



# Возможности оптимизации клинических исходов фотодинамической терапии с использованием оптической визуализации

Гамаюнов С.В.<sup>1</sup> • Скребцова Р.Р.<sup>2</sup> • Корчагина К.С.<sup>3</sup> • Сапунов Д.А.<sup>4</sup> • Шахова М.А.<sup>5</sup> • Шахова Н.М.<sup>6</sup>

**Актуальность.** Фотодинамическая терапия (ФДТ) – современный, минимально инвазивный метод лечения широкого спектра заболеваний, включая злокачественные новообразования. Одним из направлений развития ФДТ является индивидуализация режимов воздействия, что может быть реализовано при эффективном мониторинге лечения. Существует много подходов с использованием методов визуализации, наиболее перспективным считается внедрение оптических методов. **Цель** – анализ факторов, влияющих на клинические исходы ФДТ немеланомных опухолей кожи, и оценка перспективности оптических методов визуализации для планирования и мониторинга ФДТ. **Материал и методы.** Ретроспективно оценены различные аспекты результатов ФДТ у 855 пациентов с немеланомными опухолями кожи. ФДТ проводилась с использованием препаратов хлоринового ряда при их системном применении. В качестве источника света использовали лазер с излучением на длине волны 662 нм, режимы воздействия: плотность мощности составила в среднем 0,3 Вт/см<sup>2</sup>, доза лазерного облучения – 200 Дж/см<sup>2</sup> при базальноклеточном раке и 300 Дж/см<sup>2</sup> при плоскоклеточном раке. Клиническая оценка результатов проводилась

по ответу опухоли на лечение в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST) по наличию/отсутствию рецидивов при наблюдении в отдаленном периоде и по наличию/отсутствию косметических дефектов. В качестве методов неинвазивного оптического наблюдения использованы флуоресцентная визуализация и оптическая когерентная томография. **Результаты.** Установлено, что клиническими предикторами неудачных исходов лечения являются рецидивный характер опухоли, плоскоклеточный тип опухоли, выраженный экзофитный или инфильтративный компонент. С использованием метода флуоресцентной визуализации показана связь между клиническими исходами ФДТ и параметрами флуоресценции фотосенсибилизатора. Наилучшие клинические исходы достигнуты у 147 пациентов с сочетанием высокой флуоресцентной контрастности ( $FC > 1,2$ ) и высокой степени выгорания препарата ( $\Delta I_s / I_n > 25\%$ ): количество полных ответов опухоли составило 94% (138/147), рецидивы возникли только у 3 (2%) пациентов при сроках наблюдения от 6 до 53 месяцев. Клиническими предикторами косметических неудач ФДТ выступают рецидивный характер

опухоли и стадия более T2. Максимально уязвимые зоны – наружное ухо и крылья носа, что связано с вовлечением в фотодинамическую реакцию хряща, расположенного непосредственно под тонкой кожей (по результатам исследования методом оптической когерентной томографии). **Заключение.** При наличии клинических предикторов неэффективности ФДТ целесообразна коррекция режимов светового воздействия, которую оптимально проводить с использованием методов объективного контроля границ опухоли, накопления и выгорания фотосенсибилизатора. Динамический неинвазивный контроль процедуры ФДТ при помощи флуоресцентной визуализации и оптической когерентной томографии перспективен для реализации индивидуального подхода с получением оптимальных онкологических и функциональных результатов.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы хлоринового ряда, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, флуоресцентная визуализация, оптическая когерентная томография

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-148-157



**Ф**отодинамическая терапия (ФДТ) – современный, минимально инвазивный метод лечения, который прочно вошел в клиническую практику и продемонстрировал эффективность при широком спектре заболеваний, в том числе при злокачественных новообразованиях [1–7]. К основным преимуществам ФДТ наряду с высокой онкологической эффективностью относят минимальную токсичность для здоровых тканей и незначительные системные эффекты, благодаря чему обеспечиваются органосохранность и хорошие функциональные результаты. Большинство авторов, показывая успехи ФДТ, прогнозируют более широкое внедрение метода в клиническую практику, при этом говорят о возможности и необходимости оптимизации технологии [1–3, 5, 6]. Одним из направлений развития ФДТ считается индивидуализация режимов воздействия, что может быть реализовано только при эффективном мониторинге лечения [1, 2, 5]. Большая роль в развитии такого мониторинга отводится методам визуализации, существует множество подходов с использованием различных средств [8–10]. Наиболее перспективным признано внедрение оптических методов, поскольку они позволяют осуществлять неинвазивный контроль эффективности фотодинамической реакции в реальном времени, а также обладают дополнительными преимуществами эргономичности и экономической целесообразности [11–14].

Известно, что ФДТ представляет собой многофакторный метод – в процессе участвуют три компонента (фотосенсибилизатор, свет и кислород), механизм ФДТ реализуется за счет фотодинамических реакций двух основных типов, главными фотодинамическими эффектами являются прямое цитотоксическое влияние на клетки, повреждение сосудов опухоли и иммунные реакции [1, 2, 5, 6]. Такое разнообразие компонентов, реакций и эффектов ФДТ служит основанием для споров исследователей по поводу объектов и методов наблюдения. В большинстве работ предпочтение отдается ФДТ-ассоциированной флуоресцентной визуализации, которая реализует принцип

тераностики и позволяет оценить уровень накопления препарата в опухоли, уточнить границы опухолевого поражения и контролировать степень выгорания фотосенсибилизатора [15–18]. Ряд работ демонстрирует перспективность мультимодального подхода с использованием комбинации флуоресцентной визуализации, спектроскопии и методов контроля микроциркуляции [19–23].

Несомненно, кроме контроля фотодинамических реакций исследователей интересует клинический результат, для чего используется стандартный подход по оценке ответа опухоли на лечение [24]. Вместе с онкологической эффективностью важным представляется функциональный результат. Для некоторых локализаций, например, для опухолей кожи лица, таковым выступает косметический результат, что становится одним из актуальных аспектов для обсуждения [25, 26].

Целью нашей работы был анализ факторов, влияющих на клинические исходы ФДТ немеланомных опухолей кожи, и оценка перспективности оптических методов визуализации для планирования и мониторинга ФДТ.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе Нижегородского областного онкологического диспансера. Исследование носило ретроспективный характер, были оценены различные аспекты результатов ФДТ у пациентов с немеланомными опухолями кожи, всего проанализировано 855 случаев. ФДТ проводилась с использованием препаратов хлоринового ряда при их системном применении. Доза препарата рассчитывалась в соответствии с массой тела пациента и составляла 1 мг/кг. В качестве источника излучения использовали лазерный диодный модуль Лахта-Милон (ЗАО «Милон Лазер», Санкт-Петербург, Россия) с излучением на длине волны 662 нм. Для доставки света к опухоли применялись сертифицированные световоды с микро- и макролинзами (производства ООО «Полироник», Москва, Россия). Плотность мощности в среднем равнялась 0,3 Вт/см<sup>2</sup>,

**Гамаюнов Сергей Викторович** – канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи<sup>1</sup>

**Скребцова Регина Равилевна** – врач-онколог (хирург)<sup>2</sup>

**Корчагина Ксения Сергеевна** – онколог, аспирант кафедры патологической анатомии<sup>3</sup>

**Сапунов Дмитрий Александрович** – врач-отоларинголог<sup>4</sup>

**Шахова Мария Андреевна** – ассистент кафедры ЛОР-болезней<sup>5</sup>

**Шахова Наталия Михайловна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория биофотоники<sup>6</sup>  
✉ 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (831) 436 80 10.  
E-mail: natalia.shakhova@gmail.com

<sup>1</sup> Бу «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии; 428020, г. Чебоксары, ул. Гладкова, 31, Российская Федерация

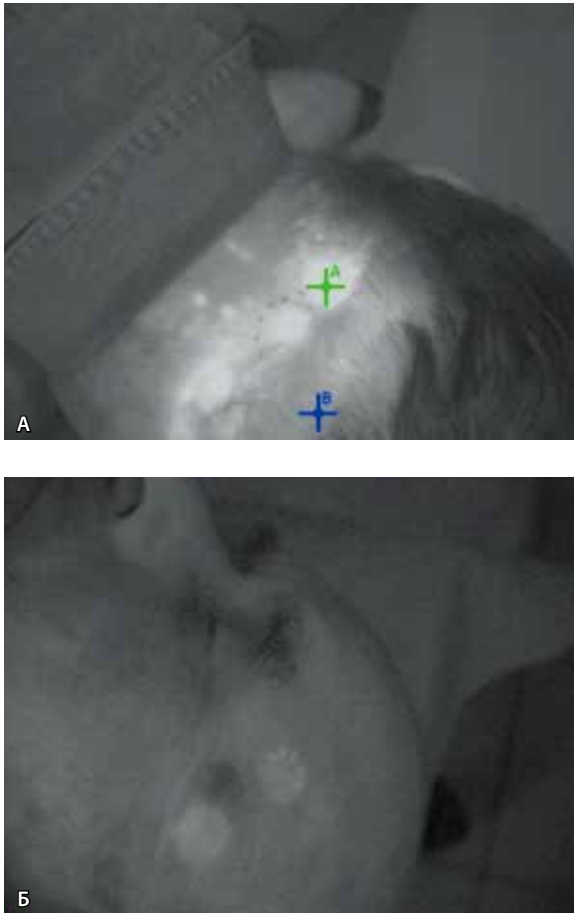
<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук»; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46, Российская Федерация



**Рис. 1.** Примеры флуоресцентной визуализации накопления фотосенсибилизатора, точка А соответствует  $I_t(0)$ , точка В –  $I_N(0)$ : **А** – базальноклеточный рак кожи затылочной области, хорошее накопление (отношение  $I_t(0)/I_N(0) > 1,2$ ), видны отсевы опухоли; **Б** – мультицентричный базальноклеточный рак кожи лица, оба очага – слабое накопление (отношение  $I_t(0)/I_N(0) < 1,2$ )

минимальная плотность –  $0,28 \text{ Вт/см}^2$ , максимальная –  $0,32 \text{ Вт/см}^2$ . Доза лазерного облучения составляла  $200 \text{ Дж/см}^2$  при базальноклеточном раке и  $300 \text{ Дж/см}^2$  при плоскоклеточном раке.

Клиническая оценка результатов проводилась по ответу опухоли на лечение через 2 месяца после ФДТ в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST) [24] по наличию/отсутствию рецидивов при наблюдении в отдаленном периоде и по наличию/отсутствию косметических дефектов.

В качестве методов неинвазивного оптического наблюдения в работе использованы флуоресцентная визуализация и оптическая когерентная томография. Изучение параметров флуоресценции проводилось бесконтактным

неинвазивным методом с применением коммерческой флуоресцентной визуализирующей системы Флуовизор (ООО «Аткус», Россия). Для оптической когерентной томографии использована установка «ОКТ-1300У» (ИПФ РАН, ООО «Биомедтех», Н. Новгород, Россия). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, протокол № 14 от 03 декабря 2013 г., и локальным этическим комитетом НООД, протокол № 1 от 18 мая 2015 г.

Дизайн исследования включал три сценария. Первый сценарий предполагал анализ результатов ФДТ с оценкой влияния клинических характеристик опухоли: морфология, количество очагов, первичный или рецидивный характер. В группу вошли данные 482 пациентов, наблюдение составило от 2 до 64 месяцев (медиана – 35 месяцев).

Второй сценарий включал анализ взаимосвязи клинических исходов (ответ опухоли, рецидивы) и данных флуоресцентного имиджинга. В исследовании участвовали 464 пациента, наблюдение составило от 6 до 53 месяцев (медиана – 28 месяцев). В данную группу вошли пациенты только с первичными опухолями, чтобы исключить влияние предшествующего лечения на клинические исходы. В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат хлоринового ряда Фотодитазин (ООО «Вета Гранд», Россия). Флуоресцентные данные изучались через 2 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора (максимальное накопление фотосенсибилизатора в соответствии с фармакодинамикой препарата) и после лазерного воздействия. Программное обеспечение Флуовизора позволяет измерить уровень флуоресценции в любой заданной области изображения, выбираемой вручную, в относительных условных единицах. Этот показатель косвенно отражает концентрацию препарата. Измерение интенсивности флуоресценции в опухоли  $I_t(0)$  и здоровой коже  $I_N(0)$  проводили перед сеансом лазерного воздействия, флуоресцентную контрастность (FC) рассчитывали как отношение  $I_t(0)/I_N(0)$ , что определяет селективность накопления препарата в опухолевых тканях относительно здоровых. Для классификации опухолей по селективности накопления в них фотосенсибилизатора в сравнении со здоровой тканью было выделено три группы: «отсутствие флуоресцентной контрастности» (no-FC;  $FC = 1$ ), «низкая флуоресцентная контрастность» (low-FC;  $1 < FC \leq 1,2$ ), «высокая флуоресцентная контрастность» (high-FC;  $FC > 1,2$ ) (рис. 1). Степень выгорания препарата (dFC) изучали непосредственно после лазерного



воздействия. Для этого повторно определяли среднее значение интенсивности флуоресценции опухоли  $I_i(1)$  и соответствующей поверхности неизменной здоровой кожи  $I_N(1)$ . Степень выгорания определяли как изменение флуоресцентной контрастности после лазерного воздействия, выраженное в процентах по отношению к исходному значению:  $dFC = (1 - FC(1)/FC(0)) \times 100\%$ . В зависимости от степени выгорания фотосенсибилизатора  $\Delta I_i/I_N$  также выделили три группы: «отсутствие фотобличинга» ( $\Delta I_i/I_N \leq 0$ ), «низкая степень фотобличинга» ( $0 < \Delta I_i/I_N \leq 25\%$ ), «высокая степень фотобличинга» ( $\Delta I_i/I_N > 25\%$ ).

По третьему сценарию проанализированы косметические результаты ФДТ у 564 пациентов с карциномой кожи головы и шеи, при помощи оптической когерентной томографии проведена небольшая серия (11 пациентов) визуализаций особенностей кожи «трудных» локализаций. У данной группы пациентов использовались различные препараты хлоринового ряда: Фотодитазин («Вета Грант», Россия) и Радахлорин («РАДА-ФАРМА», Россия) в дозе 1 мг/кг и Фотолон («Белмедпрепараты», Белоруссия) в дозе 1,2 мг/кг. Дозы светового воздействия зависели от стадии опухоли и ее размеров и составляли от 100 до 350 Дж/см<sup>2</sup> при плотности мощности 0,3 Вт/см<sup>2</sup>. Учитывая данные экспериментальных исследований [27, 28] и клинический опыт, доза светового воздействия для Фотолона была на 40% меньше, чем для Радахлорина и Фотодитазина.

## Результаты

Клинические исходы фотодинамической терапии в зависимости от характеристик опухоли. На первой стадии работы получено: в группе исследованных пациентов преобладали первичные опухоли – 312 (65%) случаев против 170 (35%) случаев рецидивного рака кожи; на долю единичных фокусов пришлось 79% (380 случаев), множественных очагов – 21% (102 случая); по морфологическому типу чаще встречался базальноклеточный рак, чем плоскоклеточный, – в 88% (423 случая) и 12% (59 случаев) соответственно. Полный ответ опухоли после одного сеанса ФДТ отмечен у 85,4% пациентов. Частичный ответ (уменьшение опухоли более чем на 30%) зарегистрирован у 11,8% больных, отсутствие эффекта (стабилизация и прогрессирование) наблюдали только у 14 пациентов, что составило 2,8%. В отдаленном периоде рецидив возник у 9,97% (48 случаев): 40 пациентам проведен повторный сеанс ФДТ с достижением

полного ответа, 8 выполнено хирургическое или лучевое лечение. При анализе влияния клинических характеристик опухоли на отдаленные результаты установлено, что только у 6% пациентов с первичной опухолью возникли рецидивы, в то время как у 17,7% больных (30 из 170 случаев) с рецидивной опухолью после ФДТ опять возник рецидив заболевания. Отдаленные результаты лечения базальноклеточного рака значительно лучше, чем у пациентов с плоскоклеточной карциномой (6% рецидивов против 10,2%). Значительную роль в рецидивировании опухоли после ФДТ играют размеры очага: при диаметре опухоли менее 20 мм рецидивы возникли в 6,7% случаев, в то время как при увеличении диаметра (более 50 мм) рецидивы зарегистрированы в 17,4% наблюдений. При анализе рецидивов установлено: у 32 пациентов было продолжение роста по периферии очага (предположительно, связано с неадекватным размером поля лазерного воздействия), а у 16 отмечено продолжение роста в центре опухоли (может быть обусловлено неадекватным выбором дозы света).

Следовательно, нами показано, что рецидивный характер, плоскоклеточный тип опухоли,

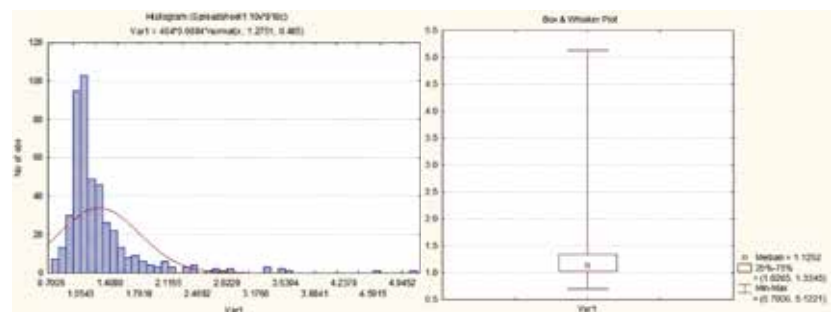


Рис. 2. Гистограмма распределения флуоресцентной контрастности (FC) и распределение вероятностей FC. Показано, что преобладают случаи низкой FC

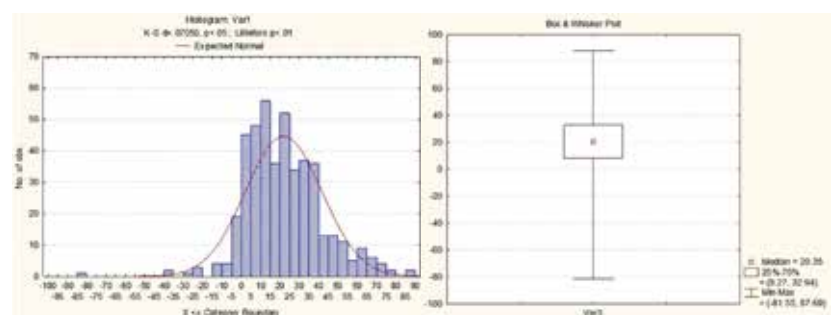
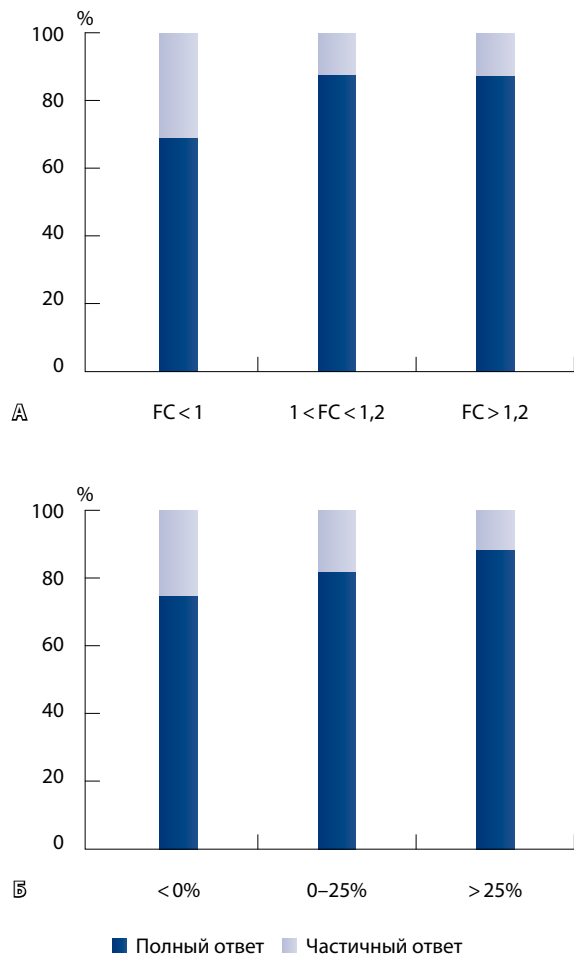


Рис. 3. Гистограмма распределения степени выгорания фотосенсибилизатора (dFC) и распределение вероятностей dFC. Показано, что преобладают случаи слабого выгорания фотосенсибилизатора

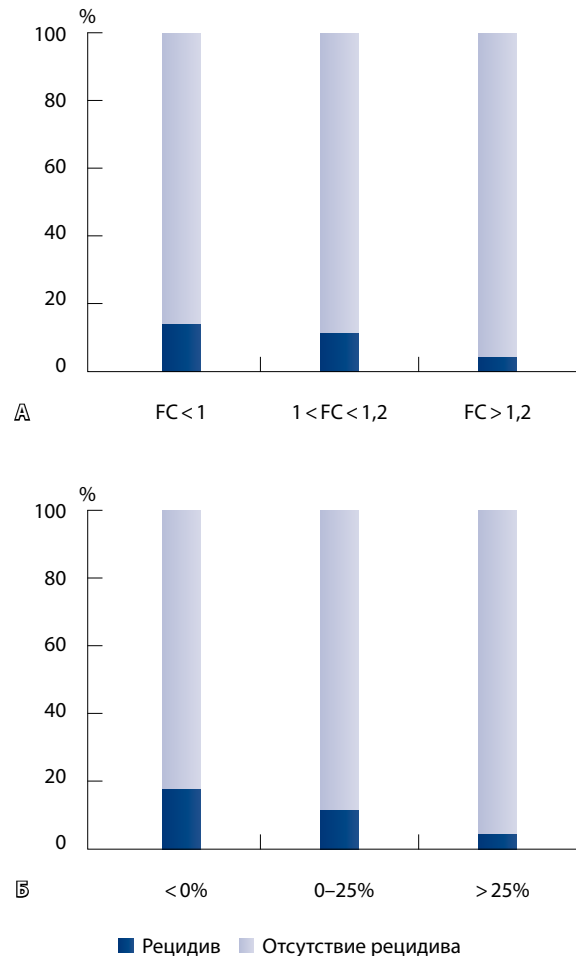


**Рис. 4.** Зависимость частоты полного ответа опухоли от флуоресцентной контрастности (А – FC, критерий  $\chi^2$  Пирсона:  $p=0,00012$ ) и степени выгорания фотосенсибилизатора (Б – dFC, критерий  $\chi^2$  Пирсона:  $p=0,09589$ )

выраженный экзофитный или инфильтративный компонент выступают предикторами неудачных исходов лечения. В этих случаях целесообразна коррекция режимов светового воздействия, которую оптимально проводить с использованием методов объективного контроля границ опухоли, накопления и выгорания фотосенсибилизатора. Применение флуоресцентного мониторинга было реализовано нами на следующем этапе работы.

Клинические исходы фотодинамической терапии в зависимости от параметров флуоресценции фотосенсибилизатора

Результаты по распределению флуоресцентной контрастности и степени выгорания фотосенсибилизатора у пациентов исследованной группы



**Рис. 5.** Зависимость частоты рецидивирования опухоли от флуоресцентной контрастности (А – FC, критерий  $\chi^2$  Пирсона:  $p=0,0149$ ) и степени выгорания фотосенсибилизатора (Б – dFC, критерий  $\chi^2$  Пирсона:  $p=0,01215$ )

и данные описательной статистики отражены на рис. 2 и 3.

При анализе ответа опухоли на проведение ФДТ в зависимости от FC выявлено, что в отсутствие флуоресцентной контрастности частота полных ответов (CR) составила всего 69% по сравнению с высокой (87,3%) и низкой (87,6%) FC (рис. 4а). Что касается ответа опухоли на ФДТ в зависимости от степени выгорания фотосенсибилизатора, установлено: частота полных ответов несколько ниже в отсутствие выгорания (75%), чем при высокой (88,3%) и низкой (81,9%) степени выгорания (рис. 4б).

Изучение частоты рецидивов опухоли после ФДТ в зависимости от FC показало: в отсутствие флуоресцентной контрастности и при низкой FC рецидивы опухоли обнаруживаются значительно



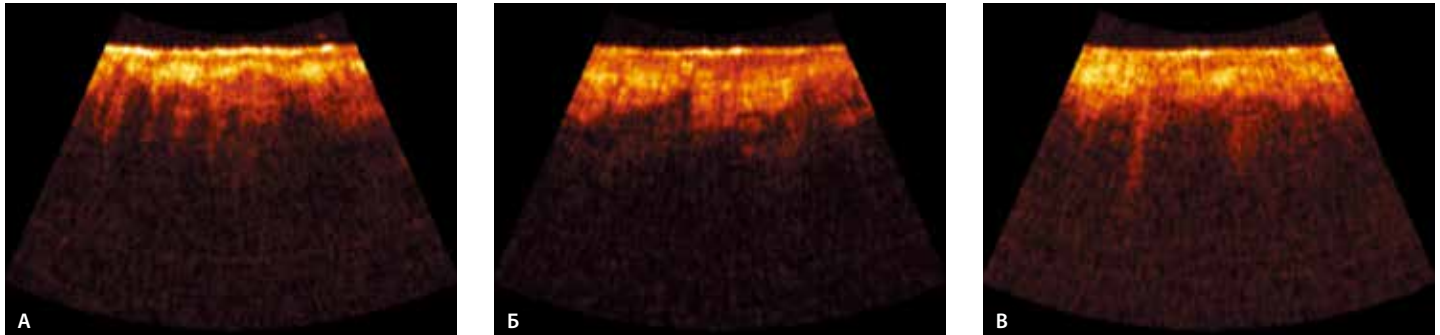


Рис. 6. Изображения кожи козелка (А) и завитка (Б) наружного уха, кожи крыла носа (В), полученные методом оптической когерентной томографии

чаще (14,3 и 11,6%), чем при высокой (4,6%) (рис. 5а). При анализе частоты рецидивов в зависимости от степени выгорания фотосенсибилизатора оказалось, что большинство случаев рецидивирования зарегистрировано в отсутствие выгорания препарата (17,6%), несколько меньше при низкой степени (11,8%), а наименьшее число рецидивов возникло при высокой степени выгорания фотосенсибилизатора (4,7%) (рис. 5б).

Наилучшие клинические исходы ФДТ достигнуты у 147 пациентов с сочетанием высокой флуоресцентной контрастности и высокой степени выгорания препарата: количество полных ответов опухоли в этой группе было равно 94% (138/147), рецидивы возникли только у 3 пациентов, что составило 2% при сроках наблюдения от 6 до 53 месяцев.

Таким образом, установлено наличие связи между клиническими исходами ФДТ и параметрами флуоресценции фотосенсибилизатора.

Косметические результаты фотодинамической терапии

В 324 (57,4%) случаях из 564 опухоль имела так называемую трудную локализацию: нос и носогубная складка – 142 случая; веки, угол глаза и параорбитальная зона – 83, наружное ухо и околоушная зона – 45; мультифокальная опухоль с локализацией хотя бы одного очага в указанных зонах – 54 наблюдения. В 31 (9,6%) случае «трудных» локализаций после ФДТ зарегистрированы косметические дефекты, большинство из которых (21 случай) возникли при рецидивных опухолях; степень выраженности дефектов оценена как тяжелая, отнесена в разряд осложнений. При первичных опухолях косметические дефекты зарегистрированы в 10 случаях, тяжелая степень отмечена лишь у 2 пациентов, имевших запущенную стадию (T2+) заболевания. Во всех случаях косметические дефекты касались

повреждения хряща наружного уха или крыльев носа.

Для изучения особенностей наиболее уязвимых в плане косметических осложнений зон (крыло носа, завиток и козелок ушной раковины) проведена оптическая когерентная томография этих участков, обследовано 11 пациентов, получено 88 изображений (рис. 6). Известно, что эти зоны покрыты тонкой кожей, толщина которой варьирует от 0,5 до 4,5 мм; непосредственно под кожей находится хрящ, связанный с ней фасциальными прослойками, которые организуют взаимопроникновение тканей. Особенностью всех представленных изображений является небольшая глубина информативного зондирования, около 0,5 мм. На изображениях визуализируется тонкий эпидермис с участками ороговения, степень выраженности границы эпидермис/дерма различная, граница дерма/хрящ размыта, хрящ не визуализируется, так как он практически прозрачен для оптической когерентной томографии. При анализе изображений одинаковых зон у разных пациентов при сохранении общих признаков (малая глубина информативного зондирования, отсутствие четких границ между слоями) четко прослеживаются индивидуальные особенности (рис. 7).

В целом анализ показал, что более половины опухолей кожи головы имеют «трудную» локализацию, опасную с точки зрения возникновения косметических осложнений. Клиническими предикторами косметических неудач выступают рецидивный характер опухоли и стадия более T2. Максимально уязвимыми в отношении развития выраженных косметических дефектов являются наружное ухо и крылья носа. Полученные методом оптической когерентной томографии изображения подтверждают знания о гистологии кожи этих зон, демонстрируют, что хрящ находится на глубине, которая подвергается лазерному

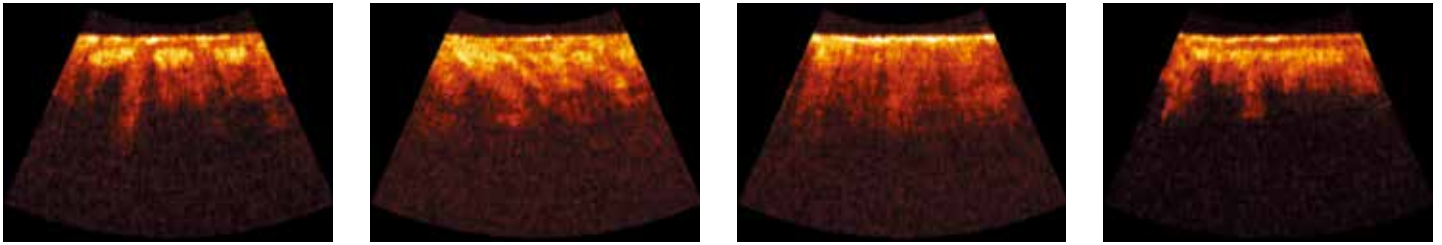


Рис. 7. Изображения кожи козелка наружного уха разных пациентов, полученные методом оптической когерентной томографии

воздействию при ФДТ с использованием длины волны 662 нм, что, вероятно, и служит основной причиной косметических осложнений ФДТ.

### Обсуждение и заключение

В нашей работе предикторами неудачных исходов ФДТ оказались рецидивный характер опухоли и плоскоклеточный тип, что полностью совпадает с опубликованными ранее данными других исследователей [29, 30]. В этих случаях целесообразна коррекция режимов светового воздействия, но для ее реализации необходим эффективный мониторинг ФДТ в реальном времени [1, 5]. Мы также продемонстрировали наличие связи между параметрами флуоресценции фотосенсибилизатора и клиническими результатами. В нашем исследовании отдаленные результаты в большей степени, чем непосредственные, реагировали на показатели флуоресценции, причем степень фотобличинга показала большую значимость, чем уровень флуоресцентной контрастности. Эти результаты не противоречат данным других исследователей. Например, в работе J.S. Tyrrell и соавт. [15], проанализировавших результаты ФДТ у 100 пациентов с кожными заболеваниями, установлено, что значительно более высокая степень фотобличинга фотосенсибилизатора была зарегистрирована при полном ответе на ФДТ. В то же время экспериментальные исследования по изучению влияния степени фотобличинга [16] демонстрируют отсутствие значительных корреляций между степенью выгорания препарата и ответом опухоли. Тем не менее большинство авторов отводят фотобличингу заметную роль в возможности дозиметрии ФДТ в реальном времени, а в качестве предиктора неэффективности лечения называют неэффективное выгорание [17, 18, 20, 31, 32].

При анализе косметических результатов отмечено интересное наблюдение: в большинстве зарегистрированных случаев косметических дефектов (23 из 31) в качестве фотосенсибилизатора применялся Фотолон – препарат, представляющий собой молекулярный комплекс хлорина еб с низкомолекулярным поливинилпирролидоном. Как показано в экспериментальных исследованиях, поливинилпирролидон повышает контрастность накопления препарата в опухоли относительно здоровой кожи, но снижает контрастность по отношению к подлежащим тканям, способствует преодолению гистогематологического барьера [27, 28]. Проведенное нами исследование не позволяет на данном этапе сделать статистически обоснованные выводы, но в качестве обсуждения можно предположить, что кроме общепризнанных факторов (рецидивный характер, стадия опухоли) на косметический результат ФДТ могут влиять особенности фармакокинетики фотосенсибилизатора. Оптическая когерентная томография перспективна для получения данных об индивидуальных особенностях кожи в зоне ФДТ, что будет способствовать персонализации лечения с целью профилактики косметических осложнений. Предположительно, в ряде локализаций целесообразно использовать лазер другого диапазона для оптимизации глубины воздействия [33].

По нашему мнению, динамический неинвазивный контроль процедуры ФДТ с использованием флуоресцентной визуализации и оптической когерентной томографии позволит реализовать индивидуальный подход с получением оптимальных онкологических и функциональных результатов. ©

#### Благодарности

Авторы выражают признательность персоналу клиник, в которых проводились исследования, и сотрудникам ИПФ РАН за сопровождение работ. За финансовую поддержку исследований авторы благодарны РФФИ (грант № 15-32-20250) и Минобрнауки России (ФЦП, проект RFMEFI60414X0027).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Celli JP, Spring BQ, Rizvi I, Evans CL, Samkoe KS, Verma S, Pogue BW, Hasan T. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization. *Chem Rev.* 2010;110(5):2795–838. doi: 10.1021/cr900300p.
2. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J,



- Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):250–81. doi: 10.3322/caac.20114.
3. Гельфонд МЛ, Арсеньев АИ, Левченко ЕВ, Гельфонд ВМ, Мамонтов ОЮ, Моисеенко ВМ, Балдуева ИА, Новик АВ, Нехаева ТЛ, Данилова АБ, Данилов АО, Сенчик КЮ, Трунов ВА, Кульвелис ЮВ, Суханова ТЕ. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований: настоящее и будущее. *Лазерная медицина.* 2012;16(2):25–30.
  4. Странадко ЕФ, Титова ВА, Петровский ВЮ. Фотодинамическая терапия: полимодальные программы лечения рака различных локализаций. *Лазерная медицина.* 2012;16(3):4–7.
  5. Allison RR, Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013;10(4):331–41. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.011.
  6. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013;46(1):24–9. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.24.
  7. Azzouzi AR, Lebdaï S, Benzaghout F, Stief C. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. *World J Urol.* 2015;33(7):937–44. doi: 10.1007/s00345-015-1535-2.
  8. Galbán S, Brisset JC, Rehemtulla A, Chen-evert TL, Ross BD, Galbán CJ. Diffusion-weighted MRI for assessment of early cancer treatment response. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(6):701–8. doi: 10.2174/138920110792246627.
  9. Fei B, Wang H, Wu C, Chiu SM. Choline PET for monitoring early tumor response to photodynamic therapy. *J Nucl Med.* 2010;51(1):130–8. doi: 10.2967/jnumed.109.067579.
  10. Madar-Balakirski N, Tempel-Brami C, Kalchenko V, Brenner O, Varon D, Scherz A, Salomon Y. Permanent occlusion of feeding arteries and draining veins in solid mouse tumors by vascular targeted photodynamic therapy (VTP) with Tookad. *PLoS One.* 2010;5(4):e10282. doi: 10.1371/journal.pone.0010282.
  11. Lee TK, Baron ED, Foster TH. Monitoring Pc 4 photodynamic therapy in clinical trials of cutaneous T-cell lymphoma using noninvasive spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2008;13(3):030507. doi: 10.1117/1.2939068.
  12. Khurana M, Moriyama EH, Mariampillai A, Wilson BC. Intravital high-resolution optical imaging of individual vessel response to photodynamic treatment. *J Biomed Opt.* 2008;13(4):040502. doi: 10.1117/1.2965545.
  13. Standish BA, Lee KK, Jin X, Mariampillai A, Munce NR, Wood MF, Wilson BC, Vitkin IA, Yang VX. Interstitial Doppler optical coherence tomography as a local tumor necrosis predictor in photodynamic therapy of prostatic carcinoma: an in vivo study. *Cancer Res.* 2008;68(23):9987–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1128.
  14. Mallidi S, Watanabe K, Timmerman D, Schoenfeld D, Hasan T. Prediction of tumor recurrence and therapy monitoring using ultrasound-guided photoacoustic imaging. *Theranostics.* 2015;5(3):289–301. doi: 10.7150/thno.10155.
  15. Tyrrell JS, Campbell SM, Curnow A. The relationship between protoporphyrin IX photobleaching during real-time dermatological methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy (MAL-PDT) and subsequent clinical outcome. *Lasers Surg Med.* 2010;42(7):613–9. doi: 10.1002/lsm.20943.
  16. Baran TM, Foster TH. Fluence rate-dependent photobleaching of intratumorally administered Pc 4 does not predict tumor growth delay. *Photochem Photobiol.* 2012;88(5):1273–9. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01171.x.
  17. Anbil S, Rizvi I, Celli JP, Alagic N, Hasan T. A photobleaching-based PDT dose metric predicts PDT efficacy over certain BPD concentration ranges in a three-dimensional model of ovarian cancer. *Proc SPIE 8568, Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXII*, 856805 (March 13, 2013). doi: 10.1117/12.2010840. Доступно на: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2010840>
  18. Гамаюнов СВ, Гребенкина ЕВ, Ермилина АА, Каров ВА, König К, Корчагина КС, Скребцова РР, Терехов ВМ, Терентьев ИГ, Турчин ИВ, Шахова НМ. Флюоресцентный мониторинг фотодинамической терапии рака кожи в клинической практике. *Современные технологии в медицине.* 2015;7(2):75–83. doi: <http://dx.doi.org/10.17691/stm2015.7.2.10>
  19. Kruijt B, de Bruijn HS, van der Ploeg-van den Heuvel A, de Bruijn RW, Sterenberg HJ, Amelink A, Robinson DJ. Monitoring ALA-induced PpIX photodynamic therapy in the rat esophagus using fluorescence and reflectance spectroscopy. *Photochem Photobiol.* 2008;84(6):1515–27. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00379.x.
  20. Sunar U, Rohrbach D, Rigual N, Tracy E, Keymel K, Cooper MT, Baumann H, Henderson BH. Monitoring photobleaching and hemodynamic responses to HPPH-mediated photodynamic therapy of head and neck cancer: a case report. *Opt Express.* 2010;18(14):14969–78. doi: 10.1364/OE.18.014969.
  21. Maas AL, Carter SL, Wileyto EP, Miller J, Yuan M, Yu G, Durham AC, Busch TM. Tumor vascular microenvironment determines responsiveness to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2012;72(8):2079–88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3744.
  22. Mallidi S, Spring BQ, Chang S, Vakoc B, Hasan T. Optical Imaging, Photodynamic Therapy and Optically Triggered Combination Treatments. *Cancer J.* 2015;21(3):194–205. doi: 10.1097/PPO.000000000000117.
  23. Yan X, Hu H, Lin J, Jin AJ, Niu G, Zhang S, Huang P, Shen B, Chen X. Optical and photoacoustic dual-modality imaging guided synergistic photodynamic/photothermal therapies. *Nanoscale.* 2015;7(6):2520–6. doi: 10.1039/c4nr06868h.
  24. Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(4):479–84. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181db2670.
  25. Странадко ЕФ, Волгин ВН, Рябов МВ. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с применением фотогема. *Клиническая дерматология и венерология.* 2008;(6):28–33.
  26. Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(4):199–209. doi: 10.1016/j.sder.2011.08.001.
  27. Shirmanova MV, Gavrina AI, Aksenova NA, Glagolev NN, Solovieva AB, Shakhov BE, Zagaynova EV. Comparative study of tissue distribution of chlorin e6 complexes with amphiphilic polymers in mice with cervical carcinoma. *J Anal Bioanal Tech.* 2014;S1:008. doi: 10.4172/2155-9872.S1-008.
  28. Sliakhtsin SV, Trukhachova TV, Petrov PT, Isaakov GA, Istomin YP. Investigation of tissue biodistribution and plasma pharmacokinetics of Photolon® (Fotolon®) in intact and tumor-bearing rats. Evaluation of the ability of the photosensitizer to pass through intact histohemogenous barriers. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008;5 Suppl 1:S6–S7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1572-1000\(08\)70019-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1572-1000(08)70019-X).
  29. Странадко ЕФ, Волгин ВН, Ламоткин ИА, Рябов МВ, Садовская МВ. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазином. *Российский биотерапевтический журнал.* 2008;7(4):7–11.
  30. Капинус ВН, Каплан МА, Спиченкова ИС, Шубина АМ, Ярославцева-Исаева ЕВ. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотолон плоскоклеточного рака кожи. *Лазерная медицина.* 2012;16(2):31–4.
  31. Mackenzie GD, Dunn JM, Selvasekar CR, Mosse CA, Thorpe SM, Novelli MR, Bown SG, Lovat LB. Optimal conditions for successful ablation of high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus using aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2009;24(5):729–34. doi: 10.1007/s10103-008-0630-7.
  32. Liu B, Farrell TJ, Patterson MS. Comparison of noninvasive photodynamic therapy dosimetry methods using a dynamic model of ALA-PDT of human skin. *Phys Med Biol.* 2012;57(3):825–41. doi: 10.1088/0031-9155/57/3/825.
  33. Taub AF. Cosmetic clinical indications for photodynamic therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2012;25(5):218–24.





## References

1. Celli JP, Spring BQ, Rizvi I, Evans CL, Samkoe KS, Verma S, Pogue BW, Hasan T. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization. *Chem Rev.* 2010;110(5):2795–838. doi: 10.1021/cr900300p.
2. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):250–81. doi: 10.3322/caac.20114.
3. Gel'fond ML, Arsen'ev AI, Levchenko EV, Gel'fond VM, Mamontov OYu, Moiseenko VM, Baldueva IA, Novik AV, Nekhaeva TL, Danilova AB, Danilov AO, Senchik KYu, Trunov VA, Kul'velis YuV, Sukhanova TE. Fotodinamicheskaya terapiya v kombinirovannom lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy: nastoyashchee i budushchee [Photodynamic therapy in the combined treatment of malignant neoplasms: present state and future perspectives]. *Lazernaya meditsina [Laser Medicine].* 2012;16(2):25–30 (in Russian).
4. Stranadko EF, Titova VA, Petrovskiy VYu. Fotodinamicheskaya terapiya: polimodal'nye programmy lecheniya raka razlichnykh lokalizatsiy [Photodynamic therapy: polymodal treatment programs for cancer of different localizations]. *Lazernaya meditsina [Laser Medicine].* 2012;16(3):4–7 (in Russian).
5. Allison RR, Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013;10(4):331–41. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.011.
6. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013;46(1):24–9. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.24.
7. Azzouzi AR, Lebdaï S, Benzaghoul F, Stief C. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. *World J Urol.* 2015;33(7):937–44. doi: 10.1007/s00345-015-1535-2.
8. Galbán S, Brisset JC, Rehemtulla A, Chenevert TL, Ross BD, Galbán CJ. Diffusion-weighted MRI for assessment of early cancer treatment response. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(6):701–8. doi: 10.2174/138920110792246627.
9. Fei B, Wang H, Wu C, Chiu SM. Choline PET for monitoring early tumor response to photodynamic therapy. *J Nucl Med.* 2010;51(1):130–8. doi: 10.2967/jnumed.109.067579.
10. Madar-Balakirski N, Tempel-Brami C, Kalchenko V, Brenner O, Varon D, Scherz A, Salomon Y. Permanent occlusion of feeding arteries and draining veins in solid mouse tumors by vascular targeted photodynamic therapy (VTP) with Tookad. *PLoS One.* 2010;5(4):e10282. doi: 10.1371/journal.pone.0010282.
11. Lee TK, Baron ED, Foster TH. Monitoring Pc 4 photodynamic therapy in clinical trials of cutaneous T-cell lymphoma using noninvasive spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2008;13(3):030507. doi: 10.1117/1.2939068.
12. Khurana M, Moriyama EH, Mariampillai A, Wilson BC. Intravital high-resolution optical imaging of individual vessel response to photodynamic treatment. *J Biomed Opt.* 2008;13(4):040502. doi: 10.1117/1.2965545.
13. Standish BA, Lee KK, Jin X, Mariampillai A, Munce NR, Wood MF, Wilson BC, Vitkin IA, Yang VX. Interstitial Doppler optical coherence tomography as a local tumor necrosis predictor in photodynamic therapy of prostatic carcinoma: an in vivo study. *Cancer Res.* 2008;68(23):9987–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1128.
14. Mallidi S, Watanabe K, Timerman D, Schoenfeld D, Hasan T. Prediction of tumor recurrence and therapy monitoring using ultrasound-guided photoacoustic imaging. *Theranostics.* 2015;5(3):289–301. doi: 10.7150/thno.10155.
15. Tyrrell JS, Campbell SM, Curnow A. The relationship between protoporphyrin IX photobleaching during real-time dermatological methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy (MAL-PDT) and subsequent clinical outcome. *Lasers Surg Med.* 2010;42(7):613–9. doi: 10.1002/lsm.20943.
16. Baran TM, Foster TH. Fluence rate-dependent photobleaching of intratumorally administered Pc 4 does not predict tumor growth delay. *Photochem Photobiol.* 2012;88(5):1273–9. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01171.x.
17. Anbil S, Rizvi I, Celli JP, Alagic N, Hasan T. A photobleaching-based PDT dose metric predicts PDT efficacy over certain BPD concentration ranges in a three-dimensional model of ovarian cancer. *Proc. SPIE 8568, Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXII, 85680S (March 13, 2013).* doi: 10.1117/12.2010840. Available from: <http://dx.doi.org/10.1117/12.2010840>
18. Gamayunov SV, Grebenkina EV, Ermilina AA, Karov VA, König K, Korchagina KS, Skrebtsova RR, Terekhov VM, Terentiev IG, Turchin IV, Shakhova NM. Flyuoresstentnyy monitoring fotodinamicheskoy terapii raka kozhi v klinicheskoy praktike [Fluorescent monitoring of photodynamic therapy for skin cancer in clinical practice]. *Sovremennye tekhnologii v medicine [Modern Technologies in Medicine].* 2015;7(2):75–81. <http://dx.doi.org/10.17691/stm2015.7.2.10> (in Russian).
19. Kruijt B, de Bruijn HS, van der Ploeg-van den Heuvel A, de Bruin RW, Sterenborg HJ, Amelink A, Robinson DJ. Monitoring ALA-induced PpIX photodynamic therapy in the rat esophagus using fluorescence and reflectance spectroscopy. *Photochem Photobiol.* 2008;84(6):1515–27. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00379.x.
20. Sunar U, Rohrbach D, Rigual N, Tracy E, Keymel K, Cooper MT, Baumann H, Henderson BH. Monitoring photobleaching and hemodynamic responses to HPPH-mediated photodynamic therapy of head and neck cancer: a case report. *Opt Express.* 2010;18(14):14969–78. doi: 10.1364/OE.18.014969.
21. Maas AL, Carter SL, Wileyto EP, Miller J, Yuan M, Yu G, Durham AC, Busch TM. Tumor vascular microenvironment determines responsiveness to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2012;72(8):2079–88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3744.
22. Mallidi S, Spring BQ, Chang S, Vakoc B, Hasan T. Optical Imaging, Photodynamic Therapy and Optically Triggered Combination Treatments. *Cancer J.* 2015;21(3):194–205. doi: 10.1097/PPO.0000000000000117.
23. Yan X, Hu H, Lin J, Jin AJ, Niu G, Zhang S, Huang P, Shen B, Chen X. Optical and photoacoustic dual-modality imaging guided synergistic photodynamic/photothermal therapies. *Nanoscale.* 2015;7(6):2520–6. doi: 10.1039/c4nr06868h.
24. Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(4):479–84. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181db2670.
25. Stranadko EF, Volgin VN, Ryabov MV. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletchnogo raka kozhi s primeneniem fotogema [Photodynamic therapy with photogem for basal-cell carcinoma of the skin]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya [Clinical Dermatology and Venereology].* 2008;6(6):28–33 (in Russian).
26. Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(4):199–209. doi: 10.1016/j.sder.2011.08.001.
27. Shirmanova MV, Gavrina AI, Aksenova NA, Glagolev NN, Solovieva AB, Shakhov BE, Zagaynova EV. Comparative study of tissue distribution of chlorin e6 complexes with amphiphilic polymers in mice with cervical carcinoma. *J Anal Bioanal Tech.* 2014;5:1:008. doi: 10.4172/2155-9872.S1-008.
28. Sliakhtsin SV, Trukhachova TV, Petrov PT, Isaakov GA, Istomin YP. Investigation of tissue bio-distribution and plasma pharmacokinetics of Photolon® (Fotolon®) in intact and tumor-bearing rats. Evaluation of the ability of the photosensitizer to pass through intact histohematogenous barriers. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008;5 Suppl 1:S6–S7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1572-1000\(08\)70019-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1572-1000(08)70019-X).
29. Stranadko EF, Volgin VN, Lamotkin IA, Ryabov MV, Sadovskaya MV. Fotodinamich-



eskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s fotosensibilizatorom fotoditazinom [The basal cell cancer of skin photodynamic therapy with photoditazin]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2008;7(4):7–11 (in Russian).

30. Kapinus VN, Kaplan MA, Spichenkova IS, Shubina AM, Yaroslavtseva-Isaeva EV. Fotodinamicheskaya terapiya s fotosensibilizatorom Fotolon ploskokletochnogo raka kozhi [Photodynamic

therapy of cutaneous squamous cell carcinoma with photosensitizer photolon]. Lazernaya meditsina [Laser Medicine]. 2012;16(2):31–4 (in Russian).

31. Mackenzie GD, Dunn JM, Selvasekar CR, Mosse CA, Thorpe SM, Novelli MR, Bown SG, Lovat LB. Optimal conditions for successful ablation of high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus using aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.*

2009;24(5):729–34. doi: 10.1007/s10103-008-0630-7.

32. Liu B, Farrell TJ, Patterson MS. Comparison of noninvasive photodynamic therapy dosimetry methods using a dynamic model of ALA-PDT of human skin. *Phys Med Biol.* 2012;57(3):825–41. doi: 10.1088/0031-9155/57/3/825.

33. Taub AF. Cosmetic clinical indications for photodynamic therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2012;25(5):218–24.

## The ways to optimize clinical outcomes of photodynamic therapy by optical imaging techniques

Gamayunov S.V.<sup>1</sup> • Skrebtsova R.R.<sup>2</sup> • Korchagina K.S.<sup>3</sup> • Sapunov D.A.<sup>4</sup> • Shakhova M.A.<sup>5</sup> • Shakhova N.M.<sup>6</sup>

**Background:** Photodynamic therapy (PDT) is a modern minimally invasive technique for treatment of a wide range of diseases, including malignancies. One of directions for PDT development is the individualization of exposure modes that can be achieved with effective treatment monitoring. There are a number of approaches employing imaging techniques, the most promising of them being optical ones. **Aim:** To analyze factors affecting clinical outcomes of PDT in non-melanoma skin tumors, and to evaluate the prospects of optical imaging techniques for PDT planning and monitoring. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed various aspects of the results PDT obtained in 855 patients with non-melanoma skin tumors. PDT was performed with systemic chlorine photosensitizers. As a source of irradiation, the laser at a wavelength of 662 nm was used following exposure modes: mean power density 0.3 W/cm<sup>2</sup>, the laser irradiation dose of 200 J/cm<sup>2</sup> for basal cancer and 300 J/cm<sup>2</sup> for squamous cell carcinoma. Clinical evaluation was performed based on tumor response according to RECIST criteria, by the presence or absence of recurrence during long term follow up and by the presence or absence of cosmetic defects. Fluorescence imaging and optical coherence tomography were used as non-invasive imaging techniques. **Results:** It was found that clinical predictors of treatment failure included tumor recurrence, squamous type of tumor, and advanced exophytic or infiltrative component. Fluorescence imaging showed an

association between clinical outcomes of PDT and fluorescence characteristics of the photosensitizer. The best clinical outcomes were achieved in 147 patients with a combination of high contrast fluorescence (FC > 1.2) and a high degree of photobleaching of the agent ( $\Delta I/I_0 > 25\%$ ): the number of complete tumor responses was 94% (138 of 147), with recurrence seen in 3 (2%) patients only with the follow up from 6 to 53 month duration. Clinical predictors of PDT cosmetic failures are tumor recurrence and tumor stage above T2. The most vulnerable zones are the outer ear and nose wings; this fact is related to an involvement of the cartilage located directly beneath the thin skin in the photodynamic reaction. This was demonstrated by optical coherence tomography. **Conclusion:** Presence of clinical predictors of PDT failure justifies correction of light exposure modes that can be optimally implemented with techniques for objective evaluation of the tumor borders, photosensitizer accumulation and photobleaching. Dynamic non-invasive monitoring of PDT procedure with fluorescence imaging and optical coherence tomography seems promising for implementation of an individual approach resulting in optimal oncological and functional outcomes.

**Key words:** photodynamic therapy, chlorine photosensitizers, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, fluorescence imaging, optical coherent tomography

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-148-157

**Gamayunov Sergey V.** – MD, PhD, Deputy Chief Physician on Surgery<sup>1</sup>

**Skrebtsova Regina R.** – MD, Oncologist (Surgeon)<sup>2</sup>

**Korchagina Kseniya S.** – MD, PhD Student, Chair of Pathological Anatomy<sup>3</sup>

**Sapunov Dmitriy A.** – MD, Otolaryngologist<sup>4</sup>

**Shakhova Mariya A.** – MD, Assistant, Chair of ENT Diseases<sup>5</sup>

**Shakhova Nataliya M.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Biophotonics<sup>6</sup>

✉ 46 Ul'yanova ul., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation. Tel.: +7 (831) 436 80 10.

E-mail: natalia.shakhova@gmail.com

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncologic Dispensary of Ministry of Health and Social Development of the Chuvash Republic; 31 Gladkova ul., Cheboksary, 428020, Russian Federation

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Regional Oncologic Clinic; 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>4</sup> Nizhny Novgorod Regional State Hospital named after N.A. Semashko; 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

<sup>5</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy; 10/1 Minina i Pozharskogo ploshchad', Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

<sup>6</sup> Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences; 46 Ul'yanova ul., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation