаружены у 12 (35,3%) пациенток.

Осложнения интраоперационной ФДТ и возможная профилактика

Основным побочным эффектом ФДТ с использованием препарата фотосенс является повышенная кожная фоточувствительность, обусловленная длительным нахождением фотосенсибилизатора в коже и требующая строгого соблюдения светового режима: требуется избегать облучения прямым солнечным светом с первого дня после введения фотосенсибилизатора, обрабатывать солнцезащитным кремом, антиоксидантной мазью открытые поверхности тела, носить солнцезащитные очки. Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата фотосенс сроки соблюдения светового режима при применении препарата фотосенс – от 4 до 6 нед. При нарушении светового режима или при его вынужденном расширении в течение 1–2 мес после введения фотосенса могут возникать солнечные ожоги в виде гиперемии и отека открытых поверхностей кожи, с последующей пигментацией (загар). В настоящем исследовании у 23% пациентов после введения препарата фотосенс отмечено появление солнечных ожогов I степени, у 17% – длительное заживление раны из-за повышенной лимфорей.

Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата аласенс сроки соблюдения светового режима составляют 1 сут. Возможные осложнения в случае несоблюдения светового режима аналогичны препарату фотосенс, однако в значительной степени менее выражены. В проведенном исследовании только у 16% пациенток после приема раствора препарата аласенс наблюдали гиперемию кожи лица, которая проходила в течение 1–3 сут. Удлинения сроков заживления послеоперационной раны не зарегистрировано.

Заключение

Метод интраоперационной фотодинамической терапии имеет перспективы при лечении местнораспространенного рака молочной железы с целью девитализации раковых клеток раневой поверхно-

Таблица 4
Результаты 3-летнего наблюдения за пациентками, включенными в исследование

Table 4
Results of 3-year follow-up in patients included in the study

Стадия Stage	Без прогрессирования Recurrence-free	Локорегионарные рецидивы Locoregional recurrences	Отдаленные метастазы Distant metastases	Всего Total
IIB	7 (63,6%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	11
IIIA	6 (50,0%)	2 (16,73%)	4 (36,3%)	12
IIIB	4 (36,4%)	2 (18,2%)	5 (45,4%)	11
Всего Total	17 (50,0%)	5 (14,7%)	12 (35,3%)	34

сти и профилактики послеоперационного рецидивирования. При интраоперационной ФДТ возможно применение двух фотосенсибилизаторов – фотосенса или аласенса. Окончательные выводы о преимуществе противоопухолевого воздействия ФДТ с использованием одного или второго препарата пока не получены. Выявлены преимущества применения препарата аласенс по сравнению с фотосенсом – техническая простота применения и значительно меньшая частота осложнений. Однако изучение тканевого распределения аласенс-инду-

цированного протопорфирина IX в опухоли и нормальной ткани молочной железы показало, что у больных с неoadъювантной химиотерапией при достижении лечебного патоморфоза II степени зарегистрировано уменьшение накопления индуцированного протопорфирина IX, что может быть связано с развитием дистрофических и некротических изменений клеток опухоли. Таким образом, является целесообразным и перспективным дальнейшее изучение, разработка и совершенствование метода интраоперационной ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 244 с.
2. Вакуловская Е.Г., Лetyagin В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 57–60.
3. Руководство по онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 840 с.
4. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer // *Nat. Rev. Cancer*. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 380–387.
5. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // *Photochem. Photobiol.* – 1992. – Vol. 55. – P. 145–157.
6. Warloel T., Heyerdahl H., Peng Q. et al. Photodynamic Therapy (PDT) of Malignant Mesothelioma of Pleura.
7. Bellnier D.A., Henderson B.W., Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. Murine pharmacokinetics and antitumour efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinil pyropheophorbid-a // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 1993. – Vol. 20. – P. 55–61.
8. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phtalocyanine series for photodynamic therapy // *Chem. Soc. Rev.* – 1995. – Vol. 24. – P. 19–33.
9. Филоненко Е.В., Пак Д.Д., Сарибекян Э.К. и др. Методологические аспекты интраоперационной фотодинамической терапии при местно-распространенном раке молочной железы // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–32.
10. Филоненко Е.В., Гришаева А.Б. Методологические аспекты флюоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом аласенс // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 30–33.

REFERENCES

1. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost')* (Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality), by eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow, FGU «MNIОI im P.A. Gertsena Rosmedtekhologii», 2009. 244 p.
2. Vakulovskaya E.G., Letyagin V.P., Pogodina E.M. Fotodinamicheskaya terapiya i fluorestsennaya diagnostika u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy (Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis in patients with breast cancer), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, T. 4, No. 2, pp. 57–60.
3. Rukovodstvo po onkologii (Guideline for oncology), pod red. V.I. Chissova, S.L. Dar'yalovoi. Moscow, ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2008, pp. 1–840.
4. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer, *Nature Reviews. Cancer*, 2003, Vol. 3, No. 5, pp. 380–387.
5. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? *Photochemistry and Photobiology*, 1992, Vol. 55, pp. 145–157.
6. Warloel T., Heyerdahl H., Peng Q., Hoel J., Normanni E., Solheim O., Moan J., Cierckskyl K.-E. Photodynamic Therapy (PDT) of Malignant Mesothelioma of Pleura. Available at: <http://www.mesothelioma.com/treatment/research/therapy-studies/photodynamic-therapy-pdt-of-malignant-mesothelioma-of-pleura.htm>.
7. Bellnier D.A., Henderson B.W., Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. Murine pharmacokinetics and antitumour efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinil pyropheophorbid-a, *Journal Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 1993, Vol. 20, pp. 55–61.
8. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phtalocyanine series for photodynamic therapy, *Chemical Society Reviews*, 1995, Vol. 24, pp. 19–33.
9. Filonenko E.V., Pak D.D., Saribekyan E.K., Barsamyan G.S., Frank G.A., Andreeva Yu.Yu., Krylova G.P., Ermoshchenkova M.V. Metodologicheskie aspekty intraoperatsionnoi fotodinamicheskoi terapii pri mestno-rasprostranennom rake molochnoi zhelezy (Methodological aspects of intraoperative photodynamic therapy for locally advanced breast cancer), *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2010, No. 6, pp. 28–32.
10. Filonenko E.V., Grishaeva A.B. Metodologicheskie aspekty flyuorestsentnoi diagnostiki zlokachestvennykh opukholei s preparatom alasens (Methodological aspects of fluorescence diagnosis of tumors with medication alasens), *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, No. 5, pp. 30–33.