ISSN 2413-9432

# BIOMEDICAL Photonics

# том 11, № 3, 2022

# **B HOMEPE:**

- Correlation of spectroscopic and structural properties of indocyanine green J-aggregates
- Фотодинамическая терапия первичных и рецидивных слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза
- Фотодинамическая терапия в лечении экстрамаммарного рака Педжета
- Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи
- Фотодинамическая терапия больной с ВПЧ–ассоциированной LSIL шейки матки

# Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

# **BIOMEDICAL PHOTONICS**

### **BIOMEDICAL PHOTONICS -**

научно-практический, рецензируемый, мультидисциплинарный журнал. Выходит 4 раза в год. Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство и типография: ООО «Группа Компаний Море». г. Москва, ул. Воронцовская, д. 34, корп. 10, офис 47, 56

### Редакция:

Зав. редакциейИванова-Радкевич В.И.Научный редакторпроф. Мамонтов А.С.Литературный редакторМоисеева Р.Н.ПереводчикиУрлова А.Н.Компьютерный дизайнКренева Е.В.Компьютерная версткаЦветкова А.И.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3 Тел. 8 (495) 945–86–60 www: PDT-journal.com E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77–51995, выдано 29.11.2012 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства «Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

### УЧРЕДИТЕЛИ:

Российская Фотодинамическая Ассоциация Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

## ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

**Грин М.А.**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета (Москва, Россия)

**Лощенов В.Б.**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре естественно-научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

**Лукьянец Е.А.**, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией Государственного научного центра «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей», (Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

**Bolotine L.**, профессор научно-исследовательского центра автоматики и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

# **BIOMEDICAL PHOTONICS**

## FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

## EDITOR-IN-CHIEF:

**Filonenko E.V.**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A.Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

### **DEPUTY CHIEF EDITOR:**

**Grin M.A.**, Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

**Loschenov V.B.**, Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

### **EDITORIAL BOARD:**

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher in A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia)

**Kaprin A.D.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

**Romanko Yu.S.**, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Stranadko E.Ph.**, Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K.Skobelcin of FMBA of Russia (Moscow, Russia)

**Blondel V.**, PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

**Bolotine L.**, PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

**Steiner R.**, PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

### **BIOMEDICAL PHOTONICS –**

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal. The journal is issued 4 times per year. The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

Publishing house and printing house: LLC "Group of Companies More". Moscow, Vorontsovskaya str., 34, building 10, office 47, 56

### Editorial staff:

Chief of the editorial staff	Ivanova-Radkevich V.I.
Science editor professor	Mamontov A.S.
Literary editor	Moiseeva R.N.
Translators	Urlova A.N.
	Romanishkin I.D.
Computer design	Kreneva E.V.
Desktop publishing	Tsvetkova A.I.

### The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3 Tel. 8 (495) 945–86–60 www: PDT-journal.com E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to: 125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77–51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

**)**ДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

4

17

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Correlation of spectroscopic and structural properties of indocyanine green J-aggregates D.S. Farrakhova, I.D. Romanishkin, D.V. Yakovlev, Yu.S. Maklygina, V.A. Oleinikov, P.V. Fedotov, M.V. Kravchik, L. Bezdetnaya, V.B. Loschenov

Фотодинамическая терапия первичных и рецидивных слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза Е.П. Жиляева, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, 17 С.А. Красный, Д.А. Церковский, И.Ю. Жерко

# ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Фотодинамическая терапия в лечении	
<b>экстрамаммарного рака Педжета</b> Е.В. Филоненко, В.И. Иванова-Радкевич	24
Современные аспекты фотолинамической	

современные аспекты фотодинамической	
терапии при базальноклеточном раке кожи	
И.В. Решетов, С.В. Коренев, Ю.С. Романко	

# КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Фотодинамическая терапия больной с ВПЧ-ассоциированной LSIL шейки матки (клиническое наблюдение)

Е.В. Филоненко, Н.И. Григорьевых, А.Д. Каприн 40

# **ORIGINAL ARTICLES**

4

35

**Correlation of spectroscopic and structural** properties of indocvanine green J-aggregates Farrakhova D.S., Romanishkin I.D., Yakovlev D.V., Maklygina Yu.S., Oleinikov V.A., Fedotov P.V., Kravchik M.V., Bezdetnaya L., Loschenov V.B. Photodynamic therapy of primary and recurrent forms of weakly pigment choroidal melanoma Zhyliayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu.

# **REVIEWS OF LITERATURE**

Photodynamic therapy in the treatment	
Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I.	24
Modern aspects of photodynamic therapy	
of basal cell skin cancer Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S.	35

# **CASE REPORTS**

Photodynamic therapy in a patient with HPV-associated LSIL of the cervice (clinical case)

40 Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Kaprin A.D.

BIOMEDICAL PHOTONICS T. 11, Nº 3/2022 \_\_

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# CORRELATION OF SPECTROSCOPIC AND STRUCTURAL PROPERTIES OF INDOCYANINE GREEN J-AGGREGATES

Farrakhova D.S.<sup>1</sup>, Romanishkin I.D.<sup>1</sup>, Yakovlev D.V.<sup>1,2</sup>, Maklygina Yu.S.<sup>1</sup>, Oleinikov V.A.<sup>2</sup>, Fedotov P.V.<sup>1,3</sup>, Kravchik M.V.<sup>4</sup>, Bezdetnaya L.<sup>5,6</sup>, Loschenov V.B.<sup>1</sup> <sup>1</sup>Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia <sup>2</sup>Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia <sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia <sup>4</sup>Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia <sup>5</sup>Institut de Cancèrologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France <sup>6</sup>Centre de Recherche en Automatique de Nancy, CNRS, Universitè de Lorraine, Nancy, France

# Abstract

Indocyanine green (ICG), when in free form in a liquid, can form stable nanoparticle structures or colloidal solution, while changing its spectroscopic properties. In the work, the aggregation degree and the average size of nanoparticles depending on the concentration of a colloidal solution of indocyanine green (ICG NPs) in the form of J-aggregates were investigated by various methods based on light scattering. The size of nanoparticles is an important parameter from the point of view of clinical application, because the technique of intravenous administration of drugs, in order to avoid microvascular thrombosis and embolism, provides dosage forms with inclusions of individual molecules or their clusters, not exceeding 500 nm diameter. In turn, small nanoparticles less than 30 nm lead to prolonged circulation of the drug in the body with an increased possibility of permeation into cells of healthy tissue. In the course of studies, it was found that an increase in the concentration of ICG NPs in the solution leads to an increase in the average size of spontaneously formed J-aggregates, which, in turn, leads to a decrease in the absorption coefficient in the aggregates. Presumably, this phenomenon, i.e. the established nonlinear dependence of the J-aggregate absorption on its size, can be explained by the formation of absorption centers on the J-aggregate surface in the form of mobile surface molecules. The threshold range of ICG molecule concentration was determined, at which there is a transition from aggregation with an increase in size with a slow addition of ICG J-aggregate molecules in height to a rapid addition in width.

Key words: Mie scattering, dynamic light scattering, indocyanine green, colloidal solution, J-aggregates, scattering indicatrix, aggregation degree.

For citations: Farrakhova D.S., Romanishkin I.D., Yakovlev D.V., Maklygina Yu.S., Oleinikov V.A., Fedotov P.V., Kravchik M.V., Bezdetnaya L., Loschenov V.B. Correlation of spectroscopic and structural properties of indocyanine green J-aggregates, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 4–16. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-4–16.

Contacts: Farrakhova D.S., e-mail: farrakhova.dina@mail.ru

# ВЗАИМОСВЯЗЬ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ СВОЙСТВ Ј-АГРЕГАТОВ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО

Д.С. Фаррахова<sup>1</sup>, И.Д. Романишкин<sup>1</sup>, Д.В. Яковлев<sup>1,2</sup>, Ю.С. Маклыгина<sup>1</sup>,

В.А. Олейников<sup>2</sup>, П.В. Федотов<sup>1,3</sup>, М.В. Кравчик<sup>4</sup>, Л. Бездетная<sup>5,6</sup>, В.Б. Лощенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия <sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Российской академии наук, Москва, Россия <sup>3</sup>Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова, Москва, Россия

<sup>5</sup>Институт рака Лотарингии, Вандевр-ле-Нанси, Франция

<sup>6</sup>Центр автоматических исследований в Нанси, CNRS, Университет Лотарингии, Нанси, Франция

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Резюме

Индоцианин зеленый (ICG), находясь в растворе, способен образовывать стабильные структуры наночастиц или коллоидный раствор, изменяя при этом свои спектроскопические свойства. В работе различными методами, основанными на светорассеянии, были исследованы степень агрегации и средний размер наночастиц в зависимости от концентрации коллоидного раствора наночастиц индоцианина зеленого (ICG NPs) в форме J-arperatoв. Размер наночастиц представляет собой важный параметр с точки зрения клинического применения, так как техника внутривенного введения препаратов, с целью избежания тромбозов микрососудов и эмболии, предусматривает лекарственные формы с включениями, в виде отдельных молекул или их кластеров, не превышающими в диаметре 500 нм. С другой стороны, наночастицы размером менее 30 нм длительно циркулируют в организме и могут проникать в клетки здоровой ткани. В ходе исследований, было установлено, что увеличение концентрации ICG NPs в растворе ведет к увеличению среднего размера спонтанно формируемых J-arperatoв, что в свою очередь ведет к уменьшению коэффициента поглощения в агрегатах. Предположительно, нелинейная зависимость поглощения J-агрегата от его размера, может быть объяснен формированием центров поглощения на поверхности J-агрегата в виде подвижных поверхностных молекул. Был определен пороговый диапазон концентрации молекул ICG, при котором происходит переход от агрегации с увеличением размера с медленным прибавлением молекул J-агрегата ICG в высоту, но с быстрым прибавлением в ширину.

**Ключевые слова:** рассеяние Ми, динамическое рассеяние света, индоцианин зеленый, коллоидный раствор, J-агрегаты, индикатриса рассеяния, степень агрегации.

**Для цитирования:** Фаррахова Д.С., Романишкин И.Д., Яковлев Д.В., Маклыгина Ю.С., Олейников В.А., Федотов П.В., Кравчик М.В., Бездетная Л., Лощенов В.Б. Взаимосвязь спектроскопических и структурных свойств j-агрегатов индоцианина зеленого // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 4–16. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-4–16.

Контакты: Фаррахова Д.С., e-mail: farrakhova.dina@mail.ru

# Introduction

The fluorescent dye ICG is the only drug with an absorption peak in the near infrared range (NIR), approved for clinical application in most countries of the world [1]. The ICG aqueous solution consists of monomers and H-type dimers with two absorption peaks at 780 and 715 nm, respectively (Fig.1a). ICG is able to form J-aggregates under certain temperature conditions, representing a stable colloid with aggregated nanoparticles (ICG NPs) at high concentrations [2-4]. ICG J- aggregates have an absorption and fluorescence peaks in the NIR range (0,75–1,4  $\mu$ m) within the biological transparency window [5], which is promising for fluorescent diagnostics [1, 6]. The formation of J-aggregates occurs due to hydrophobic, non-covalent  $\pi$ - $\pi$  interactions between ICG molecules

[3]. In this case, the dipole moments of the electronic transitions of individual molecules are practically aligned parallel to the line connecting their centers through the «head to tail» arrangement (Fig.1b) [3].

The J-aggregates in the ICG NPs colloidal solution have strong changes in spectroscopic properties, such as a narrow J-band in the absorption spectrum and its sharp shift of about 100 nm into NIR. Also, the fluorescence maximum of J-aggregates in a ICG NPs colloidal solution coincides with their absorption peak and demonstrates a behavior close to resonance, at which point, it has a small Stokes shift and insensitivity to the environment [7]. Our studies of ICG NPs colloidal solution have shown their promise for diagnostics of malignant neoplasms, as they increase the circulation of ICG monomers and



### Рис. 1.

а – спектры поглощения ICG;

- Fig. 1.
- a absorption spectra of ICG;
- b schematic illustration of J-aggregate formation.

b – схематическая иллюстрация образования структур J-агрегатов.

ΟΡИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

H-aggregates from 30 min to 2 days [8, 9]. Moreover, when ICG NPs interact with the environment of plasma proteins after intravenous injection, the nanoparticles demonstrate their stability, which can improve fluorescence diagnostics by increasing the circulation of the ICG monomer in the blood system, which makes it possible to predict the pathways of metastasis [10]. Based on experimental data, the determination of the optical characteristic changes of the ICG NPs colloidal solution in the tumor microenvironment remains relevant. In study [11], it was suggested that the nonlinearity of optical characteristics arises due to a decrease in the specific surface of aggregates. However, no assumption was made about the geometric alignment of the J-aggregate nanostructures and the presence of changes (inflection points) in the graphs of the absorption dependence on the concentration.

# **Materials and methods**

The molecular form of ICG, consisting of a diluted polycrystalline powder Pulsion<sup>®</sup> (Pulsion Medical Systems, Germany), was heated in water to 65°C, and then kept at this temperature for 20 hours to form ICG NPs in accordance with the previously published method [12]. After the formation of J-aggregates, the solution was filtered through syringe filters with 0.40  $\mu$ m diameter pores to remove large aggregates. A sample with 0.25  $\mu$ M concentration was selected to study the spectroscopic properties of the ICG NPs colloidal solution. Polylatex calibration spheres with 110 nm diameter were used as a reference sample.

Fluorescence excitation spectra and fluorescence spectral maps were obtained via the Jobin-Yvon NanoLog-4 system (Horiba, Japan). An InGaAs chargecoupled device with 800-1600 nm operating optical range was used as a detector. A xenon lamp (operating range 300-900 nm) with a dual monochromator and 2 nm spectral resolution was used as an excitation source.

Resonant fluorescence registration experiments of ICG NPs colloidal solution were carried out by excitation of the different wavelengths in the 880-915 nm range via Chameleon Ultra II titanium-sapphire laser (Coherent, USA) with 80 MHz frequency and a 140 fs pulse length. For these studies, an installation with a spectrometer and continuous-wave laser was assembled (Fig. 2).

Laser radiation in the 880-915 nm wavelength range with a 1 nm step, passes through a focon into fiber-optic bundle, then through a vertically oriented linear polarizer onto the sample. The scattered laser radiation from the sample passes at 90° angle through a horizontally oriented linear polarizer and an optical fiber into a spectrometer. The crossed polarizer configuration makes possible to exclude the direct laser radiation. 880/10 nm narrow-band filter was also installed in front of the sample to suppress laser radiation (Fig. 2).

For obtaining the scattering indicatrix of the ICG NPs colloidal solution, an installation was assembled on a rotating platform with a receiving optical fiber and fixed optical bundle for delivering laser radiation (Fig. 3). 920 nm wavelength was chosen as laser radiation, for the reason that ICG NPs has no absorbing properties at the wavelength.



Рис. 2. Схема установки для определения спектроскопических свойств J-агрегатов ICG NPs и калибровочных сфер методом рассеяния света.

Fig. 2. Installation scheme for determination of spectroscopic properties of ICG NPs J-aggregates and calibration spheres by light scattering method.

Оптическое волокно с лазерным излучением Optical fiber from laser Optical fiber to detector

The experimental results were approximated by Henyey–Greenstein function to calculate the anisotropy factor:  $1 - r^2$ 

$$p(\cos\theta) = \frac{1 - g^2}{2(1 + g^2 - 2g * \cos\theta)^{3/2}},$$
 (1)

where p – phase scattering function,  $\theta$  – deflection angle of scattered light, g – anisotropy factor.

In the decomposition of the Henyey–Greenstein function by Legendre polynomials, the anisotropy factor is related to the expansion coefficients through the relation:

$$x_i = (2i+1)g^i, \qquad (2)$$

The elongation of the scattering indicatrix is determined by this parameter.

To study the aggregate size and the aggregation degree of ICG molecules at different concentrations of ICG NPs colloidal solution, a multi-angle dynamic light scattering analyzer Photocor Complex (Photocor, Russia) was used. A He–Ne laser with 632.8 nm wavelength was used as an excitation source. 15° and 145° angles were selected to measure the power of the scattered signal on the samples of ICG NPs colloidal solution (Fig. 4).



Рис. 3. Экспериментальная установка для определения индикатрисы рассеяния излучения, прошедшего через коллоидный раствор ICG NPs и образца, содержащего калибровочные сферы.

Fig. 3. Experimental installation for determining the scattering indicatrix of radiation passed through the colloidal solution of ICG NPs and the sample containing calibration spheres.

The aggregation degree  $\beta_m$  demonstrates the ranking index of ICG molecules in a aggregate and is determined by comparing the scattering efficiency with the calculations of Mie scattering. The aggregation degree can be represented in the forms:

$$\beta_m = N_m / N_{ag}, \qquad (3)$$

where  $N_{\rm m}$  – numerical density of ICG molecules,  $N_{\rm ag}$  – numerical density of J-aggregates, and

$$\beta_m = \frac{f_{ag} S_{ag} N_m}{a_{ag}},\tag{4}$$

where  $f_{ag}$  – the proportionality factor, also called J-aggregate absorption strength,  $S_{ag}$  – absorption cross section of aggregate,  $a_{ag}$  – average size of aggregate.

Differential cross-sections of Mie scattering at different angles of light scattering on the sample were calculated to obtain the values of the aggregation degree of ICG molecules. These values were then used to calculate the average size of aggregates at different concentrations. A detailed description of the experiment

Рис. 4. Схема эксперимента измерения размера частиц методом рассеяния Ми. Fig. 4. Experimental scheme of measuring the particle size by the Mie scattering method.

design and the theoretical derivation of the formulas are presented in work [11].

ICG NPs colloidal solution was examined by scanning electron microscopy (SEM) to study the morphological structure of J-aggregates. Before the study, samples of ICG NPs colloidal solution were frozen at 77 K (by immersion in liquid nitrogen). This method of samples temperature lowering was necessary to avoid aggregates sticking together and/or rearranging self-assembly. The pre-frozen sample was placed on the Peltier table (thermoelectric cooling) and placed in the chamber of the electron microscope EVO LS10 (Zeiss, Germany). The surface of the Peltier table was stabilized at 253 K temperature, the pressure in the chamber was 70 Pa. The Peltier table was heated from 77 K to 253 K in order to ensure the invariance of the component structure of ICG NPs samples. To avoid water screening, the surface of the ICG NPs sample droplets were subjected to preliminary electron beam effects until the structured image appeared. Observations were carried out in low vacuum mode at an 21 kV accelerating voltage and a current on the sample of 30 pA via a backscattered electron detector using a working segment of 13-13.5 mm. 1024×768 px images were recorded with 7.7 nm/px hardware resolution.

# Results

The sample was irradiated with 650, 700, 750 and 800 nm laser radiation to obtain fluorescence spectra for study the spectroscopic properties of ICG NPs colloidal solution with  $0.25 \cdot \mu$ M concentration (Fig. 5a).

During the exposion to a sample of ICG NPs colloidal solution by laser radiation with wavelengths of 750 and

800 nm, an intense fluorescence peak corresponding to ICG NPs J-aggregates was observed. When the sample is excited with 650 and 700 nm wavelengths, in addition to fluorescence of J-aggregates, a small fluorescence peak corresponding to ICG monomers is observed at 815 nm. It was noted that with an increase of laser radiation wavelength, a shift of the fluorescence peak to the short-wavelength region is observed, at the same time the dependence of the fluorescence peak and the wavelength is linear.

Fig. 5b shows the dependence of the fluorescent signal intensity (displayed in color) on the excitation wavelength for ICG NPs colloidal solution. The maximum fluorescence intensity of ICG NPs J-aggregates is observed with laser radiation with wavelengths in the range of 775-800 nm. There is also a fluorescence shift in of ICG NPs J-aggregates to the short-wave region with an increase in the wavelength of laser radiation (for clarification, a vertical dashed line at 900 nm wavelength is drawn).

In the course of the work, the J-aggregates fluorescence signal of ICG NPs colloidal solution under resonant excitation was also studied. A sample with a ICG NPs colloidal solution with a 0.25  $\mu$ M concentration was irradiated with different wavelengths in 880-915 nm range. Polylatex calibration spheres with 110 nm diameter were used as a reference sample to obtain the instrument response function of the assembled system and assess polarizer system imperfections. The spectra of scattered laser radiation on samples of ICG NPs colloidal solution and calibration spheres in 880-915 nm wavelength range with 1 nm adjustment tuning step were obtained (Fig.6). The dependences of the intensity maxima of radiation



### Рис. 5.

- а спектры флуоресценции J-агрегатов коллоидного раствора ICG NPs при возбуждении на 650, 700, 750 и 800 нм;
   b спектральная карта флуоресценции нормированных интенсивностей испускания флуоресценции при различных длинах волн.
   Fig. 5.
- a fluorescence spectra of J-aggregates of ICG NPs colloidal solution at 650, 700, 750 and 800 nm excitation;
- b spectral map of normalized fluorescence emission intensities at different wavelengths.

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ** 

scattered on samples of ICG NPs colloidal solution and calibration spheres were obtained for visual observation of changes in the intensity of scattered laser radiation (Fig.7a).

The decrease of the laser light scattered by the sample is observed with an increase of the laser radiation wavelength (Fig. 7a). The intensity maxima ratio of the scattered laser radiation from ICG NPs sample to a calibration sphere sample was obtained for evaluation of the spectroscopic properties of the ICG NPs colloidal solution (Fig. 7b). This dependence demonstrates the ability of ICG NPs colloidal solution to absorb in 893-896 nm range. Fig. 8 shows the ratio of the intensity maxima values of the scattered laser signal on ICG NPs colloidal solution to the calibration sphere sample, which shows the absorption caused by J-aggregates. To confirm this effect, absorption spectra were obtained via a two-



Рис. 6. Спектры рассеянного лазерного излучения, прошедшего через образец под 90°: а – ICG NPs; b – калибровочные сферы

Fig.6. Spectra of scattered laser radiation transmitted through the sample at 90°:

a – ICG NPs; b – calibration spheres



### Рис. 7.

а – максимумы интенсивностей рассеянного излучения, прошедшего через образцы ICG NPs и калибровочные сферы в зависимости от длины волны лазерного излучения;

b – отношение максимумов интенсивностей рассеянного лазерного излучения, прошедшего через образец ICG NPs к калибровочным сферам.

### Fig. 7.

a - intensity maxima of the radiation scattered by ICG NPs and calibration spheres depending on the laser radiation wavelength;

b – the ratio of the intensity maxima of the laser radiation scattered by ICG NPs sample to the calibration sphere sample.

beam spectrophotometer and a spectrometer when light passes through the sample to the lumen from a broadband source through ICG NPs colloidal solution and calibration spheres at 180° angle (Fig. 8).

According to the data obtained by two different methods, the J-aggregate maximum absorption of the ICG NPs colloidal solution is observed at 893 nm wavelength (Fig. 8).

To suppress the intensity of the laser radiation signal, a 880/10 nm cleaning narrowband filter was installed in front of the sample. Also, the spectra of the laser signal scattered on the samples were obtained with the configuration of the installation at 90° angle (Fig. 9).

Fig. 10a shows that a decrease in the maximum intensities of the scattered laser signal occurs with an increase in the wavelength of the laser radiation, while after 892 nm a low signal of scattered radiation is observed, which indicates the absorption of the laser signal by a narrow-band filter. The ratio of the intensity maxima of the scattered laser signal in Fig. 10b shows a decrease in the dependence values due to the absorption of J-aggregates of the ICG NPs colloidal solution and subsequent absorption by a narrowband filter of 880/10 nm.

The absorption spectra of J-aggregates when heating ICG NPs colloidal solution to a temperature of 65°C were used to plot a graph on a double logarithmic scale in order to estimate the aggregate number of nanoparticles [12]. From this dependence, based on the law of mass action:

$$K = \frac{C_{agg}}{C_m^n} \tag{5}$$

$$C_0 = C_m + nC_{agg} \tag{6}$$

$$C_0 - C_m = nC_{agg} = nKC_m^n \tag{7}$$

$$\lg nC_{agg} = \lg nK + n \lg C_m \tag{8}$$

where n – the monomer number forming the aggregate, K – proportionality coefficient,  $C_o$  – total concentration of fluorescent dye,  $C_m$  – concentration of monomer ICG,  $C_{agg}$  – J-aggregate concentration. According to these equations, an aggregate number of ICG molecules was obtained equal to 4, which demonstrate spectroscopic properties corresponding to ICG NPs J-aggregates (Fig. 11). This result is confirmed by studies of the concentration dependences of the spectroscopic effect in work [13], assuming thermodynamic equilibrium between two ICG states: a monomer solution and J-aggregates. The aggregate number of molecules for H-aggregates of ICG is 2.

For obtaining a scattering indicatrix of light transmitted through samples of ICG NPs colloidal solution and calibration spheres, the installation shown in Fig. 3 was assembled with 920 nm wavelength. The data of the angular dependence of light scattering characterize the scattering properties of the object by their appearance, which allows comparing the shape and size of J-aggregates of ICG NPs colloidal solution with calibration spheres. Polar diagrams of the intensity dependence of scattered laser light on the rotation angle of the receiving fiber were obtained (Fig. 12).

The obtained data of polar diagrams of the light scattering indicatrix transmitted through a colloidal solution and calibration spheres are shown in Fig. 12, and demonstrate the change in the intensity of scattered light from the scattering angle. The scattering indicatrix of the light transmitted through the calibration spheres



Рис. 8. Отношение спектров пропускания света через коллоидный раствор ICG NPs и через калибровочные сферы, полученных при помощи широкополосного источника света и волоконного спектрометра (синяя линия), спектр поглощения коллоидного раствора ICG NPs, полученный при помощи двухлучевого спектрофотометра (красная линия).

Fig. 8. The ratio of the light transmission spectra through the ICG NPs colloidal solution and the calibration spheres obtained via a broadband light source and a fiber spectrometer (blue line), the absorption spectrum of the ICG NPs colloidal solution obtained via a twobeam spectrophotometer (red line).

EIV

have a more elongated shape, which shows a cosine close to the one unit of the scattering angle compared to the ICG NPs colloidal solution. The calculated value of

the g-factor according to the Henyey-Greenstein formula with 920 nm wavelength for the ICG NPs colloidal solution was 0.76, while for calibration spheres it was 0.86.



Рис. 9. Полученные спектры лазерного излучения, рассеянного на образцах под углом 90° с узкополосным фильтром 880/10 нм:

a - ICG NPs;

b – калибровочные сферы.

Fig. 9. The obtained spectra of laser radiation scattered on samples at 90° angle with 880/10 nm narrow-band filter:

a – ICG NPs;

b - calibration spheres.



### Рис. 10.

 а – максимумы интенсивностей рассеянного лазерного излучения на образцах ICG NPs и на калибровочных сферах в зависимости от длины волны лазерного излучения;

b – отношение максимумов интенсивностей рассеянного лазерного излучения на образце ICG NPs и на калибровочных сферах. Fig. 10.

a – intensity maxima of scattered laser radiation on samples of ICG NPs and the calibration spheres depending on the laser radiation wavelength;

b - the intensity maxim ratio of scattered laser radiation on the sample of ICG NPs and the calibration spheres.

Farrakhova D.S., Romanishkin I.D., Yakovlev D.V., Maklygina Yu.S., Oleinikov V.A., Fedotov P.V., Kravchik M.V., Bezdetnaya L., Loschenov V.B. Correlation of spectroscopic and structural properties of indocyanine green J-aggregates



ENF





Рис. 12. Индикатрисы рассеяния света образцами: а – коллоидный раствор ICG NPs; b – калибровочные сферы. Fig. 12. The scattering indicatrix of the by the samples: a – ICG NPs colloidal solution; b – calibration spheres. For estimation the average size and aggregation degree of the J-aggregates of ICG NPs colloidal solution at different concentrations, the scattered light intensities on nanoparticles at 15° and 145° angles were measured by the Mie scattering method. On the basis of these data, the differential cross-sections of the Mie scattering are calculated as presented in study [11]. The experimentally obtained differential cross-sections of Mie scattering at  $\theta = 15^\circ$  and  $\theta = 145^\circ$  allowed us to determine the average aggregation degree and the average size of the J-aggregates of ICG NPs colloidal solution, respectively (Fig. 13a).

The aggregation degree of nanoparticles increases from  $1.25 \times 10^9$  for  $2 \cdot \mu$ M to  $2.38 \times 10^9$  for 0.5 mM concentration of ICG NPs colloidal solution. Absorption spectra of ICG NPs colloidal solution were obtained from which the absorption coefficient of J-aggregates was calculated. Fig. 10b shows how the absorption coefficient of J-aggregates decreases with increasing concentrations, while the average size of J-aggregates increases, which varies from 144 nm for  $2 \cdot \mu$ M to 175 nm for 0.5 mM concentration of ICG NPs colloidal solution. Presumably, until 75  $\mu$ M, ICG NPs J-aggregates grow vertically by adding ICG molecules

above and below by non–covalent  $\pi$ - $\pi$  stacking, while after 75  $\mu$ M, they increase in width by growing sideways and/or forming other ICG NPs J-aggregates.

Images of J-aggregates of ICG NPs colloidal solution were obtained by SEM method to study the morphological structure (Fig. 14).

Microscopic images show the position of ICG NPs J-aggregates in the form of large sheet-like conglomerates and in the form of flakes consisting of granular material, and with a wide size distribution. The J-aggregates of the ICG NPs colloidal solution are a tightly packed network of long rod-shaped conglomerates in the obtained images. Based on the obtained images, it is impossible to determine individual J-aggregates from beginning to end and the intersection points between individual aggregates, at the same time the J-aggregates are slightly curved. The formation of a network is the cause of the strong viscoelasticity observed in solutions. According to the obtained images, ICG NPs J-aggregates with 5·µM concentration are about 100-110 nm wide of the sheetlike aggregate and, presumably, more than 1 µm in length (Fig. 14a). With the concentration increase of the ICG



ΟΡИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



Рис. 14. SEM изображения J-агрегатов ICG NPs с концентрациями: a – 5  $\mu$ M; b – 0.1 мM; c – 0.5 мM. Fig. 14. SEM images of ICG NPs J-aggregates with concentrations: a – 5  $\mu$ M; b – 0.1 mM; c – 0.5 mM.

NPs colloidal solution to 0.1 mM, the dimensions of the aggregates increase to  $120 \pm 5$  nm in width and  $1050 \pm 15$  nm in length (Fig. 14b). For higher concentrations than 0.5 mM, J-aggregates are large particles with a width up to 500 nm and a length up to 1  $\mu$ m (Fig. 14c).

# Discussion

In this work, the spectroscopic properties of ICG NPs colloidal solution, which mainly consists of J-aggregates were considered. A shift of the fluorescence maximum of ICG NPs J-aggregates to the short-wavelength range is noted with an increase in the wavelength of laser radiation. The spectral map of fluorescence upon excitation with different wavelengths of laser radiation demonstrates the broadening of the emission spectrum of ICG NPs J-aggregates with increasing fluorescence intensity.

During the study of scattered laser radiation on ICG NPs colloidal solution passing through crossed linear polarizers, a laser radiation signal was observed. The resonant fluorescence of ICG NPs colloidal solution turned out to be less intense compared to the scattered laser radiation, and the quality of the polarizer and the analyzer system did not allow to register a fluorescent signal.

Spectroscopic methods were used to obtain the minimum number of ICG molecules lined up in the brickwork of the ICG NPs J-aggregate, equal to 4, for the bathochromic shift of the optical properties of ICG NPs colloidal solution. When exposed to electromagnetic radiation, the upper and lower molecules rise on one side, breaking the bonds of interaction between the molecules (Fig. 15). The proposed configuration of molecules in the ICG NPs J-aggregate is potentially consistent with the data obtained from the law of mass action (Eq. 5-8).

Scattered laser radiation was recorded on a J-aggregates sample of ICG NPs colloidal solution by transverse scanning with a receiving fiber at different scattering angles to study the scattering indicatrix. It was noted that the efficiency of the scattered laser

signal increases with decreasing scattering angle. The scattering indicatrix of light passing through the ICG NPs colloidal solution has an elongated forward shape, which is confirmed by the anisotropy g-factor calculated using the Henyey-Greenstein formula, equal to 0.76.

The aggregation degree and the average size of J-aggregates were investigated with increasing concentration of ICG NPs colloidal solution. The scattered signal at an 15° angle provided information on the average aggregation degree of the nanoparticles, while the scattered signal at an 145° angle provided information of the J-aggregates average size. A polydisperse size distribution of aggregates was noted, with increasing concentration increasing the J-aggregate size of ICG NPs and their aggregation degree, while the absorption coefficient decreases, which is consistent with theoretical studies [15]. The decrease in the absorption coefficient of J-aggregates is caused by a decrease in the total specific surface of molecules with an increase in their size [16, 17]. ICG monomers are added mainly from above and below the J-aggregate and slowly across up to a critical colloidal solution concentration of 75 µM. After that, J-aggregates begin to slowly build monomers in height and contribute to the addition of ICG molecules on the sides and/or form new J-aggregates.

In SEM images, ICG NPs J-aggregates are densely packed molecules with a sheet-like morphology, which is consistent with the brickwork packing model of ICG molecules proposed by Kuhn et al [18]. At the same time, with an increase in the concentration of the ICG NPs colloidal solution, a change in the structural morphology of the J-aggregate occurs, which is demonstrated by the addition of ICG monomers to the surface of the aggregates.

Based on the obtained data, a new model of the structural arrangement of molecules in the ICG J-aggregate under the action of laser radiation was proposed. The angle between the transition dipoles and the molecular axis of the aggregate determines whether the transition



Рис. 15. Схематическое изображение активации молекул в J-агрегате ICG NPs при воздействии лазерного излучения. Fig. 15. Schematic representation of the activation of molecules in the ICG NPs J-aggregate under the laser radiation.



**Рис. 16.** Структурное расположение молекул в J-arperate ICG NPs при воздействии лазерного излучения.

Fig. 16. Structural arrangement of molecules in the ICG NPs J-aggregate under the laser radiation.

to lower or higher levels of the excited state is allowed. In J- and H-type ICG aggregates, the excited state splits into two nondegenerate states. The low energy state is formed in the J-type ICG, which corresponds to codirectionally oriented transition dipole moments, while the high state contains transition dipoles with opposite orientations. In J-aggregates, only transitions to the lower level of the split excited state, which corresponds to the bathochromic spectral shift, are possible. J-aggregates of ICG NPs colloidal solution are arranged in monomolecular layers of molecules, the long axes of which lie parallel to the plane of the layer (Fig. 16). The shift of the absorption peak to the long wavelength region of the J-aggregate is due to the large lateral shift along the long molecular axis between adjacent ICG monomers. The dipole moments of the electronic transitions of individual molecules in the aggregate are aligned parallel to the line connecting their centers through the head-tail arrangement of the monomers. When exposed to electromagnetic radiation in this configuration, interactions occur with molecules located on the surface of the J-aggregate, which rise, breaking one interaction bond with the molecules of the aggregate with a greatly increased dipole moment (Fig. 16).

Resonant excitation occurs on the surface molecules of the J-aggregate. The narrow fluorescence spectrum is justified by the simultaneous uplift of molecules on the surface of the aggregate. As the concentration increases, a quasi-two-dimensional superstructure of ICG monomers occurs on the surface of the J-aggregate. The decrease in the absorption coefficient with increasing concentration is characterized by an increase in the probability of molecules transition to an excited state due to an increase in the number of molecules that make up ICG NPs J-aggregate. At the same time, J-aggregates are characterized by a wide size distribution, which varies from small oligomer particles to sheet-like aggregates hundreds of nanometers long.

# Conclusion

This paper presents the optical characteristics of ICG NPs colloidal solution, mainly consisting of J-aggregates. The obtained scattering indicatrix and anisotropy factor give an idea of the size of the ICG aggregate shape. According to the obtained characteristics by Mie scattering methods, a change in spectral characteristics was noted with an increase in the concentration of ICG NPs colloidal solution. The aggregation degree and the average size of the J-aggregates of ICG NPs colloidal solution increases with increasing concentration, while the absorption coefficient decreases, which is associated with a decrease in the specific surface area with an increase in the size of the J-aggregates. The SEM study showed a sheet-like morphology of J-aggregates with subsequent attachment of ICG monomers to the surface of the aggregate with increasing concentration. Based on the obtained data, a behavior model of ICG monomers that are part of the J-aggregate was formulated. The upper and lower molecules located on the domain are able to move from para-position to ortho-position, demonstrating fluorescent properties with a greatly increased oscillator strength, which is associated with an increase in the radiation velocity. The use of ICG NPs colloidal solution in clinical practice will improve the efficiency of fluorescent diagnostics of tumor tissue, the boundaries of its growth and the pathways of metastasis.

# Acknowledgment

The reported study was funded by RFBR according to the research project No. 21-52-15025 and partly by IEA (International Emerging Action) CNRS grant 00534.

# ЛИТЕРАТУРА

- Shakiba M., Ng K.K., Huynh E., Chan H., Charron D.M., Chen J., Muhanna N., Foster F.S., Wilson B.C. and Zheng G. Stable J-aggregation enabled dual photoacoustic and fluorescence nanoparticles for intraoperative cancer imaging // Nanoscale. – 2016. – 8. – P.12618-12625. https://doi.org/10.1039/C5NR08165C
- Zweck J. and Penzkofer A. Microstructure of indocyanine green J-aggregates in aqueous solution // Chemical Physics. – 2001. – 269. P399-409. https://doi.org/10.1016/S0301-0104(01)00368-8
- Bricks J.L., Slominskii Y.L., Panas I.D. and Demchenko A.P. Fluorescent J-aggregates of cyanine dyes: basic research and applications review // Methods and applications in fluorescence. – 2017. – 6, P.012001.
- Obara Y., Saitoh K., Oda M. and Tani T. Room-temperature fluorescence lifetime of pseudoisocyanine (PIC) J excitons with various aggregate morphologies in relation to microcavity polariton formation // International Journal of Molecular Sciences. -2012. – 13. P.5851-5865. https://doi.org/10.3390/ijms13055851
- Hill T.K., Abdulahad A., Kelkar S.S., Marini F.C., Long T.E., Provenzale J.M. and Mohs A.M. Indocyanine green-loaded nanoparticles for image-guided tumor surgery // Bioconjugate chemistry. – 2015. – 26. P.294-303. https://doi.org/10.1021/bc5005679
- Wittmann M., Rotermund F., Weigand R. and Penzkofer A. Saturable absorption and absorption recovery of indocyanine green J-aggregates in water // Applied Physics B: Lasers & Optics. – 1998. – 66.
- Würthner F., Kaiser T.E. and Saha-Möller C.R. J-aggregates: from serendipitous discovery to supramolecular engineering of functional dye materials // Angew. Chem., Int. Ed. – 2011. -50. P.3376– 410. https://doi.org/10.1002/anie.201002307
- Farrakhova D., Maklygina Y., Romanishkin I., Yakovlev D., Plyutinskaya A., Bezdetnaya L. and Loschenov V. Fluorescence imaging analysis of distribution of indocyanine green in molecular and nanoform in tumor model // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2022. – 37. P.102636. https://doi.org/10.1016/j. pdpdt.2021.102636
- Farrakhova D., Romanishkin I., Maklygina Y., Bezdetnaya L. and Loschenov V. Analysis of Fluorescence Decay Kinetics of Indocyanine Green Monomers and Aggregates in Brain Tumor Model In Vivo // Nanomaterials. – 2021. – 11, P.3185. https://doi. org/10.3390/nano11123185
- Farrakhova D.S., Romanishkin I.D., Yakovlev D.V., Maklygina Yu.S., Savelieva T.A., Bezdetnaya L., Loschenov V.B. The spectroscopic study of indocyanine green J-aggregate stability in human blood and plasma // Physics of Wave Phenomena. – 2022. – 30. P.86-90. https://doi.org/10.3103/S1541308X22020029
- 11. Weigand R., Rotermund F. and Penzkofer A. Degree of aggregation of indocyanine green in aqueous solutions determined by Mie scattering // Chemical physics. – 1997. – 220. 373-P.384. https://doi.org/10.1016/S0301-0104(97)00150-X
- Liu R., Tang J., Xu Y., Zhou Y., Dai Z. Nano-sized indocyanine green J-aggregate as a one-component theranostic agent // Nanotheranostics. – 2017. – 1. P.430. https://doi.org/10.7150/ntno.19935
- Wang J., Pang X., Tan X., Song Y., Liu L., You Q., Sun Q., Tan F., Li N. A triple-synergistic strategy for combinational photo/radiotherapy and multi-modality imaging based on hyaluronic acid-hybridized polyaniline-coated WS2 nanodots // Nanoscale. – 2017. – 9. P.5551-5564. https://doi.org/10.1039/C6NR09219E
- 14. Berlepsch H.V. and Böttcher C. Cryo-transmission electron microscopy reveals mesoscopic H-and J-aggregates of near infrared cyanine dyes // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2010. -214. P.16-21. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2010.05.025
- Weigand R., Rotermund F. and Penzkofer A. Aggregation dependent absorption reduction of indocyanine green // The Journal of Physical Chemistry A. – 1997. – 101. P.7729-7734. https://doi. org/10.1021/jp9700894
- Gregg S.D. and Sing K.S.W. Adsorption, Surface Area and Porosity // Journal of The electrochemical society. – 1967. – 114. P.279Ca.
- Lowell S. and Shields J. E. Powder surface area and porosity // Springer Science & Business Media. – 1991. – 2.
- Czikkely V., Försterling H.D. and Kuhn H. Light absorption and structure of aggregates of dye molecules // Chem. Phys. Lett. – 1970. – 6. P.11–14. https://doi.org/10.1016/0009-2614(70)80062-8

# REFERENCES

- Shakiba M., Ng K.K., Huynh E., Chan H., Charron D.M., Chen J., Muhanna N., Foster F.S., Wilson B.C. and Zheng G. Stable J-aggregation enabled dual photoacoustic and fluorescence nanoparticles for intraoperative cancer imaging // Nanoscale. – 2016. – 8. – P.12618-12625. https://doi.org/10.1039/C5NR08165C
- Zweck J. and Penzkofer A. Microstructure of indocyanine green J-aggregates in aqueous solution // Chemical Physics. – 20010. – 269. P.399-409. https://doi.org/10.1016/S0301-0104(01)00368-8
- Bricks J.L., Slominskii Y.L., Panas I.D. and Demchenko A.P. Fluorescent J-aggregates of cyanine dyes: basic research and applications review // Methods and applications in fluorescence. – 2017. – 6, P.012001.
- Obara Y., Saitoh K., Oda M. and Tani T. Room-temperature fluorescence lifetime of pseudoisocyanine (PIC) J excitons with various aggregate morphologies in relation to microcavity polariton formation // International Journal of Molecular Sciences. -2012. – 13. P.5851-5865. https://doi.org/10.3390/ijms13055851
- Hill T.K., Abdulahad A., Kelkar S.S., Marini F.C., Long T.E., Provenzale J.M. and Mohs A.M. Indocyanine green-loaded nanoparticles for image-guided tumor surgery // Bioconjugate chemistry. – 2015. – 26. P.294-303. https://doi.org/10.1021/bc5005679
- Wittmann M., Rotermund F., Weigand R. and Penzkofer A. Saturable absorption and absorption recovery of indocyanine green J-aggregates in water // Applied Physics B: Lasers & Optics. – 1998. – 66.
- Würthner F., Kaiser T.E. and Saha-Möller C.R. J-aggregates: from serendipitous discovery to supramolecular engineering of functional dye materials // Angew. Chem., Int. Ed. – 2011. -50. P.3376– 410. https://doi.org/10.1002/anie.201002307
- Farrakhova D., Maklygina Y., Romanishkin I., Yakovlev D., Plyutinskaya A., Bezdetnaya L. and Loschenov V. Fluorescence imaging analysis of distribution of indocyanine green in molecular and nanoform in tumor model // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2022. – 37. P.102636. https://doi.org/10.1016/j. pdpdt.2021.102636
- Farrakhova D., Romanishkin I., Maklygina Y., Bezdetnaya L. and Loschenov V. Analysis of Fluorescence Decay Kinetics of Indocyanine Green Monomers and Aggregates in Brain Tumor Model In Vivo // Nanomaterials. – 2021. – 11, P.3185. https://doi. org/10.3390/nano11123185
- Farrakhova D.S., Romanishkin I.D., Yakovlev D.V., Maklygina Yu.S., Savelieva T.A., Bezdetnaya L., Loschenov V.B. The spectroscopic study of indocyanine green J-aggregate stability in human blood and plasma // Physics of Wave Phenomena. – 2022. – 30. P.86-90. https://doi.org/10.3103/S1541308X22020029
- 11. Weigand R., Rotermund F. and Penzkofer A. Degree of aggregation of indocyanine green in aqueous solutions determined by Mie scattering // Chemical physics. – 1997. – 220. 373-P.384. https://doi.org/10.1016/S0301-0104(97)00150-X
- Liu R., Tang J., Xu Y., Zhou Y., Dai Z. Nano-sized indocyanine green J-aggregate as a one-component theranostic agent // Nanotheranostics. – 2017. – 1. P.430. https://doi.org/10.7150/ntno.19935
- Wang J., Pang X., Tan X., Song Y., Liu L., You Q., Sun Q., Tan F., Li N. A triple-synergistic strategy for combinational photo/radiotherapy and multi-modality imaging based on hyaluronic acid-hybridized polyaniline-coated WS2 nanodots // Nanoscale. – 2017. – 9. P.5551-5564. https://doi.org/10.1039/C6NR09219E
- 14. Berlepsch H.V. and Böttcher C. Cryo-transmission electron microscopy reveals mesoscopic H-and J-aggregates of near infrared cyanine dyes // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2010. -214. P.16-21. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2010.05.025
- Weigand R., Rotermund F. and Penzkofer A. Aggregation dependent absorption reduction of indocyanine green // The Journal of Physical Chemistry A. – 1997. – 101. P.7729-7734. https://doi. org/10.1021/jp9700894
- 16. Gregg S.D. and Sing K.S.W. Adsorption, Surface Area and Porosity // Journal of The electrochemical society. – 1967. – 114. P.279Ca.
- Lowell S. and Shields J. E. Powder surface area and porosity // Springer Science & Business Media. – 1991. – 2.
- Czikkely V., Försterling H.D. and Kuhn H. Light absorption and structure of aggregates of dye molecules // Chem. Phys. Lett. – 1970. – 6. P.11–14. https://doi.org/10.1016/0009-2614(70)80062-8

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ СЛАБОПИГМЕНТНЫХ ФОРМ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

**Е.П. Жиляева, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, С.А. Красный, Д.А. Церковский, И.Ю. Жерко** Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, п. Лесной, Республика Беларусь

# Резюме

Лечение слабопигментных опухолей малых размеров может проводиться с применением фотодинамической терапии (ФДТ). Материалом для анализа послужили полученные из Белорусского канцер-регистра данные медицинской документации 112 пациентов с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (Сб9.3 по МКБ-10) за период 2013–2021 гг. Оценку размеров и уровня кровотока в опухолях осуществляли с использованием УЗИ аппарата с приставкой допплер. ФДТ проводили с использованием полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (Lemt, Республика Беларусь,  $\lambda$ =661 нм) с диаметром светового пятна от 1 до 3 мм в течение 60 с на одно поле со световой дозой 50 Дж/см<sup>2</sup>. Воздействию подвергали всю поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей. Пигментацию опухоли оценивали визуально. Для оценки результата лечения общая группа пациентов была разделена на три подгруппы по толщине и базальному диаметром тухоли. I группа включала 40 (35,7%) пациентов со средним значением толщины опухоли 1,4±0,2 мм и базальным диаметром 5,8±1,5 мм; II группа – 51 (45,5%) пациента со средним значением толщины опухоли 2,3±0,4 мм и базальным диаметром 9,8±1,4 мм. После ФДТ в общей группе у 29 (25,9%) пациентов зарегистрирована полная резорбция опухоли 3,8±0,4 мм и базальным диаметром 9,8±1,4 мм. После ФДТ в общей группе у 29 (25,9%) пациентов. Продолженный рост и рецидив установления у 34 пациентов: 25 (22,3%) и 9 (8,0%) соответственно, из них у 29 (85,3%) после лечения сохранено глазное яблоко. Произведено 5 (4,5%) энуклеаций Скорректированная одногодичная кумулятивная выживаемость составила 100%, 3-летняя – 95,8±2,4%, 5-летняя – 93,7±3,1%.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, слабопигментная опухоль, фотодинамическая терапия, лазерная транспупиллярная термотерапия, брахитерапия, рецидив, продолженный рост.

Для цитирования: Жиляева Е.П., Науменко Л.В., Красный С.А., Демешко П.Д. Церковский Д.А. Жерко И.Ю. Фотодинамическая терапия первичных и рецидивных форм слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 17–23. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-17-23.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

# PHOTODYNAMIC THERAPY OF PRIMARY AND RECURRENT FORMS OF WEAKLY PIGMENT CHOROIDAL MELANOMA

# Zhyliayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

# Abstract

Treatment of poorly-pigmented tumors of small sizes can be carried out using photodynamic therapy (PDT). The material for the analysis was data on 112 patients. We used data from the Belarusian Cancer Registry, medical records of patients with clinically diagnosed choroid melanoma (C69.3 according to ICD-10) for the period 2013–2021. The size and level of blood flow in the tumors were assessed using an ultrasound machine with a doppler attachment. PDT was carried out using a «UPL PDT» semiconductor laser (Lemt, Republic of Belarus,  $\lambda$ =661 nm) with a light spot diameter of 1 to 3 mm for 60 s per field with a light dose of 50 J/cm<sup>2</sup>. The entire surface of the tumor was exposed to the action, with the fields "tiled", from the periphery to the top of the tumor, with overlapping fields. Tumor pigmentation was assessed visually. To evaluate the treatment outcome, the general group of patients was divided into three subgroups according to thickness and basal diameter. Group I - 40 (35.7%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, with an average tumor thickness of 1.4±0.2 mm, basal diameter - 5.8±1.5 mm. II - 51 (45.5%) patients, mess was 3.8±0.4 mm, the basal diameter was 9.8±1.4 mm. After PDT in the general group (n=112), 29 (25.9%) patients had complete tumor resorption, and 83 (74.1%) patients had stabilization. The eyeball was saved in 107 (95.5%) patients. Continued growth and relapse were recorded in 34 patients: 25 (22.3%) and 9 (8.0%), respectively. In 29 (85.3%) patients, the eyeball was preserved after treatment of relapse and continue

Key words: choroid melanoma, poorly pigmented tumor, photodynamic therapy, laser transpupillar thermotherapy, brachytherapy, recurrence. For citation: Zhyliayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu. Photodynamic therapy of primary and recurrent forms of weakly pigment choroidal melanoma, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 17–23. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-17-23.

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

# Введение

Меланома сосудистой оболочки глаза (меланома хориоидеи, МХ) – это опухоль, развивающаяся из клона клеток второй пигментной системы (нервный гребень) и обладающая злокачественным потенциалом. Средний возраст заболевших составляет 64,0±10,0 лет [1]. В Республике Беларусь в последние годы пик заболеваемости сместился на более старшие возрастные группы [2]. Практически половина пациентов, которые обращаются за помощью, имеют опухоли больших размеров и не могут быть подвергнуты органосохраняющему лечению. Предпочтение при опухолях малых размеров следует отдавать малоинвазивным методам с сохранением функций глазного яблока. С хорошими результатами проходят лечение пациенты с использованием лазерных методик: лазерной транспупиллярной термотерапии (TTT), фотодинамической терапии (ФДТ). В последние годы метод ФДТ активно развивается [3] и хорошо себя зарекомендовал в лечении МХ и других злокачественных поражений оболочек глаза, в том числе остеом и метастатических поражений [4]. ФДТ, по данным некоторых авторов, может быть использована перед проведением биопсии как способ, снижающий риск кровотечения из опухоли во время выполнения инвазивного вмешательства [5]. ФДТ по сравнению с лучевой терапией дает обнадеживающие результаты в лечении тяжелой онкопатологии оболочек глаза, связанной с остротой зрения [4, 6-8]. МХ развивается из меланоцитов и относится к одному из устойчивых новообразований ко всем известным методам лечения. Исследования, которые проводятся во всем мире, показывают обнадеживающие результаты использования ФДТ при МХ [9].

### Материалы и методы

Для исследования использованы данные Белорусского канцер-регистра и историй болезней пациентов с клинически установленным диагнозом МХ (С 69.3 по МКБ-10) за период 2013–2021 гг.

В исследование включены 112 пациентов, из них 37 (33,0%) мужчин и 75 (67,0%) женщин, со слабопигментными МХ. Пигментацию опухоли оценивали визуально. Все пациенты были подвергнуты ФДТ. Минимальный возраст составил 22 года, максимальный – 85 лет, медиана – 64,5±9,0 лет. Средние значения толщины опухоли составили 2,3±0,7 мм, базального диаметра – 7,4±1,9 мм. У 84 (75,0%) пациентов диагностирована опухоль с распространенностью сT1N0M0, у 28 (25,0%) – сT2N0M0. Один курс ФДТ проведен 80 (71,4%) пациентам, 2 курса – 21 (18,8%), 3 курса – 10 (8,9%) и 1 (0,9%) пациенту проведено 4 курса ФДТ. С единственной диагностированной МХ было 93 (83,0%) пациента. Синхронные и метахронные опухоли был зарегистрирован у 19 (17,0%) пациентов.

Для детальной оценки результата проведенного лечения пациенты были разделены на три группы в зависимости по толщины и базального диаметра опухоли.

В группу I вошли 40 (35,7%) пациентов, в том числе 12 (30,0%) мужчин и 28 (70,0%) женщин. Минимальный возраст составил 22 года, максимальный – 81 лет, медиана – 65,5 $\pm$ 8,1 лет. У 38 (95,0%) пациентов установлена распространенность опухоли сТ1N0М0, у 2 (5,0%) – сТ2N0М0. Минимальная толщина опухоли составляла 0,8 мм, максимальная – 1,7 мм, среднее значение – 1,4 $\pm$ 0,2 мм. Минимальный базальный диаметр опухоли составил 1,2 мм, максимальный – 10,3 мм, среднее значение – 5,8 $\pm$ 1,5 мм. Один курс ФДТ проведен 34 (85,0%) пациентам, 2 курса – 5 (12,5%), 3 курса – 1 (2,5%). Синхронный и метахронный рак был зарегистрирован у 5 (12,5%) пациентов.

Группа II включала 51 (45,5%) пациента, из них 16 (31,4%) мужчин и 35 (68,6%) женщин. Минимальный возраст составил 30 лет, максимальный – 85 лет, медиана – 62,5±9,0 лет. У 42 (82,4%) пациентов диагностирована опухоль сТ1N0M0, у 9 (17,6%) – сТ2N0M0. Минимальная толщина опухоли соответствовала 1,8 мм, максимальная – 3,0 мм, среднее значение – 2,3±0,3 мм; минимальный размер базального диаметра опухоли составил 3,0 мм, максимальный – 11,9 мм, среднее значение – 7,9±1,5 мм. Синхронный и метахронный рак установлен у 7 (13,7%) больных. Один курс ФДТ проведен 31 (60,8%) пациенту, 2 курса – 13 (25,5%), 3 курса – 6 (11,8%), 4 курса – 1 (1,9%).

В группу III вошли 21 (18,8%) пациент. Мужчин – 9 (42,9%), женщин – 12 (57,1%). Минимальный возраст составил 31, максимальный – 83, медиана – 63,0±9,1 лет. У 4 (19,0%) пациентов диагностирована опухоль сТ1NOM0, у 17 (81,0%) – сТ2NOM0. Минимальная толщина опухоли соответствовала 3,1 мм, мак-

ENE

симальная – 5,2 мм, среднее значение – 3,8±0,4 мм; минимальный размер базального диаметра опухоли составил 7,0 мм, максимальный – 13,5 мм, среднее значение – 9,8±1,4 мм. Один курс ФДТ проведен 15 (71,4%) пациентам, 2 курса – 3 (14,3%), 3 курса – 3 (14,3%). Синхронный и метахронный рак установлен у 7 (33,3%).

Размеры и уровень кровотока в опухолях оценивали с использованием УЗИ с приставкой допплер. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), который вводили внутривенно в течение 30 мин в дозе 2,0–2,5 мг/кг массы тела пациента в условиях затемненного помещения за 3 ч до ФДТ. Использовали полупроводниковый лазер «УПЛ ФДТ» (Lemt, Республика Беларусь, λ=661 нм) с диаметром светового пятна от 1 до 3 мм в течение 60 с на одно поле со световой дозой 50 Дж/см<sup>2</sup>. Воздействию подвергали всю поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей.

Локализация МХ на глазном дне представлена в табл. 1.

Непосредственный результат лечения оценивали согласно рекомендации ВОЗ при солидных опухолях. Полная резорбция опухоли характеризовалась формированием полноценного очага атрофии в зоне бывшего залегания опухоли, однако допускалось возможное распыление или незначительное скопление пигмента. Критериями стабилизации опухолевого процесса считали уменьшение размеров опухоли или, при выраженной пигментации, отсутствие изменений размеров, отсутствие кровотока. Отсутствие эффекта от проводимого лечения – отсутствие изменений со стороны опухоли или увеличение ее размеров с сохранением или усилением кровотока в ней. Положительным результатом лечения считали полную резорбцию или стабилизацию опухолевого процесса.

При динамическом наблюдении за пациентами со стабилизацией опухолевого процесса продолженным ростом опухоли в оболочках глаза считали состояние, когда на фоне стабилизации регистрировали увеличение размера и появление сосудистой сети в опухоли. Рецидивом считали состояние, когда на фоне атрофического хориоретинального очага (полная регрессия) регистрировали рост опухоли. Прогрессированием заболевания считали появление отдаленных метастазов в других органах.

Для расчета выживаемости использовали показатель скорректированной кумулятивной выживаемости (СКВ).

### Таблица 1

Локализация меланомы хориоидеи на глазном дне

ocalization	of choroid	melanoma	in the	funduc
_ucalization		Inclanoina		Tunuus

Estanzation of chorola melanoma in the fulluus						
Локализация	Группа I Group I n=40		Группа II Group II n=51		Группа III Group III n=21	
Localization	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%
Прилежит к диску зрительного нерва Adjacent to the optic nerve	3	7,5	2	3,9	1	4,8
Менее 3 мм (задний полюс) к диску зри- тельного нерва Less than 3 mm (posterior pole) to the optic disc	18	45,0	28	54,9	16	76,2
Более 3 мм от диска зрительного нерва More than 3 mm from the optic disc	5	12,5	5	9,8	2	9,5
Прилежит к макуле менее 3 мм Adjacent to the macula less than 3 mm	10	25,0	9	17,6	2	9,5
Отстоит от макулы более 3 мм More than 3 mm away from the macula	2	5,0	2	3,9	0	0
Периферия Periphery	2	5,0	5	9,8	0	0

# Результаты

После ФДТ в общей группе (n=112) при сроках наблюдения от 2,5 мес до 3 лет у 29 (25,9%) пациентов зарегистрирована полная резорбция опухоли, у 83 (74,1%) – стабилизация опухолевого процесса. Продолженный рост (25/22,3%) и рецидивы (9/8,0%) на фоне стабилизации и продолженного роста опухоли установлены у 34 больных. В этой связи энуклеация выполнена 5 (4,5%) пациентам, 29 (85,3%) больным глазное яблоко сохранено. Сохранить глазное яблоко в общей группе удалось у 107 (95,5%) пациентов. СКВ составила 100%, 3-летняя и 5-летняя выживаемость – 95,8±2,4%, 93,7±3,1%, соответственно.

В группе I зарегистрировано 10 (25,0%) полных резорбций опухоли с формированием хориоретинального атрофического очага и 30 (75,0%) стабилизаций опухолевого процесса. При динамическом наблюдении на фоне зафиксированной стабилизации продолженный рост выявлен у 1 (2,5%) пациента через 5 мес после лечения, ему проведена брахитерапия (БТ). Выявлены 2 (5,0%) рецидива через 1 год и 1,5 года, пациентам также была проведена БТ. У 5 (12,5%) больных с синхронными и метахронными МХ продолженного роста и рецидива опухоли не зарегистрировано. Все пациенты живы. Осложнений и прогрессирования заболевания не установлено.

В группе II у 15 (29,4%) пациентов установлена полная резорбция опухоли, у 36 (70,6%) – стабилизация опухолевого процесса. При динамическом наблюдении на фоне зафиксированной стабилизации продолженный рост отмечен у 14 (27,5%) пациентов в период наблюдения от 2 до 8 мес. Из них 11 (21,6%) пациентам проведена БТ, комбинированное лазерное лечение, включающее курсы ФДТ и ТТТ, получил 1 (2,0%) больной. Энуклеация произведена 2 (4,0%) пациентам. Рецидив зарегистрирован в 7 (13,7%) случаях в период наблюдения от 8 мес до 2 лет. Из них 5 (9,8%) больных излечены курсами ФДТ, в 2 (4,0%) случаях проводили комбинированное лазерное лечение с использованием ФДТ и ТТТ. Осложнений лечения не зарегистрировано. Из 7 (13,7%) пациентов с синхронным и метахронным заболеванием у 4 зарегистрированы продолженный рост (3 наблюдения) и рецидив заболевания (1 наблюдение). У 2 пациентов на первом и втором году после установления диагноза и проведения лечения выявлены метастазы МХ в печени (летальный исход) и костях (пациент жив).

В группе III у 4 (19,0%) пациентов установлена полная резорбция опухоли, у 17 (81,0%) – стабилизация опухолевого процесса. При динамическом наблюдении на фоне зафиксированной стабилизации продолженный рост зарегистрирован у 10 (46,7%) пациентов в период наблюдения от 3 мес до 1,2 года. Из них 8 пациентам проведено комбинированное лечение, включающее курсы TTT и БТ. 2 пациентам проведены курсы лазерной терапии, включающие ТТТ и ФДТ. Впоследствии 2 пациентам была выполнена энуклеация. У 3 (14,3%) больных через 11 мес на фоне продолженного роста и второго курса БТ развились осложнения: вторичная отслойка сетчатки, кровоизлияние в оболочки глаза, оптикоретинопатия. Из 7 (33,3%) пациентов с синхронным и метахронным заболеванием у 2 зарегистрирован продолженный рост опухоли. Один пациент умер от прогрессирования заболевания в печени через два года после регистрации продолженного роста МХ в оболочках глаза.

При динамическом наблюдении после ФДТ резорбция опухоли идет медленно, поэтому доля стабилизаций опухолевого процесса в 3 раза выше, чем полная резорбция опухоли (p<0,05). Локализация опухоли в сосудистой оболочке глаза (центральная зона, экватор, периферия) не влияет на результат проведенной ФДТ (p>0,05).

В табл. 2 представлены показатели СКВ в группах исследования.

Таблица 2

Показатели скорректированной кумулятивной выживаемости в группах исследования Table 2

Indicators of adjusted cumulative survival by study groups

Скорректированная кумулятивная выживаемость, % Adjusted cumulative survival, %	Группа I Group I	Группа II Group II	Группа III Group III
1 летняя 1 year old	100,0	100,0	100,0
3 летняя 3 year old	100,0	94,9±3,6	93,3±5,4
5 летняя 5 year old	100,0	93,3±6,4	93,3±5,4

ENF

Результат противоопухолевой эффективности ФДТ не зависел от локализации опухоли (p>0,05).

Кумулятивный показатель однолетней СКВ в общей группе пациентов составил 100%. 5-летняя СКВ в группе I составила 100%. В группе II, где опухоли были б льших размеров, 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила 94,9±3,6% и 93,3±6,4%, соответственно. В группе III, в которой размеры опухолевого очага после ФДТ были самыми большими, 3-летняя и 5-летняя СКВ составила 93,3±5,4%.

# Обсуждение

Механизм действия ФДТ основан на селективной аккумуляции введенных в организм фотосенсибилизирующих препаратов в клетках с повышенной митотической активностью (в опухолевых клетках, эндотелии новообразованных сосудов и др.). Последующее облучение слабопигментной опухоли светом с длиной волны, соответствующей максимуму полосы поглощения введенного фотосенсибилизатора, индуцирует фотохимические реакции в сенсибилизированных клетках и тканях с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов – высокоактивных биологических окислителей, что приводит к фототоксическому повреждению патологически измененных клеток [10, 11]. Избирательность действия определяет несомненные преимущества ФДТ для использования в офтальмологии. Этот механизм воздействия на слабопигментную опухоль позволяет на фоне противоопухолевого воздействия получить наименьший разрушающий эффект на прилежащие структуры, чем и привлекателен для достижения сохранности остроты зрения, связанной с отсутствием развития васкулитов и последующих оптикоретинопатий.

Применению ФДТ при МХ посвящены на сегодняшний день единичные работы, в основном описывающие результаты лечения опухолей малых размеров [12–22]. Одной из основных причин, сдерживающих развитие данного направления в мире, является отсутствие фотосенсибилизаторов, обладающих необходимыми фотофизическими и фармакокинетическими свойствами. Производство в Республике Беларусь фотолона, обладающего высокой фотодинамической активностью при низкой кожной фототоксичности и быстрой элиминацией из организма, а также совершенствование лазерной техники, открывают перспективы более широкого внедрения метода ФДТ в офтальмологическую практику.

При изучении научных литературных источников обращает на себя внимание использование вертепорфирина и незначительное число пациентов в группах: от 8 до 38 наблюдений в самой большой группе [4, 23]. Это свидетельствует о небольшом мировом опыте применения ФДТ в лечении пациентов с МХ. Следует отметить и небольшие сроки наблюдения после проведенного лечения: самые короткие составляют 15, 27 и 31 мес, а самый длительный период мониторинга – 3,5 и 5 лет в одном наблюдении.

По данным разных источников размеры опухолей, которые могут быть повергнуты ФДТ, сильно варьируют, что связано с применяемыми протоколами ФДТ (от 1 до многочисленных сеансов до получения ожидаемого результата). Согласно одним публикациям наиболее эффективна ФДТ при меланомах с толщиной опухоли <4 мм [4]; в других исследованиях средняя толщина опухоли, подвергшаяся ФДТ, составляла 2,7 мм [24]; некоторые авторы проводят ФДТ при опухолях, достигающих в высоту до 4,4 мм [25] и даже до 5,7 мм [23].

Во всех неудачных случаях использования ФДТ опухоли были на 100% пигментированы, имела место MX de novo, а не трансформированные невусы, радиальный характер роста опухоли, а не увеличение ее толщины [21]. Пигментация опухолей играет очень важное значение для получения положительного результата от ФДТ. Известно, что пигмент экранирует клетки и сосуды опухоли, поэтому сильно пигментированные опухоли плохо отвечают на ФДТ. Мы, опираясь на свой опыт, не используем ФДТ при пигментных опухолях. Однако некоторые авторы отмечают положительный эффект при пигментных МХ [19 – 21]. В одной публикации четко представлено, что при смешанной форме пигментации именно хорошо пигментированная часть опухоли не отреагировала на ФДТ [23].

Метод ФДТ наиболее эффективен при слабопигментных формах МХ. Преимуществом метода является снижение уровня субретинальной жидкости после проведенного лечения. Однако есть исследования, в которых регистрировались единичные случаи увеличения жидкости [19, 21, 22]. Количество субретинальной жидкости после лечения снижалось (p<0,001), зрение не ухудшилось (p=0,11) и даже улучшилось у пациентов с субфовеальным расположением опухоли (p=0,018) [20]. Также показано, что ФДТ существенно не влияет на остроту зрения [22, 23, 25].

По литературным данным после проведенной ФДТ с использованием фотосенсибилизатора вертепорфин через 1 мес после ФДТ зарегистрировано излечение у 73,4% пациентов [8], через 15 мес – у 80% [21], через 27 мес – у 62% [19], через 31 мес – у 80% [4], при сроке наблюдения 5 лет доля излеченных пациентов составила 67% [22]. Все авторы заключают, что ФДТ не вызывает серьезных осложнений, при которых снижается острота зрения. Некоторые исследователи приводят случаи, когда после применения ФДТ количество субретинальной жидкости уменьшается вплоть до полной резорбции [19, 21, 22]. Из описанных осложнений отмечают в 25% локальную атрофию пигментного эпителия сетчатки в месте лечения глаз без влияния на функцию макулярного или зрительного нерва [22]. Описаны два пациента, у которых развился склерит, требующий краткого курса системных стероидов [25].

# Заключение

Основным критерием выбора метода лечения пациентов при слабопигментных формах меланомы сосудистой оболочки глаза является размер опухоли. При толщине опухоли до 1,7 мм и величине базального диаметра 10,3 мм получены лучшие результаты (25,0%

# ЛИТЕРАТУРА

- Науменко Л.В., Жиляева Е.П., Евмененко А.А. Анализ статистических показателей заболеваемости меланомой сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь за период 1997–2016 гг. // Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 3–4. – С. 21–28.
- Далидович А.А., Марченко Л.Н., Федулов А.С. и др. Фотодинамическая терапия фотолоном миопатической макулопатии // Минск: Парадокс. – 2012. – 224 с.
- 3. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
- Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors // Surv Ophthalmol. – 2015. – Vol. 60(6). – P. 557–574. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.05.004.
- Canal-Fontcuberta I., Salomão D.R., Robertson D. et al. Clinical and histopathologic findings after photodynamic therapy of choroidal melanoma // Retina. – 2012. – Vol. 32(5). – P. 942–948. doi: 10.1097/ IAE.0b013e31825097c1.
- Rundle P. Photodynamic therapy for eye cancer // Biomedicines. 2017. – Vol. 5(4). – P. 69–75. doi: 10.3390/biomedicines5040069.
- Blasi M.A., Pagliara M.M., Lanza A. et al. Photodynamic therapy in ocular oncology // Biomedicines. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 17–22. doi: 0.3390/biomedicines6010017.
- Blasi M.A., Laguardia M., Tagliaferri L. et al. Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma: functional outcomes and local tumor control // Retina. – 2016. – Vol. 36(11). – P. 2205–2212. doi: 10.1097/ IAE.000000000001048.
- Kawczyk-Krupka A., Bugaj A.M., Latos W. et al. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2013. – Vol. 10(4). – P. 503–509. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.05.006.
- Jori G. Photosensitized processes in vivo: proposed phototherapeutic applications. // Photochem. Photobiol. – 1990. – Vol. 52(2). – P. 439–443. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb04201.x.
- Kessel D. Pharmacokinetics of N-aspartylchlorin e6 in cancer patients // J. Photochem. Photobiol. – 1997. – Vol. 39(1). – P. 81–83. doi: 10.1016/s1011-1344(96)00009-7.
- Науменко Л.В. Авастин и фотодинамическая терапия с фотолоном в изучении противоопухолевой эффективности в эксперименте на животных // Онкологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 30–37.
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы хориоидеи средних размеров с препаратом «Фотодитазин» (клинический случай) // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2008. – Т. 8, № 1. – С. 22–26.
- 14. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием препаратов хлоринового ряда // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – Т. 7, № 1. – С. 27–34.

полных резорбций опухоли и 75,0% стабилизаций опухолевого процесса, скорректированная 5-летняя выживаемость 100%). Применение метода ФДТ позволяет достичь высоких показателей скорректированной кумулятивной выживаемости: одногодичной – 100%, 3-летней – 95,8±2,4%, 5-летней – 93,7±3,1%. ФДТ, как один из методов лазерной терапии, может быть использован для сохранения глазного яблока и зрительных функций при лечении пациентов с рецидивом и продолженным ростом слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза.

# REFERENCES

- Naumenko L.V., Zhiljaeva E.P., Evmenenko A.A. Analiz statisticheskih pokazatelej zabolevaemosti melanomoj sosudistoj obolochki glaza v Respublike Belarus' za period 1997–2016 gg. [Analysis of statistical indicators of the incidence of a melanoma of the vascular membrane of the eye in the Republic of Belarus for the period 1997–2016], Onkologicheskij zhurnal, 2018, vol. 12, no. 3–4, pp. 21–28.
- Dalidovich A.A., Marchenko L.N., Fedulov A.S. i dr. Fotodinamicheskaja terapija fotolonom miopaticheskoj makulopatii [Photodynamic therapy with a photolone of myopathic maculopathy], Minsk, Paradoks, 2012. – 224 p.
- Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020. *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10(4), pp. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
- Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors, *Surv Ophthalmol*, 2015, vol. 60(6), pp. 557–574. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.05.004.
- Canal-Fontcuberta I., Salomão D.R., Robertson D. et al. Clinical and histopathologic findings after photodynamic therapy of choroidal melanoma, *Retina*, 2012., vol. 32(5), pp. 942–948. doi: 10.1097/ IAE.0b013e31825097c1.
- 6. Rundle P. Photodynamic therapy for eye cancer, *Biomedicines*, 2017, vol. 5(4), pp. 69–75. doi: 10.3390/biomedicines5040069.
- Blasi M.A., Pagliara M.M., Lanza A. et al. Photodynamic therapy in ocular oncology, *Biomedicines*, 2018, vol. 6(1), pp. 17–22. doi: 10.3390/biomedicines6010017.
- Blasi M.A., Laguardia M., Tagliaferri L. et al. Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma: functional outcomes and local tumor control, *Retina*, 2016, vol. 36(11), pp. 2205–2212. doi: 10.1097/ IAE.00000000001048.
- Kawczyk-Krupka A., Bugaj A.M., Latos W. et al. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2013, vol. 10(4), pp. 503–509. doi: 10.1016/j. pdpdt.2013.05.006.
- Jori G. Photosensitized processes in vivo: proposed phototherapeutic applications, *Photochem. Photobiol*, 1990, vol. 52(2), pp. 439–443. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb04201.x.
- Kessel D. Pharmacokinetics of N-aspartylchlorin e6 in cancer patients, J. Photochem. Photobiol, 1997, vol. 39(1), pp. 81–83. doi: 10.1016/s1011-1344(96)00009-7.
- Naumenko L.V. Avastin i fotodinamicheskaja terapija s fotolonom v izuchenii protivoopuholevoj jeffektivnosti v jeksperimente na zhivotnyh [Avastin and photodynamic therapy with a photolone in the study of antitumor efficiency in an animal experiment], Onkologicheskij zhurnal, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 30–37.
- Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L. i dr. Transpupilljarnaja fotodinamicheskaja terapija melanomy horioidei srednih razmerov s preparatom «Fotoditazin» (klinicheskij sluchaj) [Transpupyllar photodynamic therapy of medium -sized choroids with the

- 15. Науменко Л.В., Церковский Д.А., Шишло Л.М. Влияние комбинированного воздействия фотодинамической терапии с фотолоном, лазерной термотерапии, брахитерапии и таргетной химиотерапии на сывороточные уровни VEGF, NSE и s100 у экспериментальных животных // Онкологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 46–50.
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Первые экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием отечественного препарата «Фотодитазин». Вестник Оренбургского гос. ун-та. 2004. № 12. С. 182–185.
- Schlötzer-Schrehardt U., Viestenz A., Naumann G.O. et al. Doserelated structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2002. – Vol. 240(9). – P. 748–757. doi: 10.1007/s00417-002-0517-4.
- Baldea I., Filip A.G. Photodynamic therapy in melanoma an update // J Physiol Pharmacol. – 2012. – Vol. 63(2). – P. 109–118.
- Fabian I.D., Stacey A.W., Harby L.A. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidalmelanoma: a 3-year retrospective analysis // Br J Ophthalmol. – 2018. – Vol. 102(12). – P. 1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
- Jmor F., Hussain R.N., Damato B.E. et al. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas //Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2017. – Vol. 20. – P. 175–181. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.018.
- Fabian I.D., Stacey A.W., Papastefanou V. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma // Eye (Lond). – 2017. – Vol. 31(4). – P. 519–528. doi: 10.1038/eye.2017.22.
- Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A. et al. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma // Retina. – 2019. – Vol. 39(7). – P.1319–1325. doi: 10.1097/ IAE.00000000002169.
- Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy // Retina. – 2012. – Vol. 32(7). – P. 1356–1362. doi: 10.1097/IAE.10.1097/ IAE.0b013e31822c28ec.
- O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T. et al. Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma // Retina. – 2020. – Vol. 40(5). – P. 972–976. doi: 10.1097/ IAE.00000000002520.
- Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy // Br J Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98(4). – P. 494–497. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304432.

drug "Photo-Divine" (clinical case)], *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija*, 2008, vol.8, no. 1, pp. 22-26.

- Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L. i dr. Jeksperimental'nye rezul'taty fotodinamicheskoj terapii v oftal'mologii s ispol'zovaniem preparatov hlorinovogo rjada [Experimental results of photodynamic therapy in ophthalmology using chlorin preparations], *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija*, 2007, vol. 8, no.1, pp. 27–34.
- 15. Naumenko L.V., Cerkovskij D.A., Shishlo L.M. Vlijanie kombinirovannogo vozdejstvija fotodinamicheskoj terapii s fotolonom, lazernoj termoterapii, brahiterapii i targetnoj himioterapii na syvorotochnye urovni VEGF, NSE i s100 u jeksperimental'nyh zhivotnyh [The influence of the combined effects of photodynamic therapy with photolone, laser thermotherapy, brachytherapy and targeted chemotherapy for serum levels of VEGF, NSE and S100 in experimental animals], *Onkologicheskij zhurnal*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 46–50.
- 16. Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L. i dr. Pervye jeksperimental'nye rezul'taty fotodinamicheskoj terapii v oftal'mologii s ispol'zovaniem otechestvennogo preparata «Fotoditazin» [The first experimental results of photodynamic therapy in ophthalmology using the domestic drug "Photoditazin"], Vestnik Orenburgskogo gos. un-ta, 2004, no. 12, pp. 182–185.
- Schlötzer-Schrehardt U., Viestenz A., Naumann G.O. et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, vol. 240(9), pp. 748–757. doi: 10.1007/s00417-002-0517-4.
- Baldea I., Filip A.G. Photodynamic therapy in melanoma an update, *J Physiol Pharmacol*, 2012, vol. 63(2), pp. 109–118.
- Fabian I.D., Stacey A.W., Harby L.A. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for pigmented posterior pole cT1a choroidalmelanoma: a 3-year retrospective analysis, *Br J Ophthalmol*, 2018, vol. 102(12), pp. 1705–1710. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311747.
- Jmor F., Hussain R.N., Damato B.E. et al. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, vol. 20, pp. 175–181. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.018.
- 21. Fabian I.D., Stacey A.W., Papastefanou V. et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma, *Eye (Lond)*, 2017, vol. 31(4), pp. 519–528. doi: 10.1038/eye.2017.22.
- Turkoglu E.B., Pointdujour-Lim R., Mashayekhi A. et al. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma, *Retina*, 2019, vol. 39(7), pp. 1319–1325. doi: 10.1097/ IAE.00000000002169.
- Campbell W.G., Pejnovic T.M. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy, Retina, 2012, vol. 32(7), pp. 1356–1362. doi: 10.1097/IAE.10.1097/IAE.0b013e31822c28ec.
- O'Day R.F., Pejnovic T.M., Isaacs T. et al. Australian and New Zealand study of photodynamic therapy in choroidal amelanotic melanoma, *Retina*, 2020, vol. 40(5), pp. 972–976. doi: 10.1097/ IAE.00000000002520.
- 25. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy, *Br J Ophthalmol*, 2014, vol. 98(4), pp. 494–497. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304432.

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАМАММАРНЫМ РАКОМ ПЕДЖЕТА

# Е.В. Филоненко<sup>1</sup>, В.И. Иванова-Радкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия <sup>2</sup>Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

# Резюме

Экстрамаммарный рак Педжета (ЭМРП) – редко встречающаяся опухоль, которая преимущественно поражает кожу, содержащую апокринные железы. Из-за недостаточности данных об эффективности разных методов лечения отсутствует единый подход к терапии пациентов с ЭМРП и их последующему ведению. Применение хирургических методов, лазерной терапии и местных цитостатических препаратов имеет ряд ограничений. Преимуществами использования при ЭМРП фотодинамической терапии (ФДТ) являются отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения нескольких курсов лечения и хорошие косметические результаты. В обзоре проанализированы опубликованные в 2000-2022 гг. данные о результатах лечения методом ФДТ 114 пациентов с ЭМРП. В результате лечения полная регрессия опухолевых очагов была достигнута у 40% пациентов. Большинство авторов отмечают, что ФДТ эффективнее при очагах небольшой, до 4 см<sup>2</sup>, площади.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, экстрамаммарный рак Педжета, 5-аминолевулиновая кислота, фотофрин, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении пациентов с экстрамаммарным раком Педжета // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 24–34. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-24-34.

Контакты: Филоненко E.B., e-mail: derkul23@yandex.ru

# PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF EXTRAMAMMARY PAGET DISEASE

# Filonenko E.V.<sup>1</sup>, Ivanova-Radkevich V.I.<sup>2</sup>

 <sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
 <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

# Abstract

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare tumor that predominantly affects the skin containing apocrine glands. Due to insufficient data on the effectiveness of different methods, there is no single therapeutic approach to the treatment of patients with EMPD and their subsequent management. The use of surgical methods, laser therapy and local cytotoxic drugs has a number of limitations. The advantages of using photodynamic therapy (PDT) in EMPD are the absence of systemic toxicity, non-invasiveness, selectivity of action, the absence of carcinogenic potential, the possibility of conducting several courses of treatment, and good cosmetic results. In our review, we analyzed those published in 2000-2022 data on the results of PDT treatment of 114 patients with EMPD. As a result of treatment, complete regression of tumor foci was achieved in 40% of patients. Most authors note that PDT is more effective for small areas (up to 4 cm<sup>2</sup>).

Key words: photodynamic therapy, extramammary Paget's disease, 5-aminolevulinic acid, photofrin, 5-aminolevulinic acid methyl ester.

For citations: Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of extramammary Paget disease, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 24–34 doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-24-34.

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

# Эпидемиология

Экстрамаммарный рак Педжета (ЭМРП) – редко встречающаяся, медленно растущая интраэпителиальная аденокарцинома, преимущественно поражающая кожу, содержащую апокринные железы, перианальной, генитальной и подмышечной областей тела. ЭМРП чаще диагностируется у пожилых людей и характеризуется медленным развитием и прогрессированием [1–3]. ЭМРП чаще встречается у женщин, чем у мужчин (3–4,5 : 1) [4]. В случае неэффективного лечения болезнь прогрессирует в инвазивные и метастатические формы.

Частота и распространенность ЭМРП точно не определены, хотя заболевание, как правило, считается редким. Большинство сообщений об ЭМРП в дерматологической литературе за последние десятилетия были представлены отчетами об отдельных клинических наблюдениях. В связи с редкой встреча-

ENF

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

емостью ЭМРП, проведение полноценных проспективных многоцентровых клинических исследований затруднено, в литературе отсутствуют отчеты о подобных исследованиях [5]. В среднем заболеваемость ЭМРП оценивается всего как 0,12 на 100 тыс. человек и составляет 21% первичных случаев рака мошонки, 1–2% первичных случаев рака вульвы [2, 6]. При этом маммарный рак Педжета составляет 0,7–4,3% среди всех случаев рака молочной железы [7]. На долю ЭМРП приходится всего 6,5% всех форм болезни Педжета [8]. В Германии количество новых случаев ЭМРП оценивается на уровне 20–126 случаев в год [5], в Голландии – 17 случаев в год [9].

# Клиника

ЭМРП поражает участки кожи, содержащие апокринные потовые железы. Места предрасположенности включают аногенитальную область и, реже, подмышечные впадины. Исследование, проведенное J.J. Chanda и соавт. с участием 197 пациентов с ЭМРП, показало, что у 128 (65%) пациентов была поражена вульва, у 29 (15%) – перианальные области, у еще 27 (14%) больных были вовлечены пенис, мошонка или паховая область [10]. При проявлениях, затрагивающих вульву, у большинства пациентов опухоль возникает на больших половых губах [9].

Клинически поражения ЭМРП часто проявляются инфильтративной эритемой с корочками и чешуйками, иногда напоминающей другие кожные заболевания, такие как экзема [1].

Выделяют первичную и вторичную формы ЭМРП. В то время как первичная ЭМРП возникает как интраэпителиальное новообразование эпидермиса, вторичная ЭМРП развивается в результате эпидермотропного или прямого распространения злокачественного клеток из основного первичного очага новообразования обычно нижних отделов желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей. Поскольку стратегия лечения и прогноз при первичной и вторичной форме ЭМРП различаются, требуется точный диагноз, основанный на детальной гистопатологической оценке множества иммуногистохимических маркеров. В большинстве случаев ЭМРП диагностируют как карциному in situ, которая обычно демонстрирует медленное прогрессирование заболевания. Однако, как только клетки Педжета проникают глубоко в дерму, повышается риск развития метастазов в регионарных лимфатических узлах [1, 3].

Несмотря на медленное прогрессирование, ЭМРП плохо поддается терапии. Общая 10-летняя выживаемость при ЭМРП составляет около 60% после постановки диагноза [11].

В зависимости от площади и локализации пораженного участка и продолжительности заболевания клинические проявления ЭМРП могут значительно различаться. Первичное поражение обычно представляет собой красное пятно с резкими границами. Возможно появление пятен с депигментацией или гиперпигментацией. Цвет может варьировать от розового, светлоили темно-красного до красно-коричневого. Крупные поражения могут иметь смешанный цвет. Крупные, более распространенные поражения могут быть неправильной формы с плохо очерченными границами. Центробежный характер роста приводит к образованию неровных границ, появление которых является характерной особенностью ЭМРП. В зависимости от пораженного участка поверхность поражения может иметь грубый пластинчатый налет [5].

# Диагностика

Из-за сходства клинической картины со многими доброкачественными состояниями диагноз ЭМРП часто откладывается на годы, и только каждому пятому пациенту верный диагноз ставится при первом обращении [12]. Чаще всего ЭМРП проявляется в виде хорошо очерченных или плохо очерченных эритематозных и чешуйчатых бляшек, которые могут покрываться коркой, изъязвляться или приобретать пигментацию [2]. На ранней стадии наиболее распространенными симптомами являются зуд, сыпь или эритема, которые обычно не вызывают особых подозрений на злокачественную этиологию. Первоначальными дифференциальными диагнозами являются контактный дерматит, себорейная экзема и грибковые инфекции. Пациентов с ЭМРП часто на протяжении нескольких лет лечат от указанных заболеваний, назначают консервативное лечение местными смягчающими средствами или кортикостероидами, противогрибковыми кремами, предпринимают другие пероральные методы лечения. И только после длительного периода безрезультатного лечения проводится дополнительная диагностика. Как результат, постановка верного диагноза откладывается на несколько лет [2].

Окончательный диагноз помогает установить биопсия очага поражения. Характерными признаками ЭМРП являются утолщенный эпидермис с папилломатозом, увеличением межпапиллярных борозд, гиперкератозом или паракератозом на поверхности и характерными клетками Педжета с прозрачной обильной цитоплазмой. Цитоплазма этих клеток положительна на кислотное окрашивание Шиффа и устойчива к диастазе, что указывает на присутствие нейтральных полисахаридов и подтверждает железистое происхождение клеток. Маркерами железистого эпителия также являются положительная реакция на окрашивание антителами к карциноэмбриональному антигену (СЕА), низкомолекулярному цитокератину (Cam 5.2) и цитокератину 7 (СК7). При гистологическом исследовании очага ЭМРП обычно обнаруживают эпидермальную инфильтрацию клеток Педжета, которые выглядят как большие круглые клетки с обильной бледно-розовой цитоплазмой, окружающей гипохроматические ядра, иногда с выступающим ядрышком [13, 14].

# Лечение

Из-за редкой встречаемости ЭМРП существуют разногласия относительно терапевтических подходов к лечению пациентов с ЭМРП и их последующего ведения. В настоящее время рекомендации по лечению ЭМРП основаны только на опубликованных результатах нескольких серий клинических наблюдений отдельных учреждений и небольших отчетах о единичных клинических наблюдениях, с множеством различных вариантов терапии, эффективность которых сложно сравнивать и оценивать [2].

Для лечения ЭМРП применяют несколько инвазивных и неинвазивных вариантов лечения ЭМРП с ограниченными сравнительными данными.

## Хирургическое лечение

Хотя не существует установленных рекомендаций по лечению ЭМРП, общепринятым стандартом практики является хирургическая резекция. В частности, широко используется широкая локальная эксцизия с краями от 1 до 5 см, однако ее применение может быть связано с высокой частотой рецидивов. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что микрографическая хирургия Мооса обеспечивает высокую эффективность лечения с меньшей вероятностью рецидивов [2, 3, 15]. При использовании микрографической хирургии Мооса происходит иссечение новообразования с одновременным гистологическим исследованием послойных срезов. Пораженная ткань удаляется слой за слоем, и удаленные слои отправляются на срочный гистологический анализ. При обнаружении в препарате злокачественных клеток, иссечение тканей продолжается. Так происходит до тех пор, пока вся очередная резецированная область не будет состоять из здоровых тканей. Микрографическая хирургия Мооса обеспечивает интраоперационную микроскопическую оценку 100% краев поражения, что позволяет удалить только пораженную ткань и снизить частоту рецидивов [16].

Проблема применения микрографической хирургии Мооса, как и любого другого варианта хирургического лечения ЭМРП, состоит в том, что большинство случаев ЭМРП представлены обширными поражениями значительной площади. Кроме того, заболевание в первую очередь поражает пожилых людей, не все из которых могут перенести операцию. Необходимые процедуры при хирургическом лечении аногенитальных заболеваний (например, вульвэктомия, установка кожно-мышечного лоскута или искусственного заднего прохода) часто приводят к значительному снижению качества жизни [5]. Многие исследователи отмечают довольно высокий риск рецидивирования после хирургического лечения ЭМРП. По данным J.D. Zollo и соавт. [17] средняя частота рецидивов после хирургического лечения для всех локализаций ЭМРП составляет от 35 до 44%. Таким образом, учитывая потенциальное медленное прогрессирование заболевания и ограничения в применении хирургических методов лечения, существует значительный интерес к менее инвазивным терапевтическим подходам [15].

## Местная терапия

Одной из альтернатив оперативному вмешательству является применение местных цитостатических и других лекарственных препаратов. В исследованиях Н.F. Наberman и соавт. [18], Kawatsu T. и соавт. [19] было показано, что применение 5-фторурацила при генитальной форме ЭМРП позволяет устранить клинические проявления заболевания. При этом результаты биопсии показали сохранность патологических клеток, что свидетельствует о низкой эффективности лечения. W.G. Watring и соавт. [20] сообщили о полном терапевтическом ответе на местное лечение блеомицином у 4 из 7 пациенток с рецидивирующей вульварной ЭМРП. У одной из 4 пациенток через 30 мес развился рецидив заболевания, потребовавший повторного лечения.

Еще один лекарственный препарат для местного применения при ЭМРП – имиквимод, иммуномодулятор и модификатор иммунного ответа, который усиливает как врожденный, так и приобретенный иммунитет за счет стимуляции продукции таких цитокинов, как интерферон-α и фактор некроза опухоли α (кахексин). Эти цитокины активируют противоопухолевую иммунную систему, увеличивая гибель и разрушение опухолевых клеток [2]. Согласно данным Н. Machida и соавт. [21] терапевтическая эффективность имиквимода в лечении ЭМРП достигает 52–80% при частоте рецидивов 19%.

### Лазерная терапия

К преимуществам использования CO2 и Nd:YAG лазеров для лечения ЭМРП относят неинвазивность и сокращение сроков госпитализации по сравнению с оперативным вмешательством. Однако отсутствие гистологических данных для анализа, послеоперационная боль и требования к анестезии снижают терапевтическую ценность этого метода лечения [2]. Часть исследователей отмечают высокую частоту рецидивов, достигающую 67–100% при использовании этого метода в лечении мультифокальных, обширных и инвазивных поражений ЭМРП [22, 23].

# Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – малоинвазивный метод противоопухолевой терапии, представляет со-

**HWE** 

бой процедуру, включающую местное или системное введение фотосенсибилизатора, который избирательно локализуется в опухолевых тканях. Последующая активация лекарства источником света приводит к образованию активных форм кислорода, что вызывает гибель опухолевых клеток. Преимущества ФДТ включают низкую токсичность, возможность проведения повторных курсов без развития резистентности к лечению, сохранение функции органов и хорошие косметические результаты, а также возможность использования в сочетании с другими методами лечения [3, 24–26]. Опыт применения ФДТ в лечении ЭМРП насчитывает более 30 лет. Однако большинство сообщений в литературе по данной тематике представляют собой отчеты о единичных клинических наблюдениях с проведением ФДТ в различных режимах, часто с использованием разных фотосенсибилизаторов у одного пациента. В доступной литературе отсутствуют систематические обзоры, метаанализы эффективности применения разных схем ФДТ в лечении ЭМБР или отчеты по результатам полномасштабных проспективных клинических исследований эффективности ФДТ при ЭМРП. Перечисленные причины существенно осложняют выработку единой тактики эффективного лечения ЭМРП методом ФДТ.

В данном обзоре систематизированы результаты лечения ЭМРП методом ФДТ в монорежиме по публикациям на pubmed.com за 2000 – 2022 гг. Нами проанализированы результаты ФДТ 114 пациентов с ЭМРП. Число очагов было указано только в части публикаций, поэтому оценить их суммарное количество не представляется возможным. Для проведения ФДТ чаще всего использовали мази с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) (29 пациентов) и метиловым эфиром 5-АЛК (67 пациентов), также применяли фотофрин (4 пациента) и производное гематопорфирина (11 пациентов). У 3 пациентов лечение проводили с использованием 5-АЛК и фотофрина на разные очаги ЭМРП или последовательно на один очаг.

Сравнительные данные по эффективности разных фотосенсибилизаторов при ЭМРП отсутствуют. Часть авторов указывает на более высокую эффективность ФДТ с использованием фотофрина по сравнению с местным применением мази на основе 5-АЛК. V. Madan и соавт. [27] сообщили о результатах лечения 80-летнего пациента с обширным инвазивным очагом ЭМРП мошонки площадью 100 см<sup>2</sup>, вторичным по отношению к аденокарциноме предстательной железы, методом ФДТ. Через 9 мес после 5 курсов ФДТ с местным применением 20% мази 5-АЛК у пациента развился рецидив заболевания. Была проведена ФДТ с фотофрином. В течение 1 года после лечения пациента наблюдали без рецидива. На основании полученных результатов авторы исследования указывают на высокую эффективность ФДТ с использованием фотофрина.

В исследовании S. Shieh и соавт. [28] после ФДТ 16 очагов ЭМРП с 20% мазью 5-АЛК установлена полная регрессия 8 очагов. Один очаг с частичной регрессией опухоли был дополнительно подвергнут ФДТ с фотофрином в дозе 1 мг/кг, результат был оценен как полная регрессия с продолжительностью эффекта в течение 71 мес. Несмотря на эти единичные сообщения о высокой эффективности фотофрина, небольшое количество данных не позволяет сделать обоснованные выводы о преимуществах его использования для лечения ЭМРП.

У многих пациентов, пролеченных методом ФДТ, очаги ЭМРП были большой площади. В исследовании X.L. Wang и соавт. [29] площадь поражения у одного из пациентов превышала 75 см<sup>2</sup>, а у пациента, описанного в исследовании V. Madan и соавт. [27], площадь поражения составила около 100 см<sup>2</sup>. В обоих случаях после проведения ФДТ была достигнута только частичная регрессия опухоли. Многие авторы отмечают, что непосредственный эффект ФДТ напрямую зависит от площади обрабатываемого очага. В работе R. Fontanelli и соавт. [30] у пациентов с небольшими образованиями, до 5 см<sup>2</sup>, полная регрессия установлена у 50% пациентов, при размере очагов от 5 до 10 см<sup>2</sup> – у 10%, более 10 см<sup>2</sup> – не отмечена.

Отдаленные эффекты ФДТ также зависят от площади очага ЭМРП. Q. Li и соавт. [31] отмечают связь между частотой рецидивов и площадью очага, подвергнутого ФДТ. В исследовании участвовали 13 пациентов с площадью поражения более 4 см<sup>2</sup> и 8 больных с площадью очага менее 4 см<sup>2</sup>. В течение 12 мес после проведения ФДТ были зарегистрированы два рецидива, выявленные у пациентов с большей площадью поражения. Ни у одного пациента с площадью очага менее 4 см<sup>2</sup> рецидива заболевания на эти сроки не отмечено. В исследовании М. Маgnano и соавт. [32] после лечения методом ФДТ пациента с очагом ЭМРП площадью 15 см<sup>2</sup> была получена полная регрессия опухоли, однако через 2 мес возник рецидив.

Основным осложнением ФДТ у пациентов с ЭМРП являлись сильные болевые ощущения во время проведения ФДТ. Q. Li и соавт. [31] сообщают, что 12 из 16 пациентов, участвовавших в исследовании, не выдержали острой боли, вызванной светодиодным облучением, и им была сделана анестезия. Средняя интенсивность боли по шкале от 1 до 10 составила 5,4, в том числе при перианальной локализации очага ЭМРП – 9,1, вульварной – 6,5, подмышечной – 4,5 и мошоночной – 3,2. В исследовании F. Raspagliesi и соавт. [33] болевые ощущения были отмечены только у 1 из 7 пациенток с вульварной локализацией очагов ЭМРП.

В табл. представлены сводные данные о 15 публикациях за 2000–2022 гг., индексируемых в Pubmed, в которых были представлены результаты исследования эффективности ФДТ суммарно у 114 пациентах с ЭМРП. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ENF

**Таблица** Сводные данные результативности применения фотодинамической терапии у пациентов с ЭМРП **Table** Summary of the effectiveness of photodynamic therapy in patients with extramammary Paget's disease

Срок Наблю- дения, мес Follow- up period, month	Не указано Not specified	6-71 Mec 6-71 months	12 mec 12 months
Рецидив Relapse	Нет No	После ФДТ с 5-АЛК и фотофрином – через 6 мес ПЭ, без рецидива 71 мес. После 5-АЛК – 3 рецидива через 9-10 мес, 13 без рецидива 6-29 мес. After PDT with 5-ALA and photofrin – after 6 months of PE, without relapse 71 months. After 5-ALA – 3 relapse af- ter 9-10 months, 13 without relapse 6-29 months.	Рецидив через 9 мес по- сле 5 курсов ФДТ с 5-АЛК. После ФДТ с фотофрином без рецидива 12 мес Relapse 9 months after 5 courses of PDT with 5-ALA. After PDT with photofrin without relapse 12 months
Результат терапии Results of therapy	Пациенты: ПР 100% (1/1) Patients: CR 100% (1/1)	Ouaru: TIP 53% (9/17) ЧР 18% (3/17) СТ % (29/17) Lesions: CR 53% (9/17) PR 18% (3/17) NC % (29/17)	Пациенты: ПР 100% (1/1) Patients: CR 100% (1/1)
Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	1 kypc 1 course	1-5 курсов (интервал 2 нед) 1-5 courses (interval of 2 weeks)	5 курсов ФДТ с 5-АЛК (интервал 1-9 мес), затем 1 курс ФДТ с фото- фрином 5 courses of PDT with 5-ALA (interval of 1-9 months), then 1 course of PDT with photofrin
Све- товая доза, дж/см <sup>2</sup> Light dose, J/ cm <sup>2</sup>	210Дж/ см <sup>2</sup> 210J/ сm <sup>2</sup>	100-400 Дж/см <sup>2</sup> 100-400 J/cm <sup>2</sup>	100 Дж/ см² 100 J/ ст²
Фотосенсиби- лизатор, доза Photosensitizer, dose	Фотофрин 1 мг/кг Photofrin 1 mg/kg	5-АЛК 20% мазь, экспозиция 18-24 ч (17 очагов) Фотофрин 1 мг/кг (1 очаг) 5-АLA 20% ointment, exposure 18-24 hours (17 foci) Photofrin 1 mg/kg (1 focus)	5-АЛК 20% мазь, экспозиция 6 ч Фотофрин 1 мг/кг 5-АLA 20% ointment, exposure 6 hours Photofrin 1 mg/kg
Локализация Localisation	Перианальная область Perianal area	Пах, мошонка, половой, член, лобок Groin, scrotum, penis, pubis	Мошонка Scrotum
Число пациентов/ количество очагов No. of lesions/ No. of patients	7/1	5/17	۲/۱
Asropы Authors	Runfola и соавт, 2000 [34] Runfola et al., 2000 [34]	Shieh и coaвт., 2002 [28] Shieh et al., 2002 [28]	Madan и соавт., 2005 [27] Madan et al., 2005 [27]

# BIOMEDICAL PHOTONICS T. 11, № 3/2022 \_\_\_\_

1-5 mec 1-5 months	12 mec 12 months	6-12 wec 6-12 months	24 mec 24 months	3-96 mec 3-96 months
Ren	2 рецидива в течение 12 мес 2 relapses within 12 months	Ret	2 рецидива через 6-12 мес 2 relapses after 6-12 months	3 рецидива через 9-10 мес 3 relapses after 9-10 months
Очаги: ПР 73% (8/11) ЧР 9% (1/11) СТ 18% (2/11) СТ 18% (2/11) гистологически Lesions: СR 73% (8/11) PR 9% (1/11) NC 18% (2/11)	Пациенты: ЧР 100% (3/3) Patients: PR 100% (3/3)	Пациенты: ПР 25% (1/4) ЧР 75% (3/4) Patients: СR 25% (1/4) PR 75% (3/4)	Очаги: ПР 52,4% (11/21) Lesions: CR 52,4% (11/21)	Очаги, пролеченные 5-АЛК: ПР 50% (8/16) ЧР 19% (3/16) СТ 31% (5/16) Очаги, пролеченные фотофрином: ПР 78% (7/9) ЧР 22% (2/9) Foci treated with 5-ALA: PR 50% (8/16) CR 19% (3/16) NC 31% (5/16) Foci treated with photo- fin: PR 78% (7/9) CR 22% (2/9)
2-3 курса (интервал 3 нед) 2-3 courses (interval of 3 weeks)	2 курса (интервал 2 нед) 2 courses (interval of 2 weeks)	3-8 курсов (интер- вал не указан) 3-8 courses (in- terval is not men- tioned)	3 курса (интервал 1 нед) 3 courses (1 week interval)	5-АЛК: 1-5 курсов Фотофрин: 1 курс 5-ALA: 1-5 courses Photofrin: 1 course
37 Дж/ см <sup>2</sup> 37 J/ст <sup>2</sup>	80-100 Дж/см <sup>2</sup> 80-100 J/ cm <sup>2</sup>	37 Дж/ см <sup>2</sup> 37 J/ст <sup>2</sup>	113 Дж/ cm <sup>2</sup> 113 J/ cm <sup>2</sup>	5-АЛК: 100-250 Дж/см <sup>2</sup> Фоло- фрин: 215 Дж/ см <sup>2</sup> 5-АLA: 100-250 J/сm <sup>2</sup> Photo- frin: 215 J/сm <sup>2</sup>
MerunoBbiň aфир 5-AJIK 20% мазь, акспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 20% ointment, exposure 3 hours	5-АЛК 10-20% раствор, экспозиция 3-5 ч 5-ALA 10-20% solution, exposure 3-5 h	MerunoBblŭ aфир 5-AJIK 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	5-АЛК 20% мазь, экспозиция 6 ч 5-ALA 20% ointment, exposure 6 hours	<ul> <li>5-АЛК</li> <li>20% мазь (16 очагов)</li> <li>Фотофрин 1-2 мг/кг</li> <li>(9 очагов)</li> <li>3 пациента:</li> <li>фотофрин, 4 пациента:</li> <li>5-АЛК, 1 пациент -</li> <li>5-АЛК, 1 пациент -</li> <li>5-АЛК, 1 пациент -</li> <li>5-АЛК, 1 пациента:</li> <li>2-АЛК, 1 пациента:</li> <li>3 пациент -</li> <li>20% ointment (16 foci)</li> <li>Photofrin</li> <li>1-2 mg/kg (9 foci)</li> <li>3 Patienst: Photofrin,</li> <li>4 patients: 5-ALA,</li> <li>1 patient-5-ALA +</li> <li>fotofrin</li> </ul>
Вульва * y 2 пациентов также были поражения вне вульвы, y 3 – поражения большой площади (площадь не указана) Vulva * 2 patients also had lesions outside the vulva, 3 had lesions of a large area (area not specified)	Половой член Penis	Вульва, мошонка, подмышечная впадина Vulva, scrotum, armpit	Мошонка, подмышечная область, перианальная область, вульва Scrotum, axillary region, perianal region, vulva	Мошонка, подмышечная область, перианальная область, лобок, член Scrotum, axillary region, perianal region, pubis, buttock, penis
11/2	3/4	4/не указано 4/not stated	17/21	8/25
Raspagliesi и coaвт, 2006 [33] Raspagliesi et al., 2006 [33]	Wang и co- aвт., 2008 [29] Wang et al., 2008 [29]	Тапака и соавт, 2009 [13] Тапака et al, 2009 [13]	Li и соавт, 2010 [31] Li et al., 2010 [31]	Ноиsel и соавт., 2010 [35] al., 2010 [35]

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ENF

	2 mec 2 months	12 mec 12 months	6-18 мес после ПР 6-18 months after CR	He ykaзaho Not specified	8,5 mec 8,5 months
ІЛИТЕРАТУРЫ	Нет No	Нет No	Рецидивы у 3/3 пациентов с ПР через 6, 8 и 18 мес Relapses in 3/3 of patients with CR after 6, 8 and 18 months	Рецидив через 2 мес после 3 курсов Relapse in 2 months after 3 courses	He указано Not specified
0530Pb	Пациенты: ПР 100% (1/1) Patients: CR 100% (1/1)	Пациенты: ЧР 50% (1/2) СТ 50% (1/2) Patients: PR 50% (1/2) NC 50% (1/2)	После 3 курсов: Пациенты: ПР 9% (3/32) ЧР 78% (25/32) СТ 13% (4/32) After 3 courses: Patients: CR 9% (3/32) PR 78% (25/32) NC 13% (4/32)	После 6 курсов ФДТ: Пациенты: ПР 100% (1/1) After 6 courses: Patients: CR 100% (1/1)	Пациенты: ПР 13% (3/8) ЧР 50% (4/8) СТ 37% (1/8) Ратіенts: СR 13% (3/8) PR 50% (4/8) NC 37% (1/8)
	2 курса (интервал 1 нед) 2 courses (1 week interval)	3 и 9 курсов (интервал 2-4 нед) 3 and 9 courses (interval of 2-4 weeks)	3 курса (интервал 3 нед) 3 courses (interval of 3 weeks)	3 курса (интервал 3 нед) После рецидива 3 курса (интервал 3 корса (интервал 3 соиrses (interval of 3 weeks) After relapse of the 3rd course (interval of 3 weeks)	В среднем 2,4 курса (интервал 3 нед) On average, 2.4 courses (interval of 3 weeks)
	37 Дж/ см <sup>2</sup> 37 J/ст <sup>2</sup>	37 Дж/ см <sup>2</sup> 37 J/ст <sup>2</sup>	37 Дж/ cm <sup>2</sup> 37 J/cm <sup>2</sup>	37 Дж/ cm² 37 J/cm²	37 Дж/ см² 37 J/ст²
	Meтиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	Meтиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	Meтиловый эфир 5-AЛК 16% мазь, экс- позиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	Meтиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, expo- sure 3 hours	Meтиловый эфир 5-АЛК 16% мазь, экспозиция 3-4 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3-4 hours
	Надлобковая зона Suprapubic zone	Вульва, лобок, мошонка Vulva, pubis, scrotum	Вульва, перианальная область Vulva, perianal area	Bynbaa Vulva	
	5	2/не указано 2/not stated	32/не указано 32/not stated	5	8/He указано 8/not stated
	Kitagawa u coaBT, 2011 [36] Kitagawa et al, 2011 [36]	Yousef и coaвт., 2012 [37] Yousef et al., 2012 [37]	Fontanelli u coaBT., 2013 [30] Fontanelli et al., 2013 [30]	Magnano u coaBT, 2013 [32] Magnano et al, 2013 [32]	Calzavara- Pinton u coaBT., 2013 [38] Calzavara- Pinton et al., 2013 [38]

4-75 Mec 4-75 months	12-27 Mec 12-27 months
7 рецидивов у 7/7 пациентов с ПР и ЧР после 1 курса ФДТ 7 relapses in 7/7 patients with CR and PR after 1 course of PDT	2 рецидива у 2/10 пациентов с ПР через 12 мес 2 relapses in the case of 2/10 patients with CR after 12 months
После 1 курса ФДТ: Пациенты: Пациенты: ПР 38% (5/13) СТ 16% (5/13) СТ 16% (5/13) PO 8% (1/13) После 2 курса ФДТ: Пациенты: ПР 17% (1/6) PO 17% (1/6) PO 17% (1/6) После 3 курса ФДТ: Пациенты: СТ 100% (2/2) After the 1st course of PDT: Patients: CR 38% (5/13) RO 8% (1/13) RO 8% (1/13) After the 2nd course of PDT: Patients: CR 17% (1/6) NC 16% (5/13) RO 8% (1/6) RO 17% (1/6) NC 66% (4/6) RO 17% (1/6) RO 10% (1/6) RO 17% (1/6) RO 10% (1/6) RO 17% (1/6) RO 100 RO 100 R	Пациенты: ПР 91% (10/11) ЧР 9% (1/11) Patients CR 91% (10/11) PR 9% (1/11)
1-3 курса (интервал не указан) 1-3 courses (interval is not mentioned)	
37 Дж/ cm <sup>2</sup> 37 J/cm <sup>2</sup>	150-200 Дж/см <sup>2</sup> 150-200 J/ст <sup>2</sup>
MerunoBuň adup 5-AJIK 16% maab, akcnoarupa 3 ч 5-ALA methyl ester 16% ointment, exposure 3 hours	Производное гематопорфирина 3-5 мг/кг Hematoporphyrin derivative 3-5 mg/kg
Bynbaa Vulva	Вульва, половой член, мошонка, перианальная область Vulva, penis, scrotum, perianal area
13/не указано 13/not stated	11/не указано 11/not stated
Rioli и [6] Rioli et al., 2018 [6]	Wang и coaer., 2022 [39] Wang et al., 2022 [39]

Примечания: ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СТ – стабилизация, РО – рост опухоли. Note: CR – complete regression, PR – partial regression, NC – no change, TG – tumor growth.

# Заключение

Поскольку ЭМРП встречается довольно редко, в литературе отсутствуют четкие рекомендации по лечению этого заболевания, которые были бы основаны на масштабных многоцентровых исследованиях сравнительной эффективности разных методов терапии. ФДТ показывает хорошие результаты лечения, как непосредственные (до 40% пациентов с полной регрессией очагов ЭМРП), так и долгосрочные (рецидивы

# ЛИТЕРАТУРА

- Ishizuki S., Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments // Curr Oncol. – 2021. – Vol. 28(4). – P. 2969-2986. doi: 10.3390/curroncol28040260.
- Leong J.Y., Chung P.H. A primer on extramammary Paget's disease for the urologist // Transl Androl Urol. – 2020. – Vol. 9(1). – P. 93-105. doi: 10.21037/tau.2019.07.14.
- Shim P.J., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2020. – Vol. 31. – 101911. doi: 10.1016/j. pdpdt.2020.101911.
- Jones R.E., Austin C., Ackerman A.B. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination // Am J Dermatopathol. 1979. Vol. 1(2). P. 101-132. doi: 10.1097/0000372-197900120-00002.
- Wagner G., Sachse M.M. Extramammary Paget disease clinical appearance, pathogenesis, management // Journal der Deutschen Dermatologischen Ges. – 2011. – Vol. 9(6). – P. 448-454. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07581.x.
- Rioli D.I., Samimi M., Beneton N., Hainaut E., Martin L., Misery L., Quereux G. Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study // Eur J Dermatol. – 2018. – Vol. 28(3). – P. 351-355. doi: 10.1684/ ejd.2018.3289.
- Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease // J Euro Acad Dermatol Venereol. –2007. – Vol. 21(5). – P. 581-90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x.
- Fardal R.W., Kierland R.R., Clagett O.T., Woolner L.B. Prognosis in cutaneous Paget's disease // Postgrad Med. –1964. – Vol. 36. – P. 584-93. doi: 10.1080/00325481.1964.11695362.
- Siesling S., Elferink M.A.G., van Dijck J.A., Pierie J.P., Blokx W.A. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands // Eur J Surg Oncol. – 2007. – Vol. 33. – P. 951-955. doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.028.
- Chanda J.J. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship of internal malignancy // J Am Acad Dermatol. –1985. – Vol. 13. – P. 1009-14.
- Herrel L.A., Weiss A.D., Goodman M., et al. Extramammary Paget's disease in males: survival outcomes in 495 patients // Ann Surg Oncol. – 2015. – Vol. 22(5). – P. 1625-30. doi: 10.1245/s10434-014-4139-y.
- 12. Chung P.H., Kampp J.T., Voelzke B.B. Patients' Experiences with Extramammary Paget Disease: An Online Pilot Study Querying a Patient Support Group // Urology. 2018. Vol. 111. P. 214-219. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.045.
- Tanaka V.D., Sanches J.A., Torezan L., Niwa A.B., Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties // Clinics (Sao Paulo, Brazil). – 2009. – Vol. 64(6). – P. 599-606. doi: 10.1590/s1807-59322009000600018.
- Park S., Grossfeld G.D., McAninch J.W., et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy // J Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 2112-6; discussion 2117. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65516-4.

у 21% пациентов на сроках наблюдения от 2 до 29 мес, возникшие в большинстве случаев при большой площади поражения). Преимуществами ФДТ являются отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения нескольких курсов лечения и хорошие косметические результаты. Наибольшая эффективность ФДТ отмечена при очагах небольшого размера (до 4 см<sup>2</sup>).

# REFERENCES

- Ishizuki S., Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments, *Curr Oncol*, 2021, vol. 28(4), pp. 2969-2986. doi: 10.3390/ curroncol28040260.
- Leong J.Y., Chung P.H. A primer on extramammary Paget's disease for the urologist, *Transl Androl Urol*, 2020, vol. 9(1), pp. 93-105. doi: 10.21037/tau.2019.07.14.
- Shim P.J., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, vol. 31, 101911. doi: 10.1016/j.pd-pdt.2020.101911.
- Jones R.E., Austin C., Ackerman A.B. Extramammary Paget's disease. A critical reexamination, Am J Dermatopathol, 1979, vol. 1(2), pp. 101-132. doi: 10.1097/0000372-197900120-00002.
- Wagner G., Sachse M.M. Extramammary Paget disease clinical appearance, pathogenesis, management, *Journal der Deutschen Dermatologischen Ges*, 2011, vol. 9(6), pp. 448-454. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07581.x.
- Rioli D.I., Samimi M., Beneton N., Hainaut E., Martin L., Misery L., Quereux G. Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study, *Eur J Dermatol*, 2018, vol. 28(3), pp. 351-355. doi: 10.1684/ejd.2018.3289.
- Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease, J Euro Acad Dermatol Venereol, 2007, vol. 21(5), pp. 581-90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x.
- Fardal R.W., Kierland R.R., Clagett O.T., Woolner L.B. Prognosis in cutaneous Paget's disease, *Postgrad Med*, 1964, vol. 36, pp. 584-93. doi: 10.1080/00325481.1964.11695362.
- Siesling S., Elferink M.A.G., van Dijck J.A., Pierie J.P., Blokx W.A. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands, *Eur J Surg Oncol*, 2007, vol. 33, pp. 951-955. doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.028.
- Chanda J.J. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship of internal malignancy, *J Am Acad Dermatol*, 1985, vol. 13, pp. 1009-14.
- Herrel L.A., Weiss A.D., Goodman M., et al. Extramammary Paget's disease in males: survival outcomes in 495 patients, Ann Surg Oncol, 2015, vol. 22(5), pp. 1625-30. doi: 10.1245/s10434-014-4139-y.
- Chung P.H., Kampp J.T., Voelzke B.B. Patients' Experiences with Extramammary Paget Disease: An Online Pilot Study Querying a Patient Support Group, *Urology*, 2018, vol. 111, pp. 214-219. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.045.
- Tanaka V.D., Sanches J.A., Torezan L., Niwa A.B., Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties, *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2009, vol. 64(6), pp. 599-606. doi: 10.1590/s1807-59322009000600018.
- 14. Park S., Grossfeld G.D., McAninch J.W., et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy, *J Urol*, 2001, vol. 166, pp. 2112-6; discussion 2117. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65516-4.
- 15. Nardelli A.A., Stafinski T., Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state

- of the science review, BMC Dermatol, 2011, vol. 11, pp. 13. doi:
- Nardelli A.A., Stafinski T., Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review // BMC Dermatol. – 2011. – Vol. 11. – P. 13. doi: 10.1186/1471-5945-11-13.
- Morris C.R., Hurst E.A. Extramammary Paget's Disease: A Review of the Literature Part II: Treatment and Prognosis // Dermatol Surg. 2020. Vol. 46(3). P. 305-311. doi: 10.1097/DSS.00000000002240.
- Zollo J.D., Zeitouni N.C. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease // Br J Dermatol. 2000. Vol. 142(1). P. 59-65.
- Haberman H.F., Goodall J., Llewellyn M. Extramammary Paget's disease // Can Med Assoc J. 1978. Vol. 118. P. 161-162.
- Kawatsu T., Miki Y. Triple extramammary Paget's disease // Arch Dermatol. – 1971. – Vol. 104. – P. 316-9. doi: 10.1001/archderm.1971.04000210090018.
- Watring W.G., Roberts J.A., Lagasse L.D., et al. Treatment of recurrent Paget's disease of the vulva with topical bleomycin // Cancer. – 1978. – Vol. 41. – P. 10-1. doi: 10.1002/1097-0142(197801)41:1<10::AID-CNCR2820410103>3.0.CO;2-G.
- Machida H., Moeini A., Roman L.D., et al. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 139. – P. 165-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.097.
- Louis-Sylvestre C., Haddad B., Paniel B.J. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2001. – Vol. 99. – P. 253-5. doi: 10.1016/ S0301-2115(01)00394-3.
- Choi J.B., Yoon E.S., Yoon D.K., et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease // BJU Int. 2001. Vol. 88. P. 297-8. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02326.x.
- Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибовидным микозом // Biomedical Photonics. 2022. Т. 11, № 1. С. 27–36. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-27-36
- 25. Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., В.Н. Капинус, Полькин 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
- 26. Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы) // Biomedical Photonics. 2021. Т. 10, № 4. С. 59–67. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-59-67
- Madan V., Loncaster J., Allan D., Lear J., Sheridan L., Leach C., et al. Extramammary Paget's disease treated with topical and systemic photodynamic therapy // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2005. – Vol. 2(4). – P. 309-311.
- Shieh S., Dee A.S., Cheney R.T., Frawley N.P., Zeitouni N.C., Oseroff A.R. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 146(6). – P. 1000-1005.
- Wang X.L., Wang H.W., Guo M.X., Xu S.Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – a single hospital experience // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2008. – Vol. 5(2). – P. 127-133.
- Fontanelli R., Papadia A., Martinelli F., Lorusso D., Grijuela B., Merola M., et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 130(1). – P. 90-94.
- Li Q., Gao T., Jiao B., Qi X., Long H.A., Qiao H., et al. Long-term follow-up of in situ extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy // Acta Derm. Venereo Andrettal. – 2010. – Vol. 90(2). – P. 159-164.
- Magnano M., Loi C., Bardazzi F., Burtica E.C., Patrizi A. Methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and topical tretinoin in a patient with vulvar extramammary Paget's disease // Dermatol. Ther. – 2013. – Vol. 26(2). – P. 170-172.

10.1186/1471-5945-11-13.
 Morris C.R., Hurst E.A. Extramammary Paget's Disease: A Review of the Literature Part II: Treatment and Prognosis, *Dermatol Surg*, 2020, vol. 46(3), pp. 305-311. doi: 10.1097/DSS.00000000002240.

- Zollo J.D., Zeitouni N.C. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2000, vol. 142(1), pp. 59-65.
- Haberman H.F., Goodall J., Llewellyn M. Extramammary Paget's disease, Can Med Assoc J, 1978, vol. 118, pp. 161-162.
- Kawatsu T., Miki Y. Triple extramammary Paget's disease, Arch Dermatol, 1971, vol. 104, pp. 316-319. doi: 10.1001/archderm.1971. 04000210090018.
- Watring W.G., Roberts J.A., Lagasse L.D., et al. Treatment of recurrent Paget's disease of the vulva with topical bleomycin, *Cancer*, 1978, vol. 41, pp. 10-11. doi: 10.1002/1097-0142(197801)41:1<10::AID-CNCR2820410103>3.0.CO;2-G.
- 21. Machida H., Moeini A., Roman L.D., et al. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: a systematic review of literature, *Gynecol Oncol*, 2015, vol. 139, pp. 165-171. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.097.
- Louis-Sylvestre C., Haddad B., Paniel B.J. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, vol. 99, pp. 253-255. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00394-3.
- 23. Choi J.B., Yoon E.S., Yoon D.K., et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease, *BJU Int*, 2001, vol. 88, pp. 297-298. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02326.x.
- 24. Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 27–36 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-27-36
- 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
- Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryaev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 59–67 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-59-67
- Madan V., Loncaster J., Allan D., Lear J., Sheridan L., Leach C., et al. Extramammary Paget's disease treated with topical and systemic photodynamic therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2005, vol. 2(4), pp. 309-311.
- Shieh S., Dee A.S., Cheney R.T., Frawley N.P., Zeitouni N.C., Oseroff A.R. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease, *Br. J. Dermatol*, 2002, vol. 146(6), pp. 1000-1005.
- Wang X.L., Wang H.W., Guo M.X., Xu S.Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – a single hospital experience, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2008, vol. 5(2), pp. 127-133.
- Fontanelli R., Papadia A., Martinelli F., Lorusso D., Grijuela B., Merola M., et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease, *Gynecol. Oncol*, 2013, vol. 130(1), pp. 90-94.
- Li Q., Gao T., Jiao B., Qi X., Long H.A., Qiao H., et al. Long-term follow-up of in situ extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy, *Acta Derm. Venereo Andrettal*, 2010, vol. 90(2), pp. 159-164.
- 32. Magnano M., Loi C., Bardazzi F., Burtica E.C., Patrizi A. Methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and topical tretinoin in a patient with vulvar extramammary Paget's disease, *Dermatol. Ther*, 2013, vol. 26(2), pp. 170-172.
- Raspagliesi F., Fontanelli R., Rossi G., Ditto A., Solima E., Hanozet F., et al. Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study, *Gynecol. Oncol*, 2006, vol. 103(2), pp. 581-586.

- Raspagliesi F., Fontanelli R., Rossi G., Ditto A., Solima E., Hanozet F., et al. Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 103(2). P. 581-586.
- Runfola M.A., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A., Dougherty T.J., Petrelli N.J. Photodynamic therapy for residual neoplasms of the perianal skin // Dis. Colon Rectum. – 2000. – Vol. 43(4). – P. 499-502.
- Housel J.P., Izikson L., Zeitouni N.C. Noninvasive extramammary Paget's disease treated with photodynamic therapy: case series from the Roswell Park Cancer Institute // Dermatol. Surg. – 2010. – Vol. 36(11). – P. 1718-1724.
- Kitagawa K.H., Bogner P., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate for the treatment of double extramammary Paget's disease // Dermatol. Surg. – 2011. – Vol. 37(7). – P. 1043-1046.
- Al Yousef A., Boccara O., Moyal-Barracco M., Zimmermann U., Saiag P. Incomplete efficacy of 5-aminolevulinic acid (5 ALA) photodynamic therapy in the treatment of widespread extramammary Paget's disease // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2012. – Vol. 28(1). – P. 53-55.
- Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MALPDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: oncologic and infectious indications // Photochem. Photobiol. Sci. – 2013. – Vol. 12(1). – P. 158-165.
- Wang D., Wang P., Li C., Zhou Z., Zhang L., Zhang G., Wang X. Efficacy and safety of HpD-PDT for Extramammary Paget's Disease refractory to conventional therapy: A prospective, open-label and single arm pilot study // Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022. Vol. 37. 102670. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102670.

- Runfola M.A., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A., Dougherty T.J., Petrelli N.J. Photodynamic therapy for residual neoplasms of the perianal skin, *Dis. Colon Rectum*, 2000, vol. 43(4), pp. 499-502.
- 35. Housel J.P., Izikson L., Zeitouni N.C. Noninvasive extramammary Paget's disease treated with photodynamic therapy: case series from the Roswell Park Cancer Institute, *Dermatol. Surg*, 2010, vol. 36(11), pp. 1718-1724.
- Kitagawa K.H., Bogner P., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate for the treatment of double extramammary Paget's disease, *Dermatol. Surg*, 2011, vol. 37(7), pp. 1043-1046.
- Al Yousef A., Boccara O., Moyal-Barracco M., Zimmermann U., Saiag P. Incomplete efficacy of 5-aminolevulinic acid (5 ALA) photodynamic therapy in the treatment of widespread extramammary Paget's disease, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*, 2012, vol. 28(1), pp. 53-55.
- Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MALPDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: oncologic and infectious indications, *Photochem. Photobiol. Sci*, 2013, vol. 12(1), pp. 158-165.
- Wang D., Wang P., Li C., Zhou Z., Zhang L., Zhang G., Wang X. Efficacy and safety of HpD-PDT for Extramammary Paget's Disease refractory to conventional therapy: A prospective, open-label and single arm pilot study, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, vol. 37, 102670. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102670.

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ

# И.В. Решетов<sup>1,2,3</sup>, С.В. Коренев<sup>4</sup>, Ю.С. Романко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ΦГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия
 <sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Москва, России
 <sup>3</sup>ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте», Москва, Россия
 <sup>4</sup>ΦГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

# Резюме

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее эффективных методов лечения базальноклеточного рака кожи (БКРК). По мере роста показателей заболеваемости БКРК во всём мире всё больше возрастает интерес к разработке новых методов диагностики и лечения заболевания с учётом отдалённых косметических результатов. В обзорной статье приводятся результаты отечественных и зарубежных исследований по лечению больных БКРК с помощью ФДТ. Представленные результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности самостоятельной ФДТ и комбинации ФДТ с другими методами лечения. ФДТ предлагается применять в сочетании с хирургическими методиками и лучевой терапией, иммуномодулирующими и химиотерапевтическими агентами, ингибиторами молекул, участвующих в канцерогенезе. Эти новые стратегии открывают путь к повышению эффективности лечения и профилактики БКРК. Во всех исследованиях отмечается безопасность неинвазивного лечения, низкий уровень побочных реакций при проведении терапии, хорошая переносимость для пациента и превосходные косметические результаты лечения. В разработанных в настоящее время в Европе и США руководствах представлены согласованные экспертные рекомендациях подчеркивается, что план терапии пациентов с трудно поддающимся лечению БКРК с использованием ФДТ. При этом в рекомендациях подчеркивается, что план терапии пациентов с трудно поддающимся лечению БКРК сокете.

**Ключевые слова:** базальноклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотогем, фотосенс, фотодитазин, фотолон, аминолевулиновая кислота.

Для цитирования: Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 35–39. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-35-39.

Контакты: Коренев C.B., e-mail: korenevsv@mail.ru

# MODERN ASPECTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF BASAL CELL SKIN CANCER

# Reshetov I.V.<sup>1,2,3</sup>, Korenev S.V.<sup>4</sup>, Romanko Yu.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia <sup>2</sup>FSBF FRCC of the FMBA, Moscow, Russia <sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia <sup>4</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

# Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is one of the most effective treatments for basal cell skin cancer (BCC). As the incidence rate of BCC is increasing worldwide, interest in developing new methods for diagnosing and treating this disease, taking into account long-term cosmetic results, is growing. The review article presents the results of domestic and foreign studies on the treatment of BCC with PDT. The presented results of studies from various domestic and foreign clinics indicate the high efficiency of independent PDT and a combination of PDT with other treatment methods. PDT is proposed to be used in combination with surgical methods and radiation therapy, immunomodulating and chemotherapeutic agents, and inhibitors of molecules involved in the carcinogenic process. These new strategies open the way to increasing the effectiveness of treatment and prevention of BCC. Moreover, in all studies, the safety of this non-invasive treatment, a low level of adverse reactions during therapy, good tolerance for the patient and excellent cosmetic treatment results are noted. The guidelines currently being developed in Europe and the United States provide consistent expert advice that reflects current published evidence of treatment outcomes for BCC using PDT. Moreover, the recommendations emphasize that the treatment plan for patients with "difficult to treat" BCC should be discussed at an interdisciplinary oncological council.

Key words: basal cell cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, photogem, photosens, photoditazine, photolon, aminolevulinic acid.

For citations: Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of basal cell skin cancer, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 35–39. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-35-39.

Contacts: Korenev S.V., e-mail: korenevsv@mail.ru

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ** 

# Введение

Во всем мире повсеместно растет заболеваемость раком кожи в целом [1], и, в том числе, продолжает увеличиваться заболеваемость наиболее распространенным раком человека – базальноклеточным раком кожи (БКРК) [2]. Проблема лечения БКРК также актуальна и для Российской Федерации, что обусловлено, в первую очередь, очень высокой заболеваемостью. Заболевание отличается рецидивирующим характером течения, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, с преобладанием поражения кожи лица, недостаточной эффективностью существующих методов лечения, значимыми косметическими дефектами. К основным методам лечения БКРК относят хирургический метод, лучевую терапию, криодеструкцию, иммунотерапию, диатермокоагуляцию [3–12].

Но вышеперечисленные методы лечения имеют ряд недостатков: значительные побочные эффекты, ограничения при необходимости повторного лечения, не всегда достаточно эффективные и органосохраняющие результаты лечения. В настоящее время одним из наиболее эффективных, малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения БКРК является фотодинамическая терапия (ФДТ) [3].

Сильная воспалительная реакция и активированная ФДТ иммунная защита организма против опухолей представляют одно из центральных событий в механизме деструкции опухоли и включают комплексный ряд взаимодействующих специфических и неспецифических реакций разных типов клеток, способных эффективно уничтожать опухолевые клетки путем цитолитических и апоптотических механизмов [13].

В последние годы метод ФДТ активно развивается [14]. По мнению многих коллег ФДТ – это эффективное и безопасное неинвазивное лечение БКРК с превосходным косметическим результатом. Эффективность ФДТ при БКРК подтверждается обширными исследованиями и клиническими испытаниями [15, 16].

# ФДТ при БКРК

В 2016 г. группа российских ученых представила результаты ФДТ 139 пациентов с БКРК. Было проведено исследование эффективности и безопасности ФДТ с использованием четырех фотосенсибилизаторов (ФС): фотогема, фотосенса, фотолона и фотодитазина. Было показано, что ФДТ с использованием ФС хлоринового ряда (фотолона и фотодитазина) обеспечивает лучшие долгосрочные результаты, улучшая безрецидивную 3-летнюю выживаемость до 90,4% и 92,3%, соответственно, по сравнению с 54,7% и 71,1% в группах, в которых лечение проводили с использованием фотогема и фотосенса. При этом авторы не отметили каких-либо осложнений после проведения ФДТ [17]. В 2019 г. подгруппа по ФДТ руководящего комитета Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum) подготовила руководство, в котором были рассмотрены все текущие утвержденные протоколы и появляющиеся новые показания к применению ФДТ при лечении актинического кератоза, болезни Боуэна и БКРК. В руководстве представлены согласованные экспертные рекомендации, отражающие текущие опубликованные доказательства эффективности ФДТ при лечении БКРК [18].

Многопрофильные эксперты из Европейского дерматологического форума, Европейской ассоциации дерматоонкологии (European Association of Dermato-Oncology) и Европейской организации исследований и лечения рака (European Organization of Research and Treatment of Cancer) совместно разработали рекомендации по диагностике и лечению БКРК, в которых утверждается, что ФДТ – эффективный метод лечения поверхностных и узловых форм БКРК. При лечении других форм БКРК рекомендуются другие альтернативные методы. Согласно рекомендациям, план терапии пациентов «с трудно поддающимися лечению» БКРК должен обсуждаться на междисциплинарном онкологическом совете [19].

На высокую эффективность ФДТ при лечении именно поверхностных и узловых форм указывают многочисленные авторы [20 – 23].

К.С. Blanco и соавт. показали высокую эффективность лечения поверхностных и узловых форм БКРК с помощью ФДТ при проведении многоцентрового клинического исследования, выполненного в период между 2012 и 2014 гг., с анализом побочных реакций во время и после ФДТ по стандартизированному протоколу лечения 866 случаев БКРК. Всего было пролечено 728 пациентов с подтвержденным клиническим и гистопатологическим диагнозом БКРК. Размер опухолей был диаметром до 2 см. Лечение включало кюретаж и местное применение крема, содержащего 20% метилового эфира 5-аминолевулината, с последующей ФДТ (длина волны излучения составляла 630 нм, мощность дозы – 150 Дж/см<sup>2</sup>), которую проводили через 3 ч после нанесения крема. Оценивали интенсивность болевых ощущений во время и после лечения. Интенсивность коррелировала с анатомической локализацией поражения. Пациенты сообщили о более высокой интенсивности боли в очагах, расположенных на голове и шее. На туловище и конечностях интенсивность боли была меньше. Количество сеансов также влияло на болевую реакцию. Авторы подчеркивают, что ФДТ занимает значимое место в лечении БКРК из-за ее низкой стоимости, простоты использования и низкого уровня побочных эффектов [24].

Ряд исследователей рекомендуют использовать именно ФДТ при лечении БКРК, если по тем или иным

причинам хирургическое лечение невозможно осуществить [25–27].

Несмотря на то, что в настоящее время в мире при лечении этой патологии чаще всего используется хирургическое лечение, ФДТ имеет преимущество в том, что является неинвазивным вариантом, обеспечивая высокую эффективность и оптимальные косметические результаты. Однако появляются резистентные или рецидивирующие опухоли, которые иногда становятся более агрессивными. Поэтому повышение эффективности ФДТ путем сочетания его с другими терапевтическими методами является интересной областью исследований. В зависимости от характеристик и типа опухоли ФДТ можно применять в сочетании с иммуномодулирующими (имиквимод) и химиотерапевтическими (5-фторурацил, метотрексат, диклофенак или др.) агентами, ингибиторами некоторых молекул, участвующих в канцерогенезе, хирургическими технологиями и лучевой терапией. Эти новые стратегии открывают путь к повышению эффективности лечения и профилактики БКРК [28].

ФДТ является альтернативой хирургическому методу при лечении БКРК. Тем не менее, пока в настоящее время в основном ФДТ применяется при лечении поверхностных опухолей. По утверждению исследователей из Болонского университета комбинированное лечение в виде предварительной обработки БКРК абляционными лазерами может повысить эффективность терапии. Они оценили результативность комбинированной терапии с использованием ФДТ и СО<sub>2</sub>-лазера для лечения поверхностных и узловых форм БКРК. В проспективном моноцентрическом исследовании пациенты с БКРК получали терапию с помощью непрерывного суперимпульсного СО,-лазера для узловой формы БКРК и фракционного СО -лазера для поверхностной формы БКРК. Впоследствии всем пациентам проводили ФДТ с использованием крема метилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты и лампы Aktilite CL128<sup>®</sup> (Galderma). 32 пациента, из них 20 мужчин и 12 женщин в возрасте от 45 до 96 лет (в общей сложности 181 очаг БКРК), получали лечение с помощью СО2-лазера в сочетании с ФДТ. Через 3 мес была достигнуто 100% излечение, в 97,2% случаев без признаков рецидива при наблюдении от 4 до 18 мес. Наблюдали легкие побочные реакции и хорошие эстетические результаты. Авторы рекомендуют эту

## ЛИТЕРАТУРА

- Байкалова О.И., Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А. Лечение плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.19, № 6. – С. 99–105.
- Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., Barker C., Mori S., Cordova M., Nehal K.S., Rossi A.M. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations // J Am Acad Dermatol. – 2019. – Vol. 80(2). – P. 303-317.

комбинированную терапию, основываясь на ее высокой эффективности, хороших эстетических результатах и небольшом количестве побочных эффектов [29].

Развитие комбинированного лечения с использованием ФДТ предлагают и X. Li с соавт., в исследовании которых 8 пациентов с периорбитальным БКРК получили ФДТ с использованием 5-аминолевулиновой кислоты в сочетании с хирургическим вмешательством. После удаления опухоли, в основном с сохранением нормальной ткани, каждую область опухоли облучали с использованием лазерного излучения с длиной волны 635 нм и плотностью мощности 177 Дж/см<sup>2</sup> в течение 15 мин. В общей сложности были проведены 3 курса ФДТ во время и после операции. БКРК был подтвержден гистологическим исследованием. Структуру тканей опухоли исследовали с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, которая показала, что ФДТ оказывает ингибирующее действие на рост клеток БКРК, вызывая их некроз. В последующем не было отмечено рецидивов при динамическом наблюдении на сроке до 5 лет. Пациенты с инфильтративным орбитальным БКРК смогли пройти протокол лечения с хорошими косметическими результатами и без значительных побочных эффектов. Авторы отмечают, что ФДТ в сочетании с ограниченным хирургическим вмешательством является безопасным, эффективным и минимально инвазивным методом лечения БКРК орбитальной локализации. При этом ФДТ во время и после операции может способствовать уменьшению объема хирургического вмешательства [30].

### Заключение

Область применения ФДТ продолжает расширяться. В настоящее время существуют достаточно много данных, демонстрирующих эффективность ФДТ при лечении различных форм БКРК. ФДТ показывает высокую результативность, хорошую переносимость терапии для пациента и превосходные косметические результаты. Учитывая, что боль остается наиболее распространенным побочным эффектом, в настоящее время разрабатывают различные эффективные стратегии, нацеленные на уменьшение болевых ощущений [31].

Во многих проспективных исследованиях показано повышение эффективности лечения БКРК при комбинированном применении ФДТ и других методов лечения.

## REFERENCES

- Baykalova O.I., Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin with the use og cryogenic technologies, *Siberian journal of oncology*, 2020, vol. 19, no. 6, pp. 99–105. (In Russian).
- Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., Barker C., Mori S., Cordova M., Nehal K.S., Rossi A.M. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations, *J Am Acad Dermatol*, 2019, vol. 80(2), pp. 303-317.

- Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical Photonics. 2016. Т. 5, № 2. С. 26–37.
- Белова И.А. Риски образования рецидивов, метастазов, новых первичных видов рака и косметических дефектов при злокачественных новообразованиях кожи и немецкий опыт их предотвращения // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. – 2013. –№ 1. – С. 25–39.
- Белова И.А. Методы микроскопически контролируемой хирургии (обзор литературы) // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. – 2013. –№ 3. – С. 22–34.
- 6. Поляков П.Ю., Олтаржевская Н.Д., Быченков О.А., Коровина М.А. Лучевая терапия рака кожи с направленным подведением радиосенсибилизатора метронидазола // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2013. –№ 1. С. 14–18.
- Бройнингер Х., Белова И. Инструкция к проведению микроскопически контролируемой хирургии и трехмерной гистологии для удаления злокачественных новообразований кожи // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. – 2017. –№ 4. – С. 62–72.
- Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И., Кропотов М.А., Алиева С.Б., Ягубов А.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 5-8.
- Прохоров Г.Г., Галунова Т.Ю., Раджабова З.А., Мадагов А.С., Котов М.А., Нажмудинов Р.А., Ракитина Д.А., Артемьев С.С. Микрофлора инфильтративно-язвенной формы базальноклеточного рака кожи на фоне криогенного лечения // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 486–489.
- Молочков А.В., Румянцев С.А., Хлебникова А.Н. Совершенствование интерферонотерапии базалиом больших размеров // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 314– 320.
- Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Азизян Р.И., Кива Е.В., Егорова А.В., Петерсон С.Б. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 67–72.
- Шайхалиев А.И., Петрук П.С., Аразашвили Л.Д., Поляков К.А., Черкесов И.В., Колобовникова А.И. Новые подходы в лечении базалиомы. Клинический случай // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. – 2018. –№ 2. – С. 45–49.
- Южаков В.В., Бурмистрова Н.В., Фомина Н.К., Бандурко Л.Н., Севанькаева Л.Е., Старовойтова А.В., Яковлева Н.Д., Цыганова М.Г., Ингель И.Э., Островерхов П.В., Каплан М.А., Грин М.А., Мажуга А.Г., Миронов А.Ф., Галкин В.Н., Романко Ю.С. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла а // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 4-14.
- Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
- Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 149–154.
- Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma // Future Oncol. – 2015. – Vol. 11(22). – P. 2991-2996.
- Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Молочков В.А., Молочков А.В. Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 447-450.
- Morton C.A., Szeimies R.M., Basset-Seguin N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Haedersdal M., Hofbauer G.F.L., Hunger R.E., Karrer S., Piaserico S., Ulrich C., Wennberg A.M., Braathen L.R. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy

- 3. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 26–37 (in Russian).
- Belova I.A. Risk of local relapse, metastases, new primary tumors, and cosmetic defects in patients with malignant skin tumors. German experience of their prevention, *Head and neck. Russian Journal*, 2013, no. 1, pp. 25–39 (in Russian).
- 5. Belova I.A. Methods of microscopically controlled surgery (review), Head and neck. Russian Journal, 2013, no. 3, pp. 22–34 (in Russian).
- Polyakov P.Y., Oltarzhevskaya N.D., Bychenkov O.A., Korovina M.A. Radiotherapy of skin carcinoma with directed application of metronidazol as a radiosensitizing agent, *Head and neck. Russian Journal*, 2013, no. 1, pp. 14–18 (in Russian).
- Breuninger H., Belova I. Instruction for conducting microscopically controlled surgery and threedimensional hystology for removal of malignant skin lesions, *Head and neck. Russian Journal*, 2017, no. 4, pp. 62–72 (in Russian).
- Pustynskiy I.N., Paches A.I., Tkachev S.I., Kropotov M.A., Alieva S.B., Yagubov A.S., Bazhutova G.A., Slanina S.V. Cryoradiotherapy for patients with locally advanced buccal skin cancer, *Siberian Journal* of Oncology, 2013, no. 6, pp. 5–8 (in Russian).
- Prokhorov G.G., Galunova T.Yu., Radzhabova Z.A., Madagov A.S., Kotov M.A., Nazhmudinov R.A., Rakitina D.A., Artemiev S.S. Microflora of infiltrative-ulcerative form of basal cell skin cancer against the background of cryogenic treatment, *Vopr Onkol*, 2017, vol. 63, no. 3, pp. 486-489 (in Russian).
- 10. Molochkov A.V., Rumyantsev S.A., Khlebnikova A.N. Enhancement of interferon treatment for large basaliomas, *Almanac of Clinical Medicine*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 314-320 (in Russian).
- 11. Pustynskiy I.N., Tabolinovskaya T.D., Tkachev S.I., Alieva S.B., Azizian R.I., Kiva E.V., Egorova A.V., Peterson S.B. The treatment of patients with locally-advanced recurrent skin cancer of the face by cryoradiotherapy, *Siberian Journal of Oncology*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 67–72 (in Russian).
- Shaikhaliev A.I., Petruk P.S., Arazashvili L.D., Polyakov K.A., Cherkesov I.V., Kolobovnikova A.I. New approaches in basal cell carcinoma treatment. Case report, *Head and neck. Russian Journal*, 2018, no. 2, pp. 45–49 (in Russian).
- Yuzhakov V.V., Burmistrova N.V., Fomina N.K., Bandurko L.N., Sevanjkaeva L.E., Starovoytova A.V., Yakovleva N.D., Tsyganova M.G., Ingelj I.E., Ostroverkhov P.V., Kaplan M.A., Grin M.A., Mazhuga A.G., Mironov A.F., Galkin V.N., Romanko Yu.S. Morphofunctional characteristics of rat sarcoma M-1 after photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll a derivative, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 4, pp. 4-14 (in Russian).
- Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020. *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10(4), pp. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
- 15. Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy, *Siberian Journal of Oncology*, 2022, vol. 21, no. 5, pp. 149–154.
- Fargnoli M.C., Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma, *Future Oncol*, 2015, vol. 11(22), pp. 2991-2996.
- Romanko Y.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Y.V., Kuntsevich Z.S., Tretiakova E.I., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Molochkov A.V. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes, *Vopr Onkol*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 447-50 (in Russian).
- Morton C.A., Szeimies R.M., Basset-Seguin N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Haedersdal M., Hofbauer G.F.L., Hunger R.E., Karrer S., Piaserico S., Ulrich C., Wennberg A.M., Braathen L.R. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, vol. 33(12), pp. 2225-2238.
- Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., Kaufmann R., Bastholt L., Seguin N.B., Bataille V., Marmol V.D., Dummer R., Harwood C.A., Hauschild A., Höller C., Haedersdal M., Malvehy J., Middleton M.R., Morton

2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2019. – Vol. 33(12). – P. 2225-2238.

- Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., Kaufmann R., Bastholt L., Seguin N.B., Bataille V., Marmol V.D., Dummer R., Harwood C.A., Hauschild A., Höller C., Haedersdal M., Malvehy J., Middleton M.R., Morton C.A., Nagore E., Stratigos A.J., Szeimies R.M., Tagliaferri L., Trakatelli M., Zalaudek I., Eggermont A., Grob J.J.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines // Eur J Cancer. – 2019. – Vol. 118. – P. 10-34.
- Morton C., Szeimies R.M., Sidoroff A., Wennberg A.M., Basset-Seguin N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Hofbauer G., Hunger R., Karrer S., Lehmann P., Piaserico S., Ulrich C., Braathen L.; European Dermatology Forum. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy // Eur J Dermatol. – 2015. – Vol. 25(4). – P. 296-311.
- Ozog D.M., Rkein A.M., Fabi S.G., Gold M.H., Goldman M.P., Lowe N.J., Martin G.M., Munavalli G.S. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide therapy // Dermatol Surg. – 2016. – Vol. 42(7). – P. 804-827.
- Savoia P., Deboli T., Previgliano A., Broganelli P. Usefulness of Photodynamic Therapy as a Possible Therapeutic Alternative in the Treatment of Basal Cell Carcinoma // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16(10). – P. 23300-23317.
- Morton C.A. A synthesis of the world's guidelines on photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer // Eur J Cancer. – 2018. – Vol. 153(6). – P. 783-792.
- Blanco K.C., Inada N.M., Silva A.P., Stringasci M.D., Buzzá H.H., Ramirez D.P., Sálvio A.G., Moriyama L.T., Kurachi C., Bagnato V.S. A Multicenter Clinical Study of Expected and Unexpected Side Reactions During and After Skin Cancer Treatment by Photodynamic Therapy // Skinmed. – 2017. – Vol. 15(2). – P. 113-118.
- Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И, Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия больного базальноклеточным раком кожи ушной раковины стадии ТЗN0M0 (клиническое наблюдение) // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 68–70.
- Paoli J., Gyllencreutz J.D., Fougelberg J., Backman E.J., Modin M., Polesie S., Zaar O. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma // Dermatol Pract Concept. – 2019. – Vol. 9(2). – P. 75-81.
- Каплан М.А., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия как новый радикальный метод лечения у больных с рецидивными опухолями «неудобной» локализации // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 238.
- Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T., Zamarrón A., González S., Juarranz Á., Gilaberte Y. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16(10). – P. 25912-25933.
- Ferrara F., Lacava R., Barisani A., Messori S., Patrizi A., Bardazzi F., Vaccari S. Combined CO2 laser and photodynamic therapy enhances the efficacy of treatment of basal cell carcinomas // J Dtsch Dermatol Ges. – 2019. – Vol. 17(12). – P. 1251-1256.
- Li X., Tan L., Kou H., Zhang J., Wang Y., Li G., Lu Y. Ocular preservation through limited tumor excision combined with ALA-PDT in patients with periocular basal cell carcinoma // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2019. – Vol. 27. – P. 291-294.
- Zeitouni N.C., Sunar U., Rohrbach D.J., Paquette A.D., Bellnier D.A., Shi Y., Wilding G., Foster T.H., Henderson B.W. A prospective study of pain control by a 2-step irradiance schedule during topical photodynamic therapy of nonmelanoma skin cancer// Dermatol Surg. – 2014. – Vol. 40(12). – P. 1390-1394.

C.A., Nagore E., Stratigos A.J., Szeimies R.M., Tagliaferri L., Trakatelli M., Zalaudek I., Eggermont A., Grob J.J.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines, *Eur J Cancer*, 2019, vol. 118, pp. 10-34.

- Morton C., Szeimies R.M., Sidoroff A., Wennberg A.M., Basset-Seguin N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Hofbauer G., Hunger R., Karrer S., Lehmann P., Piaserico S., Ulrich C., Braathen L.; European Dermatology Forum. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy, *Eur J Dermatol*, 2015, vol. 25(4), pp. 296-311.
- Ozog D.M., Rkein A.M., Fabi S.G., Gold M.H., Goldman M.P., Lowe N.J., Martin G.M., Munavalli G.S. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide therapy, *Dermatol Surg*, 2016., vol. 42(7), pp. 804-827.
- Savoia P., Deboli T., Previgliano A., Broganelli P. Usefulness of Photodynamic Therapy as a Possible Therapeutic Alternative in the Treatment of Basal Cell Carcinoma, *Int J Mol Sci*, 2015, vol. 16(10), pp. 23300-23317.
- 23. Morton C.A. A synthesis of the world's guidelines on photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer, *Eur J Cancer*, 2018, vol. 153(6), pp. 783-792.
- Blanco K.C., Inada N.M., Silva A.P., Stringasci M.D., Buzzá H.H., Ramirez D.P., Sálvio A.G., Moriyama L.T., Kurachi C., Bagnato V.S. A Multicenter Clinical Study of Expected and Unexpected Side Reactions During and After Skin Cancer Treatment by Photodynamic Therapy, *Skinmed*, 2017, vol. 15(2), pp. 113-118.
- Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of a patient with basal cell skin cancer of the ear stage T3N0M0 (clinical case), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 68–70 (in Russian).
- Paoli J., Gyllencreutz J.D., Fougelberg J., Backman E.J., Modin M., Polesie S., Zaar O. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma, Dermatol Pract Concept, 2019, vol. 9(2), pp. 75-81.
- Kaplan M.A., Romanko Y.S. Photodynamic therapy as a new radical treatment for patients with recurrent tumors, *Vopr Onkol*, 2000, vol. 46, no. 2, p. 238 (in Russian).
- Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T., Zamarrón A., González S., Juarranz Á., Gilaberte Y. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer, *Int J Mol Sci*, 2015, vol. 16(10), pp. 25912-25933.
- Ferrara F., Lacava R., Barisani A., Messori S., Patrizi A., Bardazzi F., Vaccari S. Combined CO2 laser and photodynamic therapy enhances the efficacy of treatment of basal cell carcinomas, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019, vol. 17(12), pp. 1251-1256.
- Li X., Tan L., Kou H., Zhang J., Wang Y., Li G., Lu Y. Ocular preservation through limited tumor excision combined with ALA-PDT in patients with periocular basal cell carcinoma, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, vol. 27, pp. 291-294.
- Zeitouni N.C., Sunar U., Rohrbach D.J., Paquette A.D., Bellnier D.A., Shi Y., Wilding G., Foster T.H., Henderson B.W. A prospective study of pain control by a 2-step irradiance schedule during topical photodynamic therapy of nonmelanoma skin cancer, *Dermatol Surg.*, 2014, vol. 40(12), pp. 1390-1394.

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ** 

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНОЙ С ВПЧ – АССОЦИИРОВАННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ШЕЙКИ МАТКИ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

# Е.В. Филоненко, Н.И. Григорьевых, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

# Резюме

Представлен клинический пример проведения своевременной, безопасной и эффективной фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентки с LSIL, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), после неэффективной вакцинации вакциной Гардасил®4. Клиническое наблюдение демонстрирует низкую эффективность вакцинации против ВПЧ больных с установленной ВПЧ-инфекцией. У пациентки отсутствие адекватного лечения на протяжении около 1,5 лет привело к развитию ВПЧ-ассоциированной СIN I шейки матки. В Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей и МР МНИОИ им. П.А. Герцена пациентке проведен курс противовирусной ФДТ с достижением полной регрессии дисплазии и полной эрадикации вирусов ВПЧ. Лечение пациентка перенесла хорошо, без осложнений. Срок безрецидивного наблюдения – 19 мес.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, CIN, LSIL, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, ВПЧ-инфекция.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия больной с ВПЧ – ассоциированной LSIL шейки матки (клиническое наблюдение) // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 40–44. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-40-44.

Контакты: Филоненко E.B., e-mail: derkul23@yandex.ru

# PHOTODYNAMIC THERAPY IN A PATIENT WITH HPV - ASSOCIATED LSIL OF THE CERVICE (CLINICAL CASE)

# Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Kaprin A.D.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

# Abstract

The article describes a clinical example of timely, safe and effective photodynamic therapy (PDT) in a patient diagnosed with human papillomavirus (HPV) CIN I-associated cervical cancer after ineffective vaccination with 4-valent Gardasil vaccine. Clinical observation demonstrates the low effectiveness of HPV vaccination in patients with established HPV infection. In this patient, the lack of adequate treatment for about 1.5 years led to the development of HPV associated CIN I of the cervix. Center for Laser and Photodynamic Diagnostics and Therapy of Tumors and MRI P.A. Herzen, the patient underwent a course of antiviral PDT with the achievement of complete regression of dysplasia and complete eradication of HPV viruses. The patient tolerated the treatment well, without complications. The period of relapse-free follow-up is 19 months.

Key words: cervical dysplasia, CIN, photodynamic therapy, photosensitizer, HPV infection.

For citations: Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in a patient with HPV - associated LSIL of the cervice (clinical case), Biomedical Photonics, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 40–44 doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-3-40-44.

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

В настоящее время считается доказанной роль персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ). Для профилактики рака в таких клинических ситуациях общепринятой тактикой в настоящее время является применение вакцины против ВПЧ. Клиническое применение вакцины гардасил было начато в 2006 г., церварикс – в 2009 г. С тех пор в популяции привитых молодых женщин (12–26 лет) отмечается снижение инфицирования ВПЧ. Однако профилактическая вакцинация не индуцирует иммунитет у лиц с установленной инфекцией ВПЧ или новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ. Считается доказанным, что четырехвалентная вакцина Гардасил®4 на 99% эффективна против ВПЧ

ENF

и, как следствие, эффективна для предотвращения остроконечных кондилом и генитальных бородавок, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов.

По прогнозным данным литературы до 80% сексуально активных женщин заразятся в течение своей жизни разными типами ВПЧ-инфекции, и в большинстве случаев это будет транзиторная, бессимптомная инфекция, излечиваемая иммунной системой в течение от 6 мес до двух лет. Только в результате персистенции ВПЧ-инфекции может развиться цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкой, умеренной или высокой степени (CIN I – III), которая в конечном итоге может прогрессировать в РШМ [1]. Учитывая изложенное, своевременное и эффективное лечение ВПЧинфекции является технологией профилактики РШМ.

# Приводим клиническое наблюдение

Больная Н., 28 лет, обратилась к гинекологу в августе 2019 г., была впервые выявлена ВПЧ-инфекция шейки матки. ПЦР исследование выявило наличие ВПЧ 31, 56 и 59 типов в количестве 1,1 x 10\*3 ст., 6,9 x 10\*2 ст., 1,2 x 10\*4 ст., соответственно. Лечение не проводили. При повторном обследовании 01.02.2020 г. выявлено носительство ВПЧ 31 типа в количестве 1,3 x 10\*5 ст., 59 типа – 6,9 x 10\*5 ст. Была рекомендована вакцинация от ВПЧ. С марта по сентябрь 2020 г. пациентке проведена вакцинация и дважды ревакцинация вакциной Гардасил<sup>®</sup>4.

При контрольном ПЦР-исследовании на ВПЧ от 23.09.20 г. выявлено носительство ВПЧ 31 типа в количестве 4,7 x 10\*3 ст., 56 типа – 8,6 x 10\*5 ст. При цитологическом исследовании на атипические клетки от 23.09.2020 г. выявлены ASC-US («реактивные изменения клеток» по терминологической системе Бетесда). Больная оставлена под динамическое наблюдение. Цитологическое исследование мазков с шейки матки от 04.12.20 г. выявило LSIL (CIN I), дискариоз, койлоцитоз; ПЦР-исследование – наличие ВПЧ 31 типа в количестве 4,1 x 10\*3 ст., 56 типа – 1,3 x 10\*6 ст.

Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. Заключение первичного гинекологического осмотра: наружные половые органы сформированы правильно, наружное отверстие уретры без патологии. Осмотр в зеркалах: слизистая влагалища не изменена, на слизистой шейки матки имеется эндоцервикальная эктопия вокруг наружного зева шириной до 1,2 см. РV: шейка матки не уплотнена; тело матки обычной формы и размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки слева и справа не определяются, область их безболезненна, своды свободные, инфильтраты в параметриях не определяются, маточно-прямокишечное углубление свободно, ректовагинальная перегородка интактна.

17.12.2020 г. выполнено цитологическое исследование стекло-препаратов с шейки матки и цервикального канала. Мазок с шейки матки №20/6-3009: клетки плоского эпителия промежуточного и поверхностного слоев, в части которых отмечаются признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитарная трансформация, метаплазированные клетки, элементы воспаления, умеренная смешанная флора. Заключение: цитограмма умеренно выраженного воспаления, клетки плоского эпителия с признаками ВПЧ-инфекции и интраэпителиального поражения низкой степени – LSIL (CIN I).

Мазок с цервикального канала №20/6-3010: клетки плоского эпителия, часть из которых с признаками койлоцитарной трансформации, метаплазированные клетки, группы и скопления клеток цилиндрического эпителия, клетки крови, слизь. Заключение: клетки плоского эпителия с признаками ВПЧ-инфекции и интраэпителиального поражения низкой степени – LSIL (CIN I).

Иммуноцитохимическое исследование от 23.12.2020 г. №20/8-124 выполнено с использованием маркеров р16 и Кіб7. В части клеток плоского эпителия отмечается положительная умеренная экспрессия белка р16. Индекс пролиферативной активности Кіб7 в клетках плоского эпителия низкий. Заключение: ИЦХ-данные совместно с данными цитологического исследования соответствуют картине ВПЧ-ассоциированного интраэпителиального поражения низкой степени – LSIL.

10.01.21 г. выполнено МРТ органов малого таза с прицельным исследованием шейки матки. Заключение: эндоцервикс неоднородного МР-сигнала, толщиной от 2 до 3 мм, объёмные образования шейки матки не выявлены. Своды влагалища и параметрии интактны.

Протокол УЗИ органов малого таза от 12.01.21 г. (9-ый день цикла): мочевой пузырь не изменён. Матка размерами 47,4х28,3х42,5 мм, миометрий однороден, отмечено расширение дуговых вен тела матки до 2,6 мм; эндометрий толщиной 8,3 мм, эхопозитивен, однороден, контуры чёткие, ровные. Толщина срединных структур шейки матки до 12,3 мм (дупликутура), с единичными мелкими анэхогенными единичными включениями, умеренно выраженной васкуляризацией. Цервикальный канал расширен до 1,5 мм за счёт анэхогенного содержимого. На уровне перешейка определяются немногочисленные интраи субэндоцервикальные кисты размером до 4,3 мм. Левый яичник размерами 32x20x25 мм с фолликулами размерами до 19x11,4x18 мм, правый – 29,4x14x24 мм с фолликулами размерами до 7 мм. Определяется скудное количество свободной жидкости в малом тазу.

Учитывая длительную, около 1,5 лет, персистенцию ВПЧ, неэффективность примененных ранее лечебных подходов, на онкологическом консилиуме было принято решение о проведении ФДТ.

В феврале 2021 г. был проведен курс ФДТ (см. рис.).

Контрольный гинекологический осмотр состоялся в июне 2021 г. Заключение: слизистая оболочка шейки матки гладкая, равномерной окраски, очагов эктопии Е.В. Филоненко, Н.И. Григорьевых, А.Д. Каприн Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи

цервикального эпителия нет. Взят соскоб из цервикального канала для цитологического исследования. Заключение от 07.06.2021 № 3556-57/21: клетки плоского эпителия поверхностных слоев, группы клеток цилиндрического эпителия, цитограмма без особенностей; в соскобе с шейки матки клетки плоского эпителия поверхностных слоев без признаков атипии.

При контрольном осмотре в октябре 2021 г. выполнено очередное контрольное цитологическое исследование препарата соскоба из цервикального канала № 77790000094 – NILM; препарата соскоба с шейки матки № 77790000093 – NILM. При ПЦР-исследовании на ВПЧ № 77790000092 ВПЧ не обнаружены.

При контрольном обследовании в сентябре 2022 г. в препаратах соскобов из цервикального канала и шейки матки – NILM; при ПЦР исследование на ВПЧ – ВПЧ не обнаружены.

Больная наблюдается более 19 мес без рецидива LSIL, с полной эрадикацией ВПЧ.

# Обсуждение

В настоящее время во всем мире ВПЧ признан этиологическим фактором развития РШМ и ее предраковых поражений [2]. ДНК вируса обнаруживается в 99,7% случаев предрака и РШМ [3]. РШМ является четвертым наиболее распространенным видом рака у женщин во всем мире и четвертой по значимости причиной смерти среди женщин [7]. Выделяют группы ВПЧ «низкого риска» (6, 11, 42, 43 типы), они практически не обнаруживаются при РШМ. К группе ВПЧ «высокого риска», которые выделяют при плоскоклеточном РШМ относят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 56, 58, 64 и 68 типов [4]. Хотя некоторые ВПЧ-инфекции могут спонтанно разрешаться вследствие работы собственной иммунной системы, исследования показали, что ВПЧ-инфекция «высокого риска» является основным триггером для развития поражений шейки матки [5]. Поэтому для пациентов с персистирующей инфекцией высокого риска в течение более одного года следует предпринять своевременное лечение для предотвращения злокачественных поражений шейки матки. Что касается пациентов с поражением шейки матки низкой степени, то следует проводить быстрое и активное лечение, чтобы способствовать негативной конверсии ВПЧ и предотвратить дальнейшее прогрессирование CIN.

Возникновение CIN можно определить как сложный механизм неконтролируемого деления клеток, который может включать клеточные изменения и эпигенетические факторы такие, как интеграция гена ВПЧ. При наличии инфекции ВПЧ, ДНК мутирует в клеточных и других условиях окружающей среды, что приводит к интеграции и запуску механизмов синтеза вирусной ДНК и ДНК хозяина. Следовательно, вирусы могут ускользать от механизмов клеточной и гуморальной иммунной защиты, способствовать пролиферации клеток и ингибировать апоптоз [6].



Рис. Фото шейки матки больной Н.: а – до ФДТ; б – 3 мес после ФДТ. Fig. Photo of the cervix of the patient N.: а – before PDT; b – 3 months after PDT.

К СІN относят ряд патоморфологических изменений, таких как аномальная пролиферация клеток, плохая дифференцировка, ядерные аномалии и усиление митозов в эпителиальных клетках шейки матки при стимуляции ВПЧ. СІN тесно связана и предшествует РШМ [7].

В соответствии с гистологической классификацией CIN подразделяют на три степени в зависимости от степени дисплазии опухолевых клеток: CIN I – легкая, CIN II – умеренная, CIN III – тяжелая дисплазия и карцинома in situ, что отражает непрерывный патологический процесс возникновения и развития инвазивного РШМ [8].

В рамках проекта по стандартизации терминологии нижнего аногенитального плоского эпителия (LAST), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) использовались для переименования плоскоклеточных эпителиальных поражений нижних отделов полового тракта, включая шейку матки, связанных с ВПЧ-инфекцией, в плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) [9].

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения HSIL без надлежащего лечения имеют высокий риск прогрессирования в инвазивную карциному шейки матки. Выбор метода лечения определяется индивидуально в зависимости от распространенности процесса, возраста и других факторов. Основными вариантами лечения являются конизация шейки матки с использованием лазерной, ультразвуковой, электро- и радиохирургической техники, криотерапия и ФДТ [10]. Что касается лечения LSIL, то некоторые специалисты считают, что LSIL представляет собой лишь мгновенную экспрессию после инфицирования ВПЧ, которая имеет отличные от злокачественных опухолей биологические свойства с высокой естественной скоростью регрессии [11]. Rouzier R. et al. опубликовали данные, что 60-90% LSIL могут саморегрессировать естественным путем в течение 2 лет. В то время как 30% LSIL персистируют, а не менее 10% прогрессируют до HSIL [12].

Таким образом, раннее выявление и лечение персистирующей инфекции ВПЧ высокого риска и дисплазии может эффективно предотвратить возникновение РШМ.

Благодаря знаниям о том, что ВПЧ является основным этиологическим фактором развития РШМ, были

ENF

разработаны меры профилактики заболевания: разработана и с 2006 г. применяется в клинической практике профилактическая вакцина против ВПЧ [13].

В России доступны два типа вакцин, предназначенных для прививки от ВПЧ. Гардасил®4 – четырёхвалентная рекомбинантная (от ВПЧ типов 6, 11, 16, 18), держатель/владелец регистрационного удостоверения препарата фирма «MERCK SHARP & DOHME, B.V.» (Нидерланды); и Церварикс<sup>®</sup> – бивалентная рекомбинантная, адсорбированная, содержащая адъювант AS04 (от ВПЧ типов 16 и 18), производится в Бельгии компанией «GlaxoSmithKline Biologicals». В Европе помимо этих двух вакцин используют и девятивалентную вакцину Гардасил<sup>®</sup>9, которая действует против ВПЧ девяти типов: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, наиболее часто выявляемых при РШМ после ВПЧ 16 и 18 типов [14]. Тем не менее, даже с перекрестной защитой и увеличением числа типов ВПЧ, охватываемых девятивалентной вакциной, любые вакцины против ВПЧ не защищают от всех типов вируса, повышающих риск развития РШМ [15].

В случаях, если у пациентки диагностируют носительство ВПЧ, применение вакцины неоправданно. В ряде стран, таких как Китай, Россия, Мексика, Италия и др. активно применяется ФДТ ВПЧ-ассоциированного предрака и начального РШМ. Механизм действия основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС), накапливаться в опухолевой ткани и при взаимодействии с излучением света определенной длины волны инициировать за счет серии фотофизических процессов повреждение и/или разрушение структур опухоли. Основными мишенями фотодинамического воздействия являются опухолевые клетки, микрососудистая сеть опухоли и окружающей стромы, инфильтрирующие опухоль клеточные элементы иммунной системы организма [16]. Одновременно с противоопухолевым эффектом лечения ФДТ обладает и противовирусным воздействием, обусловленным селективным накоплением ФС в клетках, инфицированных ВПЧ, с последующим их прямым фототоксическим разрушением.

Комитетом по этике медицинских исследований «Международной больницы здоровья матери и ребенка мира Китайского института социального обеспечения» («Medical Research Ethics Committee of the International Peace Maternity & Child Health Hospital of China Welfare Institute») было одобрено исследование 115 пациентов с ВПЧ-ассоциированной СІN, поступивших в больницу с октября 2020 г. по июнь 2021 г. Средний возраст больных составил 35,71±2,51 лет. Проводили 3 курса ФДТ с интервалом в 7-14 дней с местной аппликацией препарата на основе 5-АЛК и последующим облучением в течение 30 мин, плотность мощности 80 мВт/см<sup>2</sup>. Общая частота излечения и отрицательных ВПЧ-тестов составила 79,0%. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 6 мес после лечения [17].

В мексиканском исследовании ФДТ была проведена 30 женщинам в возрасте 33 лет. На основании цитологического анализа, молекулярных тестов и гистопатологической оценки образцов биопсии пациенты были разделены на две группы: инфицированные ВПЧ высокого риска и с наличием CIN I (группа наблюдения) и только инфицированные ВПЧ высокого риска (контроль). Три пациентки выбыли из исследования в связи с беременностью. Для ФДТ применяли местные аппликации препаратом на основе 5-АЛК с последующим облучением шейки матки (световая доза 200 Дж/см<sup>2</sup>). Биопсию пораженных участков с последующим гистологическим исследованием препаратов выполняли до проведения ФДТ и через 3, 6 и 12 мес после лечения. В контрольной группе достигнуты следующие результаты: 73% пациенток избавились от инфекции по данным ПЦР через 3 мес после ФДТ, через 6 мес доля больных с полной эрадикацией ВПЧ увеличилось до 80%. При наблюдении в течение 12 мес результат лечения сохранялся.

В группе наблюдения (ВПЧ + CIN I), включавшей 12 пациентов, через 3 мес после ФДТ у 5-и установлена полная регрессия CIN I, при наблюдении в течение 12 мес рецидивов не выявлено. По данным ПЦР мазков, взятых через 3 мес, 9 пациентов излечились от инфекции, через 6 мес число случаев полной эрадикации ВПЧ возросло до 10-и. Этот результат оставался постоянным в течение 12 мес наблюдения. В случаях, когда помимо ВПЧ-инфекции диагностировали бактериальный вагиноз, заболевание было излечено у 83% пациенток через 3 мес после ФДТ, отсутствие вагиноза сохранялось в течение всех 12 мес наблюдения [18].

В нашем клиническом наблюдении приведены данные лечения и динамического мониторинга больной, у которой на фоне длительной персистенции ВПЧ высокоонкогенных типов 31 и 56 развилась дисплазия шейки матки – LSIL. Предпринятая врачами по месту жительства попытка вакцинации Гардасил<sup>®</sup>4 не могла достичь положительного результата в отношении уже имеющихся вирусов. Применение ФДТ привело к эрадикации ВПЧ и излечению пациентки.

# Выводы:

Представленное в статье клиническое наблюдение демонстрирует низкую эффективность вакцинации против ВПЧ при наличии персистенции ВПЧ-инфекции, а также возможность и целесообразность применения противовирусной ФДТ в подобных клинических ситуациях.

В мировой литературе имеются сведения об эффективном применении ФДТ с 5-АЛК с противовирусной целью у женщин с персистенцией ВПЧ при отсутствии атипии эпителия шейки матки.

Противовирусная ФДТ с 5-АЛК является перспективной технологией, способной приводить к эрадикации ВПЧ-инфекции и, как следствие, способствовать профилактике РШМ.

# ЛИТЕРАТУРА

- Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases // Cancer. – 2017. – vol. 123. – P. 2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588.
- Zur Hausen H., Boyle P., Waggoner S. Peng Guan et al. Human papillomavirus types in 115789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer // Int J Cancer. – 2013. – Vol. 131(10). – P. 2349-2359. doi: 10.1002 / ijc.27485.
- Olusola P., Banerjee H.N., Philley J.V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities // Cells. – 2019. – vol. 8. – P. 622.
- Onuki M., Matsumoto K., Iwata T., Yamamoto K., Aoki Y. et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: implications for screening and vaccination in Japan // Cancer Sci. – 2020. – vol. 111. – P. 2546-2557.
- Zheng J.J., Song J.H., Yu C.X., Wang F., et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia // BMC Womens Health. – 2019. – vol. 19. – P. 109.
- Chan C.K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongrtay K., Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives // J Oncol. – 2019. – vol. 2019 eCollection. – P. 3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
- Mitra A., Tzafetas M., Lyons D., Fotopoulou C., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management // Br J Hosp Med (Lond). – 2016. – vol. 77. – P. 118-123.
- Castle P.E., Murokora D., Perez C., Alvarez M., Quek S.C., Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions // Int J Gynaecol Obstet. – 2017. – vol. 138. – P. 20-25.
- Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., Heller D.S., et al. Members of LAST Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology // Arch Pathol Lab Med. – 2012. – vol. 136. – P. 1266-1297.
- Li X., Liu M., Ji Y., Qu P. The effectiveness of cold-knife conization (CKC) for post-menopausal women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a retrospective study // BMC Surg. – 2021. – vol. 21. – P. 241.
- Segura S.E., Ramos-Rivera G., Hakima L., Suhrland M., Khader S. Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot rule out highgrade lesion: diagnosis, histological outcomes and human papillomavirus results // Cytopathology. – 2019. – vol. 30. – P. 99-104.
- 12. Rouzier R. Management of CIN1 // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2008. – vol. 37(S1). – P. 114-120.
- Muñoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. JNCI J // Natl. Cancer Inst. – 2010. – vol. 102. – P. 325-339. doi: 10.1093/jnci/djp534.
- Chabeda A., Yanez R.J.R., Lamprecht R., Meyers A.E., Rybicki E.P., Hitzeroth I.I. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases // Papillomavirus Res. – 2018. – vol. 5. – P. 46-58. doi: 10.1016/j.pvr.2017.12.006.
- Higgins L.M., Dirksing K.N., Ding L., Morrow C.D., Widdice L.A., Kahn J.A. Adolescents' intention and self-efficacy to follow Pap testing recommendations after receiving the HPV vaccine // Hum. Vaccines Immunother. – 2016. – vol. 12. – P. 1498-1503. doi: 10.1080/21645515.2016.1150395.
- 16. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
- Yi Chen, Ying Xu, Zhengrong Zhang, Zhenhong Xiong, and Dan Wu. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy effectively ameliorates HPV-infected cervical intraepithelial neoplasia // Am J Transl Res. – 2022. – vol. 14(4). – P. 2443-2451.
- Maldonado A.E., Osorio Peralta M.O., Moreno V.A., Martínez Guzmán, L. A., et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy in Elimination of HPV-16 and HPV-18 Associated with CIN I in Mexican Women // Photochemistry and Photobiology. – 2017. – vol. 93(5). – P. 1269-1275.doi:10.1111/php.12769

# REFERENCES

- Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*, 2017, vol. 123, pp. 2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588.
- 2. Zur Hausen H., Boyle P., Waggoner S. Peng Guan et al. Human papillomavirus types in 115789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer, *Int J Cancer*, 2013, vol. 131(10), pp. 2349-2359. doi: 10.1002 / ijc.27485.
- Olusola P., Banerjee H.N., Philley J.V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities, *Cells*, 2019, vol. 8, p. 622.
- 4. Onuki M., Matsumoto K., Iwata T., Yamamoto K., Aoki Y. et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: implications for screening and vaccination in Japan, *Cancer Sci*, 2020, vol. 111, pp. 2546-2557.
- Zheng J.J., Song J.H., Yu C.X., Wang F., et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia, *BMC Womens Health*, 2019, vol. 19, pp. 109.
- Chan C.K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongrtay K., Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives, *J Oncol*, 2019, vol. 2019 eCollection, p. 3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
- Mitra A., Tzafetas M., Lyons D., Fotopoulou C., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management, *Br J Hosp Med (Lond)*, 2016, vol. 77, pp. 118-123.
- Castle P.E., Murokora D., Perez C., Alvarez M., Quek S.C., Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions, *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, vol. 138, pp. 20-25.
- Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., Heller D.S., et al. Members of LAST Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, *Arch Pathol Lab Med*, 2012, vol. 136, pp. 1266-1297.
- Li X., Liu M., Ji Y., Qu P. The effectiveness of cold-knife conization (CKC) for post-menopausal women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a retrospective study, *BMC Surg*, 2021, vol. 21, p. 241.
- Segura S.E., Ramos-Rivera G., Hakima L., Suhrland M., Khader S. Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot rule out highgrade lesion: diagnosis, histological outcomes and human papillomavirus results. *Cytopathology*, 2019, vol. 30, pp. 99-104.
- 12. Rouzier R. Management of CIN1, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008, vol. 37(S1), pp. 114-120.
- Muñoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women, JNCI J. Natl. *Cancer Inst*, 2010, vol. 102, pp. 325-339. doi: 10.1093/jnci/djp534.
- Chabeda A., Yanez R.J.R., Lamprecht R., Meyers A.E., Rybicki E.P., Hitzeroth I.I. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases, *Papillomavirus Res*, 2018, vol. 5, pp. 46-58. doi: 10.1016/j. pvr.2017.12.006.
- Higgins L.M., Dirksing K.N., Ding L., Morrow C.D., Widdice L.A., Kahn J.A. Adolescents' intention and self-efficacy to follow Pap testing recommendations after receiving the HPV vaccine, *Hum. Vaccines Immunother*, 2016, vol. 12, pp. 1498-1503. doi: 10.1080/21645515.2016.1150395.
- Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(4), pp. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22 25.
- Yi Chen, Ying Xu, Zhengrong Zhang, Zhenhong Xiong, and Dan Wu. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy effectively ameliorates HPV-infected cervical intraepithelial neoplasia, *Am J Transl Res*, 2022, vol. 14(4), pp. 2443-2451.
- Maldonado A.E., Osorio Peralta M.O., Moreno V.A., Martínez Guzmán, L. A., et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy in Elimination of HPV-16 and HPV-18 Associated with CIN I in Mexican Women, *Photochemistry and Photobiology*, 2017, vol. 93(5), pp. 1269-1275.doi:10.1111/php.12769



# ЖИВАЯ ЭНЕРГИЯ 3FIA

# ФОТОРАН Еб ФОТОРАН Еб 50 M 50 mr

# Фоторане;

# НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



Действующее вещество природного



происхождения



Быстрое накопление в патологической ткани -1,5-3 часа



Отсутствие аллергических реакций

Длительное хранение без потери активности вещества - 3 года

# ПАРТНЁРЫ:



Отсутствие гепато и нефротоксичности, низкая фототоксичность



Низкая стоимость



По вопросам приобретения +7 (495) 659-64-93 +7 (499) 726-26-98



фотосенсибилизатор хлоринового ряда



«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:



В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "онкология"»

www.fotoditazin.com www.фотодитазин.рф

# ООО «BETA-ГРАНД»

123056, г. Москва, ул. Красина, д. 27, стр. 2 Тел.: +7 (499) 253-61-81, +7 (499) 250-40-00 E-mail: fotoditazin@mail.ru