

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР)

А.Э. Аккалаева, В.В. Клименко, А.А. Аванесян, В.В. Егоренков,
А.А. Богданов, В.М. Моисеенко

POSSIBILITIES OF INTRALUMINAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY (REVIEW)

А.Э. Аккалаева

Врач отделения эндоскопии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

В.В. Клименко

Младший научный сотрудник.
ORCID: 0000-0002-6234-0604

А.А. Аванесян

Кандидат медицинских наук,
заведующая отделением эндоскопии.

В.В. Егоренков

Кандидат медицинских наук, заместитель
директора по медицинской части.
ORCID: 0000-0002-3473-2053.

А.А. Богданов

Кандидат физико-математических наук,
заместитель директора по научной работе.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

В.М. Моисеенко

Профессор, доктор медицинских наук,
директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской
помощи (онкологический)».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.E. Akkalaeva

Doctor of the endoscopy department,
Saint Petersburg Clinical Research
and Practical Centre for Specialized
Types of Medical Care
(Oncological).

Saint-Petersburg, Russia,

197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2,
Leningradskaya str: 68a Lit A.

V.V. Klimenko

Junior researcher.

ORCID: 0000-0002-6234-0604.

A.A. Avanesyan

PhD, MD,

Head of the endoscopy department.

V.V. Egorenkov

PhD, MD, Deputy Director for Medicine.

ORCID: 0000-0002-3473-2053

A.A. Bogdanov

PhD, Deputy director for science.

ORCID: 0000-0002-7887-4635.

V.M. Moiseyenko

Professor, MD, Director,

Saint Petersburg Clinical Research and

Practical Centre for Specialized Types

of Medical Care

(Oncological).

ORCID: 0000-0003-4807-7915.

В связи с высокой частотой выявления неоперабельных опухолей желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы существует потребность в паллиативных методах восстановления проходимости данных органов. Также такая потребность есть в случаях невозможности эндоскопического удаления при опухолях I стадии. Фотодинамическая терапия является перспективным методом лечения рака пищевода и немелкоклеточного рака легкого; но несмотря на это, она пока не получила широкого распространения во всем мире. В настоящей работе на основе литературных данных рассматривается эффективность, безопасность и возможность применения эндоскопической фотодинамической терапии в качестве вспомогательной или основной терапии при ранних и неоперабельных опухолях органов желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы.

Ключевые слова: опухолевый стеноз, фотодинамическая терапия, эндоскопия, ранний рак, фотосенсибилизаторы.

High incidence of inoperable tumors of the gastrointestinal tract and respiratory system are required the palliative methods to restore the patency of these organs. There is also a need in case of endoscopic treatment for the I stage tumors is not possible. Photodynamic therapy is a promising method for the treatment of esophageal cancer and non-small cell lung cancer; however, despite this fact, it is still not widely used worldwide. In this article based on the literature data we review the effectiveness, safety and possibility of using endoscopic photodynamic therapy as an complementary or primary therapy for early and inoperable tumors of the gastrointestinal tract and respiratory system.

Key words: tumor stenosis, photodynamic therapy, endoscopy, early cancer, photosensitizers.

Введение

Введение больных с неоперабельной опухолью органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дыхательной системы (ДС) должно максимально улучшать качество жизни, включая применение методик специфического лечения. Одним из самых частых осложнений является опухолевый стеноз, который мешает самостоятельному питанию при поражении ЖКТ и дыханию, если распространяется на крупные бронхи. Современные методы терапии – такие как эндоскопическое стентирование (ЭС) и эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция (ЭАПК), – помогают успешно разрешить данную проблему, но имеют ряд недостатков. Для ЭС характерно развитие осложнений в виде кровотечений (10%), формирования свищей и перфораций (1%), миграции стента (2,7%–35%, в зависимости от локализации опухоли и покрытия стента), прорастания опухоли в стент при локальном прогрессировании (1,5–19%), обструкции стента пищей (1–4%) и др. [1] Также случается, что ЭС применять нельзя: например, если опухоль распространена локально. А ЭАПК применима лишь при наличии экзофитного компонента опухоли. Формирование гастро-, энтеро- и колостом существенно снижает качество жизни. Значительно расширяет возможности современной онкологии метод фотодинамической терапии (ФДТ). Основным механизмом цитотоксического действия ФДТ является прямое воздействие на опухолевые клетки синглетного кислорода, который образуется в результате локального лазерного облучения опухолевой ткани с накопленным фотосенсибилизатором.

Фотосенсибилизаторы

Фотосенсибилизаторы – это природные или синтетические молекулярные соединения, которые способны проникать и накапливаться в биологических тканях (клетках). При воздействии светового (в случае современной ФДТ – лазерного) излучения определенной длины волны на фотосенсибилизатор происходит его переход в возбужденное (триплетное) состояние с последующей передачей энергии молекулам кислорода. При этом молекулы кислорода, находящиеся исходно в триплетном состоянии, переходят при близком контакте с молекулами фотосенсибилизатора в синглетное состояние, обладающее повышенной реакционной способностью, т. е. становятся активными окислителями. Также могут образовываться и другие активные формы кислорода –

ионы, свободные радикалы, перекиси. Синглетный кислород окисляет биомолекулы, приводя к их деградации, что в итоге приводит к гибели опухолевых клеток при ФДТ. Эффективность генерации синглетного кислорода зависит от концентрации фотосенсибилизатора, оксигенации ткани и интенсивности лазерного излучения.

В настоящее время в клинической практике применяется целый ряд фотосенсибилизаторов, различающихся физико-химическими, фармакологическими характеристиками и стоимостью [2–4]. Фотосенсибилизаторы первого поколения являются производными гематопорфирина, имеют небольшой коэффициент экстинкции, максимум возбуждения 630 нм и длительный период кожной фототоксичности. Излучение с такой длиной волны обладает малой эффективной глубиной проникновения в биологическую ткань (порядка 3 мм), поэтому для эффективной доставки энергии в более глубокие ткани необходимо применение высоких доз облучения. Фотосенсибилизаторы второго поколения на основе хлоринов, фталоцианинов, 5-аминолевулиновой кислоты, частично компенсируют указанные недостатки предшественников. Например, для фотосенсибилизаторов на основе хлорина еб значимым преимуществом является увеличенный коэффициент экстинкции и сдвиг максимума возбуждения до 662 нм. Излучение с такой длиной волны уже имеет эффективную глубину проникновения в биологическую ткань 5–7 мм.

В настоящее время в Российской Федерации являются официально разрешенными к клиническому применению следующие фотосенсибилизаторы: Фотодитазин® (действующее вещество: хлорина Еб димеглюмин), Радахлорин® (действующее вещество: натриевые соли хлорина еб, хлорина рб, пурпурина 5), Фотолон® (действующее вещество: тринатриевая соль Хлорина Еб), Фотосенс® (действующее вещество: гидроксисалюминия трисульфопталоцианин), Аласенс® (действующее вещество: 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорид).

Одним из способов улучшения эффективности ФДТ может являться создание новых фотосенсибилизаторов, имеющих сдвинутый в инфракрасную область максимум спектра поглощения, либо таргетная доставка фотосенсибилизаторов в опухолевые клетки. В частности, возможно создание опухолевых специфических рецепторных препаратов на основе фотосинтетических платформ наноносителей, которые

способствуют активному поглощению и абсорбции фотосенсибилизаторов в опухолевых клетках, приводя к усилению эффекта терапии [5].

Но более важным параметром, определяющим эффективность ФДТ вне зависимости от типа фотосенсибилизатора, на наш взгляд является контроль концентрации кислорода в опухолевой ткани. Мониторинг оксигенации опухолевой ткани во время сеанса ФДТ, осуществляемый путем измерения парциального давления кислорода или определения уровня маркеров гипоксии, может быть использован, чтобы избежать облучения участков опухоли вхолостую. Кроме того, фракционирование дозы облучения во время сеанса путем управления периодами облучения и теньвыми промежутками может способствовать повторной перфузии кислорода в тканях, а это компенсирует кислородное истощение, вызываемое фотохимическими реакциями [6–8].

Клиническое применение эндоскопической внутрипросветной ФДТ у больных неоперабельным раком органов ЖКТ и ДС

На сегодняшний день в литературе представлены результаты исследований эффективности применения эндоскопической ФДТ как для паллиативного, так и для радикального лечения опухолей.

ФДТ в лечении рака пищевода

Уано Т. и соавторы оценили результаты фотодинамической терапии у 25 пациентов с опухолью пищевода после химиолучевой и лучевой терапии [9]. В качестве фотосенсибилизатора использовали талапорфин (моно-L-аспартил хлорин е6) в дозе 40 мг/м². Облучение проводили диодным лазером с длиной волны 664 нм и дозой облучения 100 Дж/см² при плотности мощности 150 мВт/см². Частота локального полного ответа составила 88,5% (95% ДИ: 69,8–97,6%). Средний период наблюдения за пациентами составил 8,4 месяца. У 6 пациентов средний безрецидивный период составил до 14 месяцев. Метастазирование в регионарных лимфоузлах, а также отдаленное метастазирование развилось у 4 пациентов в течение 3–4 месяцев. При выполнении теста на светочувствительность у 18 больных (69,2%) фототоксичная реакция кожи прекратилась через неделю после введения талапорфина, у остальных 7 больных (30,8%) – через две недели. Самыми распространенными токсическими эффектами, связанными с ФДТ, были боли в пищеводе в 14 случаях (53,8%), лихорадка – в 8 (30,8%). Летальных исходов, связанных с методикой лечения и прогрессированием заболевания, выявлено не было.

В 2008 г. Е.В. Филоненко и соавторы представили исследование эффективности метода фотодинамической терапии при лечении рака пищевода [10]. В период с 1992 по 2006 г. в Московского НИИ онкологии им. Герцена 48 пациентам с ранним раком пище-

вода T1N0M0 была проведена эндоскопическая ФДТ. В результате терапии полный регресс наблюдали в 77% случаев, частичный регресс – в 23%. Срок наблюдения составил 3–11 лет. Медиана выживаемости составила 4,59 года. Авторы исследования делают заключение о том, что метод ФДТ может быть успешно применен при лечении рака пищевода на ранних стадиях и может стать альтернативой хирургическому лечению, особенно у пациентов с серьезными сопутствующими патологиями.

В 2012 г. J. Lindenmann и соавт. представили результаты ретроспективного исследования для 248 пациентов с неоперабельной опухолью пищевода, осложненной дисфагией, и сравнили результаты комбинированного паллиативного лечения ФДТ с химиотерапией и химиолучевой терапией. Было показано, что медиана выживаемости у пациентов, получавших сочетанное с ФДТ лечение, составила 50,9 месяцев против 17,3 месяцев для лечения без ФДТ [11].

Тот факт, что на сегодняшний день внутрипросветная ФДТ не является методом выбора при лечении ранних раков органов ЖКТ, обусловлен тем, что существуют более радикальные техники: такие, как эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Частота отсутствия рецидива в течение пяти лет при эндоскопической резекции слизистой составляет 82,5%, а при эндоскопической диссекции в подслизистом слое 82–100% (в зависимости от степени инвазии) [12, 13].

В то же время В. Overholt и соавторы в исследовании 2005 г. сравнили эффективность ФДТ при лечении дисплазии слизистой пищевода и внутрислизистой аденокарциноме и показали, что при дисплазии легкой степени полный регресс может быть достигнут в 93%, при тяжелой степени в 78%, а при внутрислизистой аденокарциноме в 44% случаев [14].

В работе А. Туманиной и соавторов было представлено исследование, проведенное в Российском Приморском краевом онкологическом диспансере с 2014 по 2016 г. В него были включены 17 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода протяженностью от 2 см до 5 см, осложненным дисфагией III степени [15]. Чтобы устранить дисфагию, больным проводили сеанс эндоскопической ФДТ, используя фотосенсибилизатор Радахлорин в дозе 0,6–0,8 мг/кг и дозу облучения 150–300 Дж/см². Лазерное излучение подводили через оптоволоконно с цилиндрическим диффузором длиной 1–5 см. Расширение просвета пищевода до диаметра 1 см и более наблюдали у 2 (11,8%) пациентов, дисфагия полностью купировалась клинически. Восстановление просвета до диаметра 0,6–0,8 см отмечалось у 14 (82,4%) пациентов – они смогли питаться кашицеобразной или жидкой пищей. Только в 1 (5,8%) случае диаметр просвета оставался прежним, и характер питания больного не изменился. 7-ми (41,2%) пациентам с частичным эффектом было выполнено дальнейшее

ЭС опухолевого стеноза. У 5 (29,4%) пациентов с начальной дисфагией III степени и локализацией опухоли в верхней трети пищевода при невозможности ЭС частичный эффект поддерживался повторными курсами ФДТ с периодом наблюдения от 3 месяцев до 2 лет.

В работе D. Kohoutova и соавторов были представлены результаты исследования, проводимого в период с 2006 по 2009 г. в University College London Hospital (UCLH). В нем приняли участие 64 пациента с диагнозом пищевод Барретта [16]. Больные были разделены на 2 группы. В 34 случаях в качестве фотосенсибилизатора использовалась 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) и в 30 – Фотифрин (порфимер натрия). Из исследования по разным причинам были исключены по 3 пациента из каждой группы. С учетом того, что максимальная протяженность облучения составила 6 см, участки метаплазии были стратифицированы по количеству необходимых сегментов. В общей сложности 17 пациентов из группы 5-АЛК имели один сегмент лечения, а 14 пациентов – двойной сегмент (>6 см) лечения. Из группы Фотифрина у 14 пациентов отмечалось по одному сегменту, а у 13 пациентов – по два сегмента. По гистологическим данным у всех пациентов наблюдалась высокая степень дисплазии. Применяли два протокола лечения, ранее представленных в работе Dunn J. и соавторов [17].

Медиана наблюдения после завершения лечения ФДТ составила 67 месяцев (2–111 месяцев). При первом контрольном эндоскопическом исследовании отмечалось статистически значимая разница между

группами в отношении полного исчезновения кишечной метаплазии, 5-АЛК: 17 из 31 (55%) в группе 5-АЛК против 6 из 27 (22%) в группе Фотифрина. Однако существенной разницы в полном ответе по поводу лечения дисплазии не было: 20 из 31 (65%) в группе 5-АЛК и 13 из 27 (48%) в группе Фотифрина. У 7 из 20 пациентов (35%) в группе 5-АЛК, у которых первоначально успешно была устранена дисплазия, и у 7 из 13 с первоначальным успехом после Фотифрина (54%) возник рецидив дисплазии. Ранние и поздние рецидивы возникали с одинаковой частотой как после 5-АЛК, так и после Фотифрина – примерно через 4 и 109 месяцев соответственно [16].

В таблице 1. представлены комплексные данные по используемым фотосенсибилизаторам и протоколам лазерного облучения, применяемые в клинических исследованиях при ФДТ рака пищевода.

ФДТ в лечении рака желудка

Н. Kato и соавторы описали результаты эндоскопической ФДТ рака желудка у 28 пациентов: 17 пациентов с ранней формой рака и 11 пациентов с инвазивными формами опухолей [18]. Гистологически все опухоли были аденокарциномами. В работе использовали фотосенсибилизатор гематопорфирин и лазер на аргоновом красителе с длиной волны 630 нм. Излучение лазера подводили с помощью оптоволоконка с плотностью мощности 100–400 мВт/см² в течение 10–30 мин., что позволяло добиваться дозы облучения 34–960 Дж/см². После применения ФДТ в 10 случаях из 17 у пациентов с ранним раком был достигнут полный регресс. В 6-ти удаленных опухолях полный регресс

Таблица 1.

Фотосенсибилизаторы и параметры лазерного облучения, применяемые в клинических исследованиях при ФДТ рака пищевода

Фотосенсибилизатор	Доза облучения	Длина волны, нм	Способ подведения излучения	Литературный источник
Талапорфин 40 мг/м ²	100 Дж/см ² ; плотность мощности: 150 мВт/см ²	664 нм	Оптоволоконно с торцевым наконечником	2017 Yano T. и соавт. [9]
Фотифрин 2 мг/кг	100 Дж/см ² ; 100 Дж/см	630 нм	Оптоволоконно с диффузором 3–4 см в баллонном катетере	2012 Lindenmann J. и соавт. [11]
Фотифрин 2 мг/кг	130 Дж/см; мощность: 400 мВт/см.	630 нм	Оптоволоконно с цилиндрическим диффузором 5, 7, 9 см в баллоне с прозрачной частью 3, 5, 7 см.	2005 Overholt B. и соавт. [14]
Радахлорин 0,6–0,8 мг/кг	150–300 Дж/см ² ; время: от 10 до 40 мин.	662 нм	Оптоволоконно с цилиндрическим диффузором (1–5 см)	2017 Туманина А. и соавт. [15]
5-АЛК 60 мг/кг	200 Дж/см ² ; 1100 Дж/см; время: 2000 с	635 нм	Оптоволоконно с цилиндрическим диффузором в баллоне диаметром 18 мм	2018 Kohoutova D. и соавт. [16] 2013 Dunn J. и соавт. [17]
Фотифрин 2 мг/кг	28 Дж/см ² ; 130 Дж/см; Время – 520 с	635 нм	Оптоволоконно с диффузором в баллоне диаметром 15 мм	2018 Kohoutova D. и др. [16] 2013 Dunn J. и др. [17]

был подтвержден гистологически. После ФДТ у пациентов с инвазивной формой опухоли наблюдали частичный регресс. Было установлено, что полному регрессу опухоли при инвазии в мышечный слой и серозную оболочку препятствует недостаточная глубина проникновения активирующего излучения.

Эндоскопическая ФДТ в лечении колоректального рака (КРР)

В исследовании Н. Varrt и соавт. были оценены результаты эндоскопической ФДТ неоперабельного колоректального рака, проводимой 10 пациентам [19]. Применяли фотосенсибилизатор гематопорфирин в дозе 2,5 мг/кг и красный лазер 630 нм с мощностью 50–100 мВт и временем облучения 500–1000 с. Дозу облучения 50 Дж подавали вплотную к поверхности опухоли, используя кварцевое оптоволокно. Всем пациентам проводили эндоскопическую ультразвуковую диагностику до начала ФДТ с целью определения степени инвазии опухоли в стенку кишки и после ФДТ для определения глубины некроза для стандартной дозы фотосенсибилизатора, что позволило проводить дозиметрические расчеты. Наилучшие результаты у этой группы больных были получены при опухолях с небольшой глубиной инвазии. У 2-х таких пациентов получилось достигнуть полного регресса опухоли. Осложнение в виде гемодинамически значимого кровотечения наблюдали у 1 пациента через 8 дней после ФДТ. В результате исследования авторы сделали вывод о том, что ФДТ в качестве радикального лечения более эффективна при опухолях с небольшой глубиной инвазии.

В исследовании 1991 г. Н. Kashtan и соавторы описали результаты исследования эффективности ФДТ при паллиативном лечении 6 пациентов с первичной и рецидивирующей опухолью прямой кишки [20]. Целью работы также было определение токсичности используемого фотосенсибилизатора – Фоторфина. У 5 из 6 пациентов отмечали клиническое улучшение, регресс опухоли отмечали также по результатам компьютерной томографии. Побочный эффект развился только у 1 пациента – отмечали солнечный ожог после выписки.

ФДТ в лечении рака ДС

В 2010 г. J. Usuda и соавторы провели анализ четырехлетнего наблюдения за 75 пациентами (91 опухоль) с плоскоклеточным раком бронхов. Им проводили ФДТ с использованием фотосенсибилизатора талапорфин [21]. В данной работе был использован диодный лазер 664 нм с непрерывным режимом облучения и двумя типами оптоволокон, с торцевым излучением и с цилиндрическим диффузором. Применяли дозу облучения 100 Дж/см² при плотности мощности 150 мВт/см² и временем облучения 10–12 мин. Принимали во внимание макроскопический тип опухоли, основанный на классификации Японского онкологического общества по раку легкого: плоскоинфильтративный, полиповидный и узловой типы.

Полный клинический регресс был достигнут в 94% при опухолях размером ≤1,0 см (66 из 70) и в 90,4% при опухолях размером >1,0 см (19 из 21), что свидетельствовало об отсутствии существенной разницы между размером опухоли и клиническим ответом. В то же время при плоско-инфильтративном варианте опухоли размером ≤1,0 см полный регресс был достигнут в 94% (65 из 69), при размере >1,0 см – в 88% случаев (15 из 17). При полиповидном – в 100% (1 из 1) при опухоли размером ≤1,0 см и в 100% (3 из 3) при размерах >1,0 см. При узловом варианте наблюдали только опухоль >1,0 см в диаметре, и опухоль была полностью излечена в 100% (1 из 1) соответственно. В данном исследовании клинический ответ практически не зависел от размера опухоли.

Применение ФДТ как при ранней стадии, так и при прогрессирующем немелкоклеточном раке легких имеет ряд преимуществ: относительно благоприятный прогноз в отношении побочных эффектов, возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях и возможность, при необходимости, сразу начать специфическое лечение. Кроме того, наличие в опухолях мутаций, приводящих к химио- или радиорезистентности, не ограничивают эффективность ФДТ [22].

S. Lam и соавторы еще в 1987 г. провели исследование применения внутрипросветной ФДТ перед лучевой терапией 11 пациентам с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого, осложненным обтурацией дыхательных путей [23]. В работе использовали фотосенсибилизатор Фотифрин II, облучение проводили лазером Coherent 630 нм с цилиндрическими диффузорами 0,5, 1,0, 1,5 см мощностью 400 мВт/см и дозой облучения 300 ж/см длины диффузора. Опухоли малого размера облучали торцевым волокном с микролинзой с дозой облучения 200 Дж/см² и плотностью мощности 200 мВт/см² (время облучения 12–17 мин.). У всех пациентов клинически и инструментально наблюдалось купирование дыхательной недостаточности через четыре недели после начала терапии, а более длительное наблюдение, основанное на данных спирометрии, вентиляционно-перфузионном сканировании легких, компьютерной томографии, бронхоскопии и показателях качества жизни, показало, что применение ФДТ до начала лучевой терапии обеспечивало улучшение качества жизни и стабилизацию опухолевого процесса.

В исследовании, проведенное в 2006 г. в Медицинском центре Университета штата Огайо, был включен 41 пациент с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого [24]. У 32 (78%) больных из данной группы наблюдалась III стадия заболевания. Больные получали внутрипросветную ФДТ в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией. В работе применяли фотосенсибилизатор Фотифрин в дозе 2 мг/кг, облучение проводили лазером 630 нм при плотности мощности 400 мВт/см и дозе облучения

200 Дж/см². В результате терапии 18-ти из 32 пациентов с неоперабельной опухолью стала возможна хирургическая операция, а в 27% случаев лечение ограничилось лобэктомией, вместо планируемой пневмонэктомии. Трехлетней выживаемости достигли 19 (46%) больных (чаще в группе с перенесенной лобэктомией). Для них продолжительность жизни составила в среднем 35,9 месяца. Среди пациентов, которым хирургическое лечение не проводилось, продолжительность жизни составила в среднем 14,7 месяца.

А.Л. Акопов и соавторы в 2016 г. провели исследование, целью которого было создание стратегии индивидуального подхода при эндоскопической ФДТ при центральном немелкоклеточном раке легкого [25]. Методика была основана на расчете степени накопления фотосенсибилизатора в тканях злокачественной опухоли и скорости его фотовыгорания в процессе облучения. Использовали фотосенсибилизатор Радахлорин в дозе 1 мг/кг и проводили облучение лазером с длиной волны 662 нм в импульсном режиме с цилиндрическими диффузорами длиной 0,6 см. Применяли мощность 720 мВт и дозу облучения 150 Дж/см². Были сформированы 2 группы по 45 пациентов неоперабельным немелкоклеточным раком легкого II–IV стадии. Контрольная группа получала стандартную эндоскопическую ФДТ с применением импульсно-периодического режима. В исследуемой группе дополнительно использовали флуоресцентный контроль за счет применения диагностического режима облучения на длине волны 408 нм. Бронхоскопия в исследуемой группе проводилась через 2 часа после введения Радахлорина с целью выявления участков с интенсивным накоплением фотосенсибилизатора. Диагностический свет подводили через световод, прикрепленный к бронхоскопу. Выявленные участки подвергались фотодинамическому облучению. У 43 (96%) из 45 пациентов в исследуемой группе наблюдали интенсивную флуоресценцию в области стеноза опухоли, у 2 (4%) пациентов были ложноотрицательные результаты. Таким образом, чувствительность флуоресцентной диагностики составила 96%. Также у 4-х (9%) пациентов отмечалась флуоресценция участков слизистой оболочки, удаленных от основного опухолевого очага. Этим больным была выполнена биопсия из данных участков слизистой по результатам которой в трех случаях отмечался первичный плоскоклеточный рак, в одном – аденокарцинома.

По данным бронхоскопии, через 3 недели после эндоскопической ФДТ в исследуемой группе полный эндобронхиальный ответ наблюдался у 8 (18%) пациентов, частичный – у 35 (78%), стабилизация – у 1 (2%), прогрессирование заболевания – у 1 (2%). У последних 2-х пациентов не наблюдали флуоресценцию фотосенсибилизатора при облучении в диагностическом режиме. В контрольной группе полный эндобронхиальный ответ наблюдался у 6-ти

(13%) пациентов, частичный у 36 (80%) пациентов, стабильное течение заболевания – у 2 (5%) пациентов, прогрессирующее течение заболевания – 1 (2%) пациента. Таким образом было показано, что разница в эффективности эндоскопической ФДТ с применением дополнительной диагностики по сравнению со стандартной ФДТ статистически незначима, но может дать информацию о дополнительных очагах опухолевого распространения, невидимыми визуально.

Иммунный ответ и абскопальный эффект при ФДТ

На сегодняшний день известно, что ФДТ может вызывать иммуногенную гибель клеток и высвобождать молекулярные структуры, активирующие врожденный и адаптивный иммунный ответ. Тип фотосенсибилизатора, световая доза, гистологический и макроскопический тип опухоли играют решающую роль в формировании эффективного противоопухолевого иммунитета при ФДТ. Таким образом, оптимизация всех этих параметров и индивидуальный подход имеют решающее значение для достижения благоприятных клинических результатов [26].

В работе J.W. Kleinovink и соавторов было проведено экспериментальное исследование комбинированного воздействия ФДТ и иммунотерапии у мышей с двойными опухолями [27]. В работе было показано, что ФДТ приводила к полному регрессу облучаемой опухоли и замедляла рост второй опухоли за счет повышения инфильтрации опухоли CD8+ Т-клетками. Эффект объясняли ФДТ индуцированной презентацией опухолевого антигена в облучаемой опухоли и специфической активацией Т-лимфоцитов. Комбинация ФДТ с анти-CTLA-4 антителами значительно улучшала терапевтическую эффективность и выживаемость мышей с двойными опухолями. Эти результаты показывают, что локальное воздействие и элиминация опухоли с помощью ФДТ может быть дополнительно усилена терапией блокаторами иммунных контрольных точек. Комбинация двух клинически одобренных методов лечения может быть стратегией для лечения метастатического рака.

Ch. He и соавторы сообщили об использовании иммуногенных наночастиц для усиления противоопухолевой эффективности иммунотерапии рака, опосредованного антителами к PD-L1 [28]. Наноразмерные координационные полимеры (НКП) несут оксалиплатин в ядре и фотосенсибилизатор пиррофеофорбид-липидный конъюгат (пирролипид) в оболочке. Синергизм между оксалиплатином и пирролипидом, индуцированным при ФДТ, приводит к гибели опухолевых клеток и вызывает иммунный ответ, что способствует воздействию кальретикулина на клеточную поверхность, противоопухолевой вакцинации и абскопальному эффекту. В сочетании с терапией анти-PD-L1 НКП+пирролипид обеспечивает регрессию как первичных опухолей, облученных светом, так и отдаленных опухолей без облучения,

вызывая сильный специфический для опухолей иммунный ответ, подтвержденный лабораторными исследованиями.

Выводы

Внутрипросветная ФДТ является эффективным и относительно безопасным методом лечения опухолевых стенозов в органах ЖКТ и ДС. ФДТ возможна к применению при лечении ранних опухолей органов ЖКТ и ДС при невозможности выполнения эндоскопической резекции или хирургического удаления. Эффективность ФДТ обратно пропорциональна размерам и глубине инвазии опухоли. Также успех при ФДТ зависит не только от распространенности опухоли, но и от правильно подобранного фотосенсибилизатора, дозы облучения, длины волны облучаемого света и времени экспозиции. ФДТ в сочетании с химиотерапией или иммунотерапией способна не только уничтожить первичные опухоли, но и воздействовать на отдаленные метастатические очаги, формируя иммунную память.

В настоящее время продолжается поиск подходов в целях оптимизации лечения с использованием новых режимов воздействия на опухолевую ткань и взаимодействия с методами специфического лечения. Понимание фундаментальных процессов фотодинамического воздействия, происходящих на молекулярном, клеточном уровнях и в системе целого организма, является предметом современных научных исследований.

Список сокращений:

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
 ДС – дыхательная система;
 ЭС – эндоскопическое стентирование;
 ЭАПК – эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция;
 ФДТ – фотодинамическая терапия;
 5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота;
 КРР – колоректальный рак;
 ЭФДТ – эндоскопическая фотодинамическая терапия.

Список литературы

1. Вторенко В.И., Чжао А.В., Пикуза В.И., Фомин В.С., Локтев В.В. Стентирование верхних отделов желудочно-кишечного тракта: Исторические вехи анализ осложнений // Высотехнологичная медицина. – 2014. – № 2. – С. 50–50.
2. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N., Kusunoki Y., Takifuji N., Okunaka T., Konaka C. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer // Journal of Clinical Oncology. – 1993. – Vol. 11, № 10. – P. 1852–1857.
3. Kato H., Konaka C., Kawate N., Kato H., Konaka C., Kawate N., Shinohara H., Kinoshita K., Noguchi M., Ootomo S., Hayataet Y. Five year diseasefree survival survival of lung cancer patients treated only by photodynamic therapy // Chest. – 1986. – Vol. 90. – P. 768–770.
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Trakhtenberg A.K., Mamontov A.S., Frank G.A., Filonenko E.V., Telegina L.V., Gladunov V.K., Belous T.A., Aristarkhova E.I., Zharkova N.N., Smirnov V.V., Kozlov D.N. Endoscopic fluorescent diagnostics and PDT of early malignancies of lung and esophagus // SPIE. – 1996. – Vol. 2728. – P. 39–47.
5. Hodgkinson N., Kruger C.A., Abrahamse H. Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells // Tumour Biol. 2017. Vol. 39. № 10.
6. Curnow A., Haller J.C., Bown S.G. Oxygen monitoring during 5-aminolaevulinic acid induced photodynamic therapy in normal rat colon. Comparison of continuous and fractionated light regimes // J Photochem Photobiol B. 2000. Vol. 58. P. 149–155.
7. Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L.A., Frawley N.P., Babich D., Sosa T.A., Zollo J.D., Dee A.S., Cooper M.T., Bellnier D.A., Greco W.R., Oseroff A.R. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 525–529.
8. Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov, A.A., Dubina M.V. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2016. – Vol. 13. – P. 101–107.
9. Yano T., Kasai H., Horimatsu T., Yoshimura K., Teramukai S., Morita S., Tada H., Yamamoto Y., Kataoka H., Kakushima N., Ishihara R., Isomoto H., Muto M. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 13. – P. 22135–22144.
10. Filonenko E.V., Sokolov V.V., Chissov V.I., Lukyanets E.A., Vorozhtsov G.N. Photodynamic therapy of early esophageal cancer // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 187–190.
11. Lindenmann J., Matzi V., Neuboek N., Anegg U., Baumgartner E., Maier A., Smolle J., Smolle-Juettner F.M. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival // Lasers Surg Med. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 189–98.
12. Li H., Lu P., Lu Y., Liu C., Xu H., Wang S., Chen J. Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection // Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 19. – P. 221–226.
13. Nishide N., Ono H., Kakushima N., Takizawa K., Tanaka M., Matsubayashi H., Yamaguchi Y. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in remnant stomach or gastric tube // Endoscopy. – 2012. – Vol. 44. – P. 577–583.

14. Overholt B.F., Lightdale C.J., Wang K.K., Canto M.I., Burdick S., Haggitt R.C., Bronner M.P., Taylor S.B., Grace M. G.A., Depot M. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 62. – P. 488–498.
15. Туманина А.Н., Полежаев А.А. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении местно-распространенного рака пищевода // *Pacific Medical Journal.* – 2017. – № 3. – С. 75–77.
16. Koboutova D., Haidry R., Banks M., Butt M.A., Dunn J., Thorpe S., Lovat L. Long-term outcomes of the randomized controlled trial comparing 5-aminolaevulinic acid and Photofrin photodynamic therapy for Barrett's oesophagus related neoplasia // *Scand J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 527–532.
17. Dunn J.M., Mackenzie G.D., Banks M.R., Mosse C.A., Haidry R., Green S., Thorpe S., Rodriguez-Justo M., Winstanley A., Novelli M.R., Bown S.G., Lovat L.B. A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus // *Lasers Med Sci.* – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 707–715.
18. Kato H., Kawaguchi M., Konaka Ch., Nishimiya K., Kawate N., Yoneyama K., Kinoshita K., Noguchi M., Ishii M., Shirai M., Hirano T., Aizawa K., Hayata Y. Evaluation of photodynamic therapy in gastric cancer // *Lasers in Medical Science.* – 1986. – Vol. 1. – P. 67–74.
19. Barrt H., Krasnert N., Boulos P.B., Chatlanit P., Bown S.G. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study // *Br.J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 93–96.
20. Kashian H., Papa M.Z., Wilson B.C., Deutch A.A., Stern H.S. Use of photodynamic therapy in the palliation of massive advanced rectal cancer. Phase I/II study // *Dis Colon Rectum.* – 1991. – Vol. 34. – P. 600–605.
21. Usuda J., Ichinohe Sh., Ishizumi T., Hayashi H., Obtani K., Maehara S., Ono Sh., Honda H., Kajiwara N., Uchida O., Tsutsui H., Obira T., Kato H., Ikeda N. Outcome of Photodynamic Therapy Using NPe6 for Bronchogenic Carcinomas in Central Airways >1.0 cm in Diameter // *Clinical Cancer Research.* – 2010. – Vol. 16. – P. 2198–2204.
22. Simone Ch.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Sterman D.H., Hahn S.M., Cengel K.A. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer // *Journal of thoracic disease.* – 2012. – Vol. 4, № 1.
23. Lam S., Kostashuk E.C., Coy E.P., Laukkanen E., LeRiche J.C., Mueller H.A., Szasz I.J. A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy versus palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma // *Photochem Photobiol.* – 1987. – Vol. 46. – P. 893–897.
24. Ross P. Jr., Grecula J., Bekaii-Saab T., Villalona-Calero M., Otterson G., Magro C. Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 881–889.
25. Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Уртенкова М.А. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем: Фотодинамическая тераностика // *Вестник хирургии им. Грекова.* – 2016. – Т. 175, № 52. – С. 2–5.
26. Nath S., Obaid G., Hasan T. The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy: Bridging fundamentals of photochemically-induced Immunogenic Cell Death to the Enrichment of T Cell Repertoire // *Photochem Photobiol.* – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 1288–1305.
27. Kleinovink J.W., Fransen M.F., Löwik C.W., Ossendorp F. Photodynamic-Immune Checkpoint Therapy Eradicates Local and Distant Tumors by CD8+ T Cells // *Cancer Immunol Res.* – 2017. – Vol. 5, №10. – P. 832–838.
28. He Ch., Duan X., Guo N., Chan Ch., Poon Ch., Weichselbaum R.R., Lin W. Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy // *Nature Communications.* – 2016. – Vol. 17.

References

1. [Vtorenko V.I., Zhao A.V., Pikuza V.I., Fomin V.S., Loctev V.V. Stenting in upper gastrointestinal tract: Historical milestones analysis of complications. High-tech medicine. 2014; 1(2): 45-55. (In Russ)]
2. Hodgkinson N., Kruger C.A., Abrahamse H. Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells. *Tumour Biol.* 2017 Oct; 39(10): 1010428317734691. Doi: 10.1177/1010428317734691.
3. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N., Kusunoki Y., Takifuji N., Okunaka T., Konaka C. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 1993 Oct; 11(10): 1852-7. Doi: 10.1200/JCO.1993.11.10.1852.
4. Kato H., Konaka C., Kawate N., Kato H., Konaka C., Kawate N., Shinobara H., Kinoshita K., Noguchi M., Ootomo S., Hayata Y. Five year diseasefree survival survival of lung cancer patients treated only by photodynamic therapy. *Chest.* 1986 Nov; 90(5): 768-70. Doi: 10.1378/chest.90.5.768.
5. Sokolov V.V., Chissov V.I., Trakhtenberg A.K., Mamontov A.S., Frank G.A., Filonenko E.V., Telegina L.V., Gladunov V.K., Belous T.A., Aristarkhova E.I., Zharkova N.N., Smirnov V.V., Kozlov D.N. Endoscopic fluorescent diagnostics and PDT of early malignancies of lung and esophagus. *SPIE.* 1996; 2728: 39-47. doi.org/10.1117/12.229495.
6. Curnow A., Haller J.C., Bown S.G. Oxygen monitoring during 5-aminolaevulinic acid induced photodynamic therapy in normal rat colon. Comparison of continuous and fractionated light regimes. *J Photochem Photobiol B.* 2000 Nov; 58(2-3): 149-55. Doi: 10.1016/s1011-1344(00)00120-2.
7. Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L.A., Frawley N.P., Babich D., Sosa T.A., Zollo J.D., Dee A.S., Cooper M.T., Bellnier D.A., Greco W.R., Oseroff A.R. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate. *Cancer Res.* 2000 Feb 1; 60(3): 525-9.

8. *Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov, A.A., Dubina M.V.* Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Mar; 13: 101-107. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.003.
9. *Yano T., Kasai H., Horimatsu T., Yoshimura K., Teramukai S., Morita S., Tada H., Yamamoto Y., Kataoka H., Kakushima N., Ishibara R., Isomoto H., Muto M.* A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget.* 2017 Mar 28; 8(13): 22135-22144. Doi: 10.18632/oncotarget.14029.
10. *Filonenko E.V., Sokolov V.V., Chissov V.I., Lukyants E.A., Vorozhtsov G.N.* Photodynamic therapy of early esophageal cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008 Sep; 5(3): 187-90. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.06.001.
11. *Lindenmann J., Matzi V., Neuboeck N., Anegg U., Baumgartner E., Maier A., Smolle J., Smolle-Juettner F.M.* Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. *Lasers Surg Med.* 2012 Mar; 44(3): 189-98. Doi: 10.1002/lsm.22006.
12. *Li H., Lu P., Lu Y., Liu C., Xu H., Wang S., Chen J.* Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. *Surg. Oncol.* 2010 Dec; 19(4): 221-6. Doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.006.
13. *Nishide N., Ono H., Kakushima N., Takizawa K., Tanaka M., Matsubayashi H., Yamaguchi Y.* Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in remnant stomach or gastric tube. *Endoscopy.* 2012 Jun; 44(6): 577-83. Doi: 10.1055/s-0031-1291712.
14. *Overholt B.F., Lightdale C.J., Wang K.K., Canto M.I., Burdick S., Haggitt R.C., Bronner M.P., Taylor S.B., Grace M.G., Depot M.* Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc.* 2005 Oct; 62(4): 488-98. Doi: 10.1016/j.gie.2005.06.047.
15. *[Tumanina A.N., Polezbaev A.A.]* Experience of using photodynamic therapy in the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Pacific Medical Journal.* 2017; 3:75-77. (in Russ) Doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.3.75-77.
16. *Koboutova D., Haidry R., Banks M., Butt M.A., Dunn J., Thorpe S., Lovat L.* Long-term outcomes of the randomized controlled trial comparing 5-aminolaevulinic acid and Photofrin photodynamic therapy for Barrett's oesophagus related neoplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2018 May; 53(5): 527-532. Doi: 10.1080/00365521.2017.1403646.
17. *Dunn J.M., Mackenzie G.D., Banks M.R., Mosse C.A., Haidry R., Green S., Thorpe S., Rodriguez-Justo M., Winstanley A., Novelli M.R., Boun S.G., Lovat L.B.* A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus. *Lasers Med Sci.* 2013 May; 28(3): 707-15. Doi: 10.1007/s10103-012-1132-1.
18. *Kato H., Kawaguchi M., Konaka Ch., Nishimiya K., Kawate N., Yoneyama K., Kinoshita K., Noguchi M., Ishii M., Shirai M., Hirano T., Aizawa K., Hayata Y.* Evaluation of photodynamic therapy in gastric cancer. *Lasers in Medical Science.* 1986; 1: 67-74. Doi: 10.1007/BF02030738.
19. *Barr H., Krasnert N., Boulos P.B., Chaitan P., Boun S.G.* Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study. *Br. J. Surg.* 1990 Jan; 77(1): 93-6. Doi: 10.1002/bjs.1800770132.
20. *Kashtan H., Papa M.Z., Wilson B.C., Deutch A.A., Stern H.S.* Use of photodynamic therapy in the palliation of massive advanced rectal cancer. Phase I/II study. *Dis Colon Rectum.* 1991 Jul; 34(7): 600-4; discussion 604-5. Doi: 10.1007/BF02049901.
21. *Usuda J., Ichimose Sh., Ishizumi T., Hayashi H., Ohtani K., Maehara S., Ono Sh., Honda H., Kajiura N., Uchida O., Tsutsui H., Ohira T., Kato H., Ikeda N.* Outcome of Photodynamic Therapy Using NPe6 for Bronchogenic Carcinomas in Central Airways >1.0 cm in Diameter. *Clinical Cancer Research.* 2010 Apr 1; 16(7): 2198-204. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2520.
22. *Simone Ch.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Serman D.H., Habn S.M., Cengel K.A.* Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic disease.* 2012 Feb; 4(1): 63-75. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.05.
23. *Lam S., Kostashuk E.C., Coy E.P., Laukkanen E., LeRiche J.C., Mueller H.A., Szasz I.J.* A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy versus palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma. *Photochem Photobiol.* 1987 Nov; 46(5): 893-7. Doi: 10.1111/j.1751-1097.1987.tb04865.x.
24. *Ross P.Jr., Grecula J., Bekati-Saab T., Villalona-Calero M., Otterson G., Magro C.* Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer. *Lasers Surg. Med.* 2006 Dec; 38(10): 881-9. doi: 10.1002/lsm.20444.
25. *[Akofov A.L., Rusanov A.A., Papayan G.V., Kazakov N.V., Gerasin A.V.]* Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2016; 175(5): 2-5. (In Russ) Doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-5-26-31.
26. *Nath S., Obaid G., Hasan T.* The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy: Bridging fundamentals of photochemically-induced Immunogenic Cell Death to the Enrichment of T Cell Repertoire. *Photochem Photobiol.* 2019 Nov; 95(6): 1288-1305. Doi: 10.1111/php.13173.
27. *Kleinovink J.W., Fransen M.F., Löwik C.W., Ossendorp F.* Photodynamic-Immune Checkpoint Therapy Eradicates Local and Distant Tumors by CD8+ T Cells. *Cancer Immunol Res.* 2017 Oct; 5(10): 832-838. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0055.
28. *He Ch., Duan X., Guo N., Chan Ch., Poon Ch., Weichselbaum R.R., Lin W.* Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nature Communications.* 2016 Aug 17; 7: 12499. Doi: 10.1038/ncomms12499.