

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАНОСТИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.6.09

УДК 616.24–006–073.585–089

Поступила 14.03.2021 г.



**Г.В. Папаян**, к.т.н., старший научный сотрудник Центра лазерной медицины<sup>1</sup>;  
старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции  
и метаболизма миокарда<sup>2</sup>;

**А.Л. Акопов**, д.м.н., профессор, руководитель отдела торакальной хирургии  
НИИ хирургии и неотложной медицины<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,  
ул. Льва Толстого, 6–8, С.-Петербург, 197022;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, 2,  
С.-Петербург, 197341

**Цель исследования** — оценка перспектив скрининга центрального рака легкого (ЦРЛ) с помощью флуоресцентной диагностики и его лечения методом эндобронхиальной фотодинамической терапии.

Проведение бронхоскопической флуоресцентной диагностики с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и разработанной инструментальной системы позволяет выявить опухолевые изменения слизистой оболочки крупных бронхов на ранних стадиях, а разработанная технология выполнения фотодинамической терапии под флуоресцентным контролем — добиться персонализации лечения. Такой подход рассматривается как вариант тераностики — фотодинамической тераностики.

Для решения задачи скрининга ЦРЛ нужен флуоресцирующий краситель, отличающийся большей доступностью и возможностью применения непосредственно во время проведения обследования. Таким красителем может служить индоцианин зеленый, особенностью использования которого является необходимость в возбуждении и регистрации флуоресценции в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне длин волн. Первые опыты с применением БИК-диапазона в диагностике бронхоскопической системы показали возможность выявления опухолевых участков методом OS-BPT (on-site bronchoscopic photodynamic theranostics), который заключается в БИК-визуализации опухолевых очагов при введении непосредственно во время обследования индоцианина зеленого в стандартной дозе.

**Заключение.** Дальнейший прогресс ранней диагностики и малоинвазивного лечения ЦРЛ будет определяться разработкой новых фотосенсибилизаторов, которые должны характеризоваться сильной полосой поглощения в БИК-области, быстрым накоплением в опухоли, высоким выходом синглетного кислорода при БИК-освещении, яркой флуоресценцией, высоким потенциалом в плане индукции противоопухолевого иммунного ответа.

**Ключевые слова:** центральный рак легкого; скрининг рака легкого; флуоресцентная диагностика; фотосенсибилизаторы; хлорин е6; фотодинамическая терапия; индоцианин зеленый; фотодинамическая тераностика.

**Как цитировать:** Parayan G.V., Akopov A.L. Photodynamic theranostics of central lung cancer: capabilities of early diagnosis and minimally invasive therapy (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(6): 78–88, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.6.09>

Для контактов: Акопов Андрей Леонидович, e-mail: akopovand@mail.ru

## Photodynamic Theranostics of Central Lung Cancer: Capabilities of Early Diagnosis and Minimally Invasive Therapy (Review)

**G.V. Papayan**, PhD, Senior Researcher, Laser Medicine Center<sup>1</sup>; Senior Researcher, Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism<sup>2</sup>;

**A.L. Akopov**, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Surgery Department, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

**The aim of the study** was to assess the prospects for central lung cancer (CLC) screening using fluorescent diagnostics and its treatment by endobronchial photodynamic therapy (PDT).

Bronchoscopic fluorescent diagnostics using chlorin e6 photosensitizers and a developed instrumental system enable to reveal tumor changes in large bronchi mucosa at early stages, and a developed PDT technique performed under fluorescent control helps achieve personalized treatment. Such an approach is considered as a theranostic technique — photodynamic theranostics.

Central lung cancer screening requires a fluorescent dye characterized by availability and can be used directly within the examination. Indocyanine green can be used as a dye, its peculiarity is the necessity to excite and record fluorescence in the near-infrared (NIR) wavelength band. First experiments using NIR bands to diagnose a bronchoscopic system showed the detectability of tumor areas using on-site bronchoscopic photodynamic theranostics, which consists in NIR imaging of tumor foci when a standard dose of indocyanine green is administered during the examination.

**Conclusion.** Further progress of early diagnostics and minimally invasive CLC therapy will be determined by the development of new photosensitizers, which should be characterized by a high absorption band in NIR area, quick accumulation in a tumor, high yield of single oxygen in NIR illumination, bright fluorescence, high potential in terms of the induction of an anti-tumor immune response.

**Key words:** central lung cancer; lung cancer screening; fluorescent diagnosis; photosensitizers; chlorin e6; photodynamic therapy; indocyanine green; photodynamic theranostics.

### Введение

Рак легкого — одна из основных причин смертности от онкологических заболеваний, 5-летняя выживаемость таких пациентов не превышает 10–15% [1]. Ключевым фактором повышения эффективности помощи больным раком любой локализации является его ранняя диагностика [2, 3], основным методом которой служит компьютерная томография (однако даже при применении самых современных томографов она не решает проблему выявления скрытых рентгено-негативных форм центрального рака легкого (ЦРЛ), составляющих 30% от общего числа случаев рака легких) [4]. В настоящее время не существует ни одного рекомендованного к использованию в рутинной клинической практике метода ранней диагностики ЦРЛ, за исключением бронхоскопии, выполняемой в белом свете, обладающей относительно невысокой чувствительностью (0,70) и специфичностью (0,78) [5]. Поэтому такая бронхоскопия часто не справляется с задачей раннего выявления опухолевых участков в крупных бронхах/трахее, что приводит к драматическим последствиям, отраженным в статистике смертности [6].

Одним из перспективных направлений ранней ди-

агностики ЦРЛ и предраковых изменений считается бронхоскопия в свете флуоресценции [7]. Если опухоль бронха удастся выявить на ранней стадии с помощью бронхоскопии, то и радикальное лечение такой опухоли может быть достигнуто путем малоинвазивного эндоскопического вмешательства.

Оценке перспектив скрининга ЦРЛ с целью выявления раннего рака с помощью флуоресцентной диагностики и его лечения методом эндобронхиальной фотодинамической терапии (ФДТ) посвящен настоящий обзор.

### Диагностика центрального рака легкого

Для повышения возможностей диагностики ранних доклинических стадий ЦРЛ в последнее время предложено использовать различные оптические методы исследований, совмещаемые с обычной бронхоскопией, такие как визуализация в узком спектре (narrow band imaging), бронхоскопия с большим увеличением (high magnification bronchovideoscopy), оптическая когерентная томография (optical coherence tomography), конфокальная лазерная микроскопия (confocal laser microscopy), рамановская лазерная спектроскопия (Raman spectroscopy). К сожалению, эти методы,

хорошо зарекомендовавшие себя при других локализациях злокачественных опухолей, пока еще не доказали свою эффективность в диагностике раннего ЦРЛ [8–10]. Более того, исследования возможностей использования этих методов применительно к ранней диагностике ЦРЛ в настоящее время не проводятся. Интересными с точки зрения массового обследования могут оказаться методы, основанные на анализе проб крови и выдыхаемого воздуха, которые пока находятся в стадии разработки [11, 12]. При этом, поскольку эти методы не способны указать локализацию опухолевого очага, после их применения в любом случае придется использовать те или иные средства визуализации.

Одним из перспективных направлений в указанной области является бронхоскопия в свете флуоресценции [6, 13]. Большие надежды в начале 1990-х гг. связывали с автофлуоресцентной визуализацией: первые результаты исследований [14, 15] свидетельствовали о существенно большей возможности выявления подозрительных на ранний рак участков слизистой оболочки бронхов по сравнению с исследованием в белом свете. Метод автофлуоресцентной бронхоскопии привлек внимание ученых прежде всего своей простотой, поскольку не требовал введения препаратов и позволял обнаруживать опухоль в зоне возникновения отрицательного оптического контраста без детального анализа изображения. Это послужило основой для промышленного выпуска ряда соответствующих инструментальных систем [7, 16]. В последующем, однако, было показано, что, несмотря на очень высокую чувствительность автофлуоресцентной диагностики (0,92), специфичность ее довольно низкая (0,67) [5], и в настоящее время этот метод используется крайне редко [17–19].

Более перспективным направлением ранней диагностики ЦРЛ и предраковых изменений представляется бронхоскопия в свете индуцированной флуоресценции с помощью экзогенных веществ. Флуоресцентную диагностику, основанную на индуцированной флуоресценции, иногда называют лекарственной или фотодинамической диагностикой, чтобы отличить ее от автофлуоресцентной диагностики. Применительно к ЦРЛ ее можно проводить с использованием фотосенсибилизаторов второго поколения, к которым относятся 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA) и препараты хлоринового ряда. 5-ALA является предшественником синтеза эндогенного протопорфирина IX и при его избытке в организме накапливается в интенсивно делящихся клетках, что с успехом используется, в частности, в нейрохирургии для удаления глиобластом под флуоресцентным контролем [20]. Однако неоднократные попытки применения индуцированной 5-ALA флуоресценции для диагностики раннего ЦРЛ не увенчались успехом из-за низкой чувствительности и специфичности [21–23].

Пригодными для целей диагностики оказались фотосенсибилизаторы на основе хлорина е6. При возбу-

ждении ультрафиолетовыми и фиолетовыми лучами они обеспечивают высокий цветовой контраст при визуализации различных опухолей, который позволяет легко отличить их от здоровых тканей по характерной красной флуоресценции [24, 25]. Кроме того, эти фотосенсибилизаторы широко применяются в противоопухолевой ФДТ благодаря высокому квантовому выходу синглетного кислорода и сильной полосе поглощения в красной области спектра [26].

Фотодинамическая диагностика, основанная на «хлориновой» флуоресценции, может проводиться с помощью систем, предназначенных для автофлуоресцентной диагностики, поскольку используемые в них длины волн возбуждения вблизи 400 нм хорошо подходят также и для всех хлориновых фотосенсибилизаторов. Опыт применения таких систем, например SAFE-3000 (Pentax, Япония), позволил японским исследователям достичь высокого уровня визуализации эндобронхиальных опухолей с использованием хлоринового препарата NPe6 [27–29]. Наш опыт работы с аналогичными отечественными фотосенсибилизаторами (Фотодитазин или Радахлорин) подтверждает этот вывод [30].

### Тераностический подход

В последние годы в разных областях медицины реализуется принцип «хирургия и терапия с использованием изображений» (image-guided surgery and therapy). Применительно к ЦРЛ такой принцип может основываться на флуоресцентной визуализации и ФДТ при введении только одного химического агента [13]. Основные условия успешности ФДТ — значимое количество фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани, достаточное поступление кислорода, а также оптимальное количество и точность подачи световой энергии в процессе проведения ФДТ [31–38].

Нами разработан и исследован метод флуоресцентного контроля эффективности ФДТ, позволяющий совместить в рамках одной процедуры и диагностический, и лечебный компоненты, причем параметры лечебного воздействия корректируются в реальном масштабе времени в зависимости от получаемой диагностической информации [30, 39]. Такой подход, соответствующий тенденции к персонализации современной медицины, может рассматриваться как вариант тераностики (терапия + диагностика) и называться фотодинамической тераностикой. Он предполагает использование двух длин волн излучения, соответствующих максимумам поглощения фотосенсибилизатора хлоринового ряда в областях 398–410 и 660–665 нм [40]. Визуализация красной флуоресценции хлорина е6 в ткани с повышенной концентрацией данного фотосенсибилизатора облегчает выбор зоны облучения и мониторинг его эффективности по исчезновению красного свечения в результате фотовыцветания. В ходе фотодинамического воздействия фотосенсибилизатор в зоне облучения полностью выгорает, но в

большинстве наблюдений через несколько минут после прерывания лечебного облучения красная флуоресценция в обесцвеченном месте возникает вновь. Такой эффект «фоторазгорания», вероятнее всего, связан с накоплением новой порции фотосенсибилизатора в опухолевой ткани за счет экстравазации его из разрушенных в процессе ФДТ кровеносных сосудов, что дает возможность продолжить фотодинамическое воздействие [30]. Если же перед проведением сеанса ФДТ установлено, что флуоресценция патологического очага отсутствует, т.е. фотосенсибилизатор не накопился в опухолевой ткани в достаточном количестве, ФДТ такому пациенту можно не проводить, так как эффекта от лечения не будет [40].

Таким образом, благодаря флуоресцентной диагностике достигается индивидуализация ФДТ в зависимости от биологических особенностей опухоли в каждом конкретном клиническом случае. При этом детектирующая способность хлориновой флуоресценции весьма высока: из 45 обследованных пациентов со II–IV стадиями центрального немелкоклеточного рака легкого у 43 (96%) отмечалась яркая флуоресценция в зоне опухолевого стеноза [30].

#### Видеоэндоскопическая система для фотодинамической тераностики центрального рака легкого

Для реализации тераностических технологий в лечении ЦРЛ разработан специальный аппаратный комплекс, представляющий собой созданную на базе бронхофиброскопа мультимодальную платформу с лазерными источниками света и с устанавливаемой на окуляре эндоскопа цифровой видеокамерой [41–43]. Возбуждение видимой флуоресценции осуществляется лазером с длиной волны 405 нм, для фотодинамического облучения применяется лазер с длиной волны 660 нм. Наблюдение в отраженном белом свете осуществляется с помощью RGB-лазеров. Доставка всех диагностических излучений в осветительный канал эндоскопа выполняется по одному и тому же моноволокну. Для фотодинамического воздействия используется вводимый в инструментальный канал эндоскопа дополнительный световодный инструмент. Для одновременного наблюдения двух картин (например, в отраженном белом свете и свете флуоресценции) проводится синхронизированное с камерой поочередное включение соответствующих источников света и отображение полученных кадров с помощью специальной компьютерной программы [41–43].

Приведенные фотографии (рис. 1) иллюстрируют возможность флуоресцентной визуализации с хлорином е6: участок опухоли, незаметный в обычном (видимом) свете, отчетливо виден в свете флуоресценции за счет появления красной компоненты. В качестве фотосенсибилизатора в данном наблюдении использовался препарат Радахлорин, который в дозе 1 мг/кг массы тела больного вводили внутривенно за

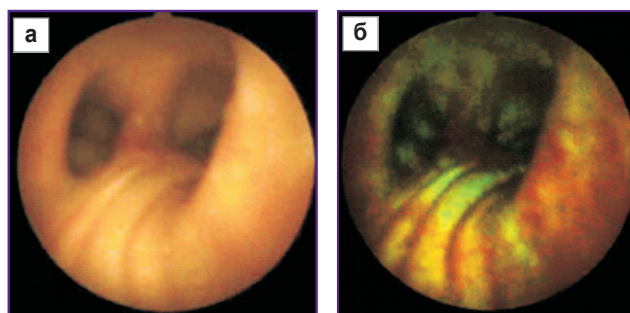


Рис. 1. Парные фотографии участка слизистой оболочки бронха в белом свете (а) и в свете флуоресценции (б), полученные у пациента с центральным плоскоклеточным раком легкого

2 ч до начала операции. Заключение гистологического исследования материала, полученного из зоны красной флуоресценции в результате прицельной биопсии, — «плоскоклеточный рак легкого».

Несмотря на высокую детектирующую способность хлориновой флуоресценции, если говорить только о диагностике, причем о диагностике доклинических форм ЦРЛ, использование такого фотосенсибилизатора все же нецелесообразно, поскольку он относительно дорог и требует предварительного введения препарата, что не позволяет реализовать эту технологию в качестве скрининговой. Чтобы решить задачу раннего обнаружения, нужен флуоресцирующий краситель, отличающийся большей доступностью и возможностью его применения непосредственно во время проведения обследования. Таким красителем может служить индоцианин зеленый (ИЦЗ).

#### Индоцианин зеленый

В фундаментальной медицинской литературе последних лет обсуждается возможность использования для целей диагностики и таргетной терапии механизма накопления химических веществ в опухолевой ткани за счет эффекта повышенной проницаемости и удержания (the enhanced permeability and retention, EPR), который связан с незрелостью сосудов, образующихся в результате неоангиогенеза [44]. Экзогенные молекулы способны проникать через такие сосуды в опухолевую ткань и задерживаться в ней. Одним из веществ, обладающих таким свойством, является ИЦЗ, который достаточно давно используется в клинической практике для оценки функции печени, а также в качестве контрастного агента в офтальмологии. В последние годы круг решаемых с ИЦЗ задач существенно расширился. С его помощью проводятся лимфография, визуализация желчных протоков, осуществляется картирование «сторожевых» лимфоузлов при различных злокачественных опухолях, определяются качество кровоснабжения трансплантатов, герметичность сосудистых анастомозов и др. [45–48].

Особенностью применения ИЦЗ является необходимость возбуждения и регистрации флуоресценции в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне, что требует наличия специального оборудования [49].

Основные преимущества работы в БИК-диапазоне: большая глубина проникновения в ткань такого излучения по сравнению с видимым светом, возможность работы в светлых помещениях, высокая контрастность в связи с низкой автофлуоресценцией. При попадании в кровяное русло ИЦЗ быстро связывается с белками плазмы крови, 95% красителя переносится  $\beta$ -липопротеинами. Выведение его из крови проходит в две фазы [50]: период полувыведения в первой фазе составляет 3–4 мин, во второй — 60–80 мин.

Органическими наноносителями для ИЦЗ могут служить природные наночастицы, такие как сывороточный альбумин (альбумин человека, АЧ) [51, 52]. Связывание ИЦЗ с альбумином приводит к улучшению его свойств в качестве флуоресцирующего маркера — увеличению интенсивности флуоресценции. При исследовании раствора ИЦЗ, связанного с АЧ, установлено, что такое связывание может привести к возрастанию интенсивности флуоресценции ИЦЗ в 180 раз относительно водного его раствора при условии соотношения молекул АЧ/ИЦЗ  $\geq 1$  [53]. Другая полезная особенность ИЦЗ+АЧ — высокая стабильность препарата. В отличие от водного раствора ИЦЗ, который быстро теряет флуоресцирующие свойства из-за склонности к агрегации и требует приготовления непосредственно перед применением, ИЦЗ+АЧ не теряет флуоресцентных свойств в течение по крайней мере месяца при условии его хранения при 4°C [53].

В эксперименте на крысах с помощью ИЦЗ-флуоресценции удалось визуализировать участки перивитой подкожно опухоли (лимфосаркомы Плисса) с высокой яркостью и контрастом, причем коэффициент контрастности через 1–3 ч после введения при использовании ИЦЗ+АЧ оказался существенно выше, чем при использовании только ИЦЗ: 3,0–4,9 (ИЦЗ) против 4,6–6,1 (ИЦЗ+АЧ). Раствор ИЦЗ в смеси с альбумином задерживался в патологической ткани в течение как минимум 72 ч, при этом в опыте с двойной окраской (ИЦЗ+Радахлорин) установлено заметное несовпадение зон максимальной флуоресценции, что можно объяснить различием механизмов селективного накопления [53].

Флуоресцентная визуализация с ИЦЗ, основанная на эффекте EPR, использована в ряде клинических исследований, в том числе связанных с раком легкого [54–57]. В этих работах реализован разработанный в США метод, названный TumorGlow, при котором ИЦЗ вводится системно за 24 ч до осмотра и в очень большой дозе — 5 мг/кг массы тела, что более чем в 10 раз превышает дозу, обычно используемую при ИЦЗ-ангиографии. Это в свою очередь существенно удорожает диагностическую процедуру и повышает риск побочных реакций. Поэтому метод TumorGlow непригоден для проведения широкомасштабных скри-

нинговых исследований как по медицинским, так и по организационно-экономическим соображениям.

Нам удалось достичь бронхоскопической визуализации злокачественных опухолевых участков при эндобронхиальных опухолях с применением минимальной дозы ИЦЗ (0,1–0,2 мг/кг) и АЧ, вводимых внутривенно непосредственно перед операцией или в процессе ее проведения [41]. Объяснить данный эффект, при котором оказалась возможной ускоренная ИЦЗ-визуализация опухолей бронхов, непросто, поскольку при других локализациях опухолей ни в эксперименте [53], ни в клинических условиях [58] ее достичь не удалось. Для визуализации ИЦЗ-флуоресценции описанная выше видеобронхоскопическая система была модернизирована путем добавления в нее лазера с длиной волны 808 нм, а также необходимых элементов для регистрации БИК-флуоресценции [39, 59].

Особый интерес представляет серия клинических экспериментов по введению больному сразу двух флуоресцирующих препаратов — Радахлорина (за 2 ч до обследования) и ИЦЗ (в процессе проведения бронхоскопии, за 1 мин до флуоресцентной визуализации) [39]. С помощью ИЦЗ-флуоресценции (рис. 2, а) визуализируются с хорошим контрастом все опухолевые узлы, которые выявляются и с помощью Радахлорина (рис. 2, б). Более того, в свете ИЦЗ-флуоресценции удается без труда увидеть узлы, слабо визуализируемые в свете хлориновой флуоресценции.

После окончания этапа флуоресцентной диагно-

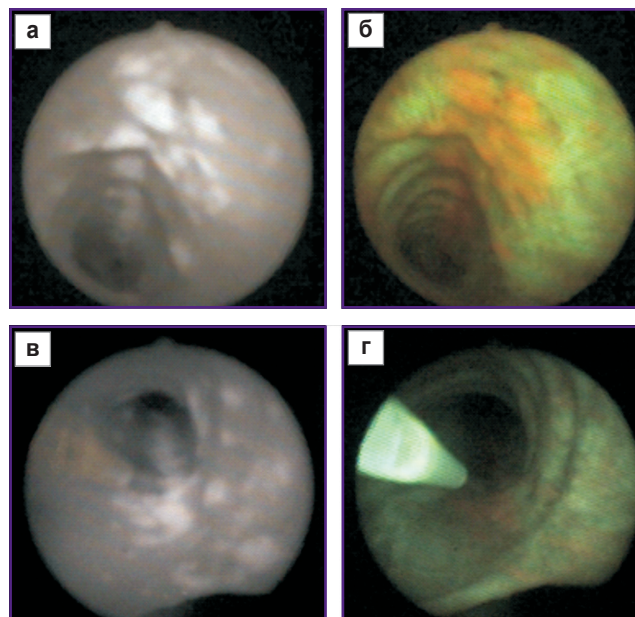


Рис. 2. Фотографии слизистой оболочки бронха, полученные при двойной флуоресцентной окраске (индоцианин зеленый + Радахлорин) в ближнем инфракрасном свете (а, в) и видимой (б, г) флуоресценции до (а, б) и в конце фотодинамического облучения (в, г)

стики, который длился около 5 мин, проводилась ФДТ с применением лазера с длиной волны 660 нм. Фотографии (рис. 2, в, г) демонстрируют картину в конце лечебного облучения, когда в результате фото-выгорания красная компонента флуоресценции стала практически не видна, в то же время БИК-картина осталась неизменной. Особенность применения ИЦЗ в данном исследовании [39] заключается в том, что БИК-визуализация проводилась при минимальных дозировках ИЦЗ и введении препарата непосредственно во время обследования. Такую методику с целью отличия от методик с большим интервалом времени между вводом препарата и началом визуализации предложено называть on-site bronchoscopic photodynamic theranostics (OS-BPT) [39]. На внедрении методики OS-BPT могут быть основаны перспективы скрининга раннего ЦРЛ.

### Фотодинамическая тераностика в БИК-диапазоне

Так как с целью диагностики и с целью лечения может применяться один и тот же препарат, логично сочетать флуоресцентную диагностику раннего ЦРЛ в БИК-диапазоне и эндобронхиальное малоинвазивное лечение в рамках одной процедуры. Свойства ИЦЗ в качестве фотосенсибилизатора как в растворе, так и в составе наночастиц изучались многими исследователями, однако данные о возможности его применения для ФДТ противоречивы [60–62]. Мы также исследовали этот вопрос в опытах на перевиваемой крысиной опухоли (лимфосаркоме Плисса) [53]. При попытке лечения 21 животного излучение лазером с длиной волны 808 нм при световой дозе 450–850 Дж/см<sup>2</sup> привело к ингибированию роста опухоли у 12 крыс (57%) и полному исчезновению опухоли у 2 крыс (10%). Эти результаты свидетельствуют, что ИЦЗ является фотосенсибилизатором средней силы и в принципе может использоваться не только для фотодинамической диагностики, но и для ФДТ. Однако по эффективности он уступает хлорину е6, что, по-видимому, объясняется малым квантовым выходом синглетного кислорода (0,12–0,21 — у ИЦЗ [61] и 0,77 — у хлорина е6 [26]). Поэтому использование ИЦЗ в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ центрального рака легкого вряд ли целесообразно.

Ситуация может измениться при появлении новых БИК-препаратов с более высоким выходом синглетного кислорода и способностью молекулярного таргетирования. Для усиления специфичности диагностики первичной опухоли при немелкоклеточном раке легкого J.D. Predina с соавт. [57] применили флуоресцентно-контрастный препарат OTL38, представляющий собой конъюгированный с БИК-красителем S0456 фолат, избирательно связывающийся с рецептором фолиевой кислоты  $\alpha$ . Этот рецептор слабо выражен или совсем отсутствует в здоровых тканях, но отмечается при нескольких типах рака, в том числе в 86%

легочных аденокарцином. Для этой же цели вместо рецепторных лигандов может использоваться конъюгирование БИК-фотосенсибилизаторов с моноклональными антителами [63–65].

### ФДТ-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ

Еще одно перспективное направление в онкологии связано с возможной стимуляцией противоопухолевого иммунного ответа путем проведения ФДТ. Интерес к иммунотерапии рака существенно вырос в связи с разработкой ингибиторов контрольных точек иммунитета, позволивших достичь существенного прорыва в лечении целого ряда злокачественных опухолей, в том числе и рака легкого. Проведенные в последние годы исследования иммунных реакций после ФДТ показали, что фотодинамическое воздействие может с успехом применяться не только для уничтожения опухоли, но и для мобилизации иммунной системы организма.

Направлению ФДТ-опосредованной иммунотерапии (PDT-mediated immunotherapy), или иммунной ФДТ (photodynamic immunotherapy), в настоящее время посвящено более полутора сотен научных статей и значительное число специальных обзоров [66–77]. К сожалению, лишь небольшое число работ носят клинический характер [78–86], а подавляющее большинство выполнено в виде экспериментов, в том числе с моделированием рака легкого [87–91]. Результаты свидетельствуют, что местное воздействие ФДТ на опухоль приводит к индукции системного противоопухолевого иммунного ответа, способного контролировать ее рост за пределами области лечения, и, следовательно, имеет потенциал в лечении метастазов. Сравнительно противоракковые эффекты ФДТ и различных фотосенсибилизаторов для лечения ЦРЛ, J. Usuda с соавт. [92] показали, что благодаря индукции системной иммунной реакции хлориновый фотосенсибилизатор NPe6 оказывал более сильное, чем Фотофрин, противоопухолевое действие, причем частота полного ответа после ФДТ с NPe6 была намного выше, чем после ФДТ с Фотофрином. Вместе с тем иммунное воздействие ФДТ на опухоль достижимо далеко не всегда. Лучшие результаты обеспечивает двухстадийная процедура терапии. На первой стадии проводится облучение с низкой плотностью энергии, которое в результате так называемой сосудистой ФДТ приводит к высвобождению опухольспецифического неоантигена, стимулирующего адаптивный иммунитет, а на второй стадии, отнесенной во времени на несколько часов или даже дней в зависимости от типа фотосенсибилизатора, производится разрушение первичной опухоли излучением большой плотности энергии путем проведения стандартной клеточной ФДТ [93]. Показано, что иммунный ответ при ФДТ может быть получен даже при однократном освещении с использованием нового фотосенсибилизатора Редапорфина (синтетический бактериохлорин, разработанный в Португалии для применения

при раке желчевыводящих путей и находящийся на стадии клинических испытаний) [94]. Можно надеяться, что подобные фотосенсибилизаторы, а также фотосенсибилизаторы на основе наночастиц будут способны к еще большей активации Т-клеток в микроокружении опухоли — либо самостоятельно [95], либо в комбинированных схемах при последовательном применении ФДТ с фототермотерапией [96, 97] или совместно с ингибиторами контрольных точек иммунитета [98–101].

## Заключение

Первые полученные результаты применения фотодинамической терапией обнадеживают и позволяют рассчитывать на реализацию ее потенциала применительно к ранней диагностике и малоинвазивному эндоскопическому лечению центрального рака легкого. На данном этапе при подтверждении наличия злокачественной опухоли слизистой оболочки трахеи или крупного бронха путем гистологического исследования прицельно полученного биоптата во время проведения скрининговой бронхоскопии с индоцианином зеленым необходимо выполнение второй бронхоскопии, направленной уже на лечение выявленных ранних очагов с помощью фотодинамической терапии с хлориновым фотосенсибилизатором. Актуальным является вопрос разработки новых фотосенсибилизаторов, которые должны иметь сильную полосу поглощения в БИК-области, быстрое накопление в опухоли, высокий выход синглетного кислорода при БИК-освещении, яркую флуоресценцию и высокую противоопухолевую иммунологическую направленность.

Если такие фотосенсибилизаторы станут доступными для клинической практики, это позволит существенно улучшить возможности ранней диагностики и малоинвазивного лечения центрального рака легкого методом OS-BPT.

**Финансирование исследования.** Дополнительных источников финансирования нет.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Литература/References

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 524, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>.
2. Eggert J.A., Palavanzadeh M., Blanton A. Screening and early detection of lung cancer. *Semin Oncol Nurs* 2017; 33(2): 129–140, <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.03.001>.
3. Косенок В.К., Бельская Л.В., Массард Ж., Завьялов А.А. Статистические закономерности заболеваемости раком легкого в Омской области. *Сибирский онкологический журнал* 2016; 15(4): 21–25, <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25>.  
Kosenok V.K., Belskaya L.V., Massard Z., Zavyalov A.A. Lung cancer incidence in Omsk Region. *Sibirskij onkologiceskij zurnal* 2016; 15(4): 21–25, <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25>.
4. Mazzone P.J., Silvestri G.A., Patel S., Kanne J.P., Kinsinger L.S., Wiener R.S., Soo Hoo G., Detterbeck F.C. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 153(4): 954–985, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>.
5. Sun S., Yang Y., Chen M., Wang L., Pan H., Zhang X., Wagnieres G., Mohammad Y., Barreiro E., Pirozzolo G., Villeneuve P.J., Zhan P., Wan B.; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. Comparison of autofluorescence and white-light bronchoscopies performed with the Evis Lucera Spectrum for the detection of bronchial cancers: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(1): 23–32, <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.01.04>.
6. Ishiwata T., Gregor A., Inage T., Yasufuku K. Bronchoscopic navigation and tissue diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68(7): 672–678, <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01241-0>.
7. He Q., Wang Q., Wu Q., Feng J., Cao J., Chen B.Y. Value of autofluorescence imaging videobronchoscopy in detecting lung cancers and precancerous lesions: a review. *Respir Care* 2013; 58(12): 2150–2159, <https://doi.org/10.4187/respcare.02524>.
8. Shibuya K., Hoshino H., Chiyo M., Iyoda A., Yoshida S., Sekine Y., Iizasa T., Saitoh Y., Baba M., Hiroshima K., Ohwada H., Fujisawa T. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax* 2003; 58(11): 989–995, <https://doi.org/10.1136/thorax.58.11.989>.
9. Goorsenberg A., Kalverda K.A., Annema J., Bonta P. Advances in optical coherence tomography and confocal laser endomicroscopy in pulmonary diseases. *Respiration* 2020; 99(3): 190–205, <https://doi.org/10.1159/000503261>.
10. McGregor H.C., Short M.A., McWilliams A., Shaipanich T., Ionescu D.N., Zhao J., Wang W., Chen G., Lam S., Zeng H. Real-time endoscopic Raman spectroscopy for in vivo early lung cancer detection. *J Biophotonics* 2017; 10(1): 98–110, <https://doi.org/10.1002/jbpo.201500204>.
11. Goebel C., Loudon C.L., McKenna R. Jr., Onugha O., Wachtel A., Long T. Blood test shows high accuracy in detecting stage I non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 137, <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6625-x>.
12. Enoch Amor R., Nakhleh M.K., Barash O., Haick H. Breath analysis of cancer in the present and the future. *Eur Respir Rev* 2019; 28(152): 190002, <https://doi.org/10.1183/16000617.0002-2019>.
13. Moghissi K., Dixon K. Image-guided surgery and therapy for lung cancer: a critical review. *Futur Oncol* 2017; 13(26): 2383–2394, <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0265>.
14. Lam S., MacAulay C., Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest* 1993; 103(1 Suppl): 12S–14S, [https://doi.org/10.1378/chest.103.1\\_supplement.12s](https://doi.org/10.1378/chest.103.1_supplement.12s).
15. Palcic B., Lam S., Hung J., MacAulay C. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest* 1991; 99(3): 742–743, <https://doi.org/10.1378/chest.99.3.742>.
16. Ikeda N., Honda H., Hayashi A., Usuda J., Kato Y., Tsuboi M., Ohira T., Hirano T., Kato H., Serizawa H., Aoki Y. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy.

*Lung Cancer* 2006; 52(1): 21–27, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.11.009>.

17. Zaric B., Perin B., Carapic V., Stojsic V., Matijasevic J., Andrijevic I., Kopitovic I. Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer. *Thorac Cancer* 2013; 4(1): 1–8, <https://doi.org/10.1111/j.1759-7714.2012.00130.x>.

18. Zhang J., Wu J., Xu Z., Yang Y., Liao H., Liang Z. Diagnostic accuracy of autofluorescence bronchoscopy for airway inflammatory changes in studies for cancer detection: a systematic review and meta-analysis. *EC Pulmonol Respir Med* 2018; 7(6): 370–378.

19. Epelbaum O., Aronow W.S. Autofluorescence bronchoscopy for lung cancer screening: a time to reflect. *Ann Transl Med* 2016; 4(16): 15–17, <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.34>.

20. Papayan G.V., Martynov B.V., Svistov D.V. Experimental comparison of methods for fluorescence visualization of glial tumors. *J Opt Technol* 2016; 83(12): 765–772, <https://doi.org/10.1364/jot.83.000765>.

21. Baumgartner R., Huber R.M., Schulz H., Stepp H., Rick K., Gamarra F., Leberig A., Roth C. Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *J Photochem Photobiol B* 1996; 36(2): 169–174, [https://doi.org/10.1016/s1011-1344\(96\)07365-4](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(96)07365-4).

22. Gamarra F., Lingk P., Marmarova A., Edelmann M., Hautmann H., Stepp H., Baumgartner R., Huber R.M. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bronchial tumours: dependency on the patterns of tumour invasion. *J Photochem Photobiol B Biol* 2004; 73(1–2): 35–42, <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2003.09.009>.

23. Stanzel F. Fluorescent bronchoscopy: contribution for lung cancer screening? *Lung Cancer* 2004; 45 Suppl 2: S29–S37, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.07.995>.

24. Zimmermann A., Ritsch-Marte M., Kostron H. mTHPC-mediated photodynamic diagnosis of malignant brain tumors. *Photochem Photobiol* 2001; 74(4): 611–616, [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2001\)074<0611:MMPDOM>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)074<0611:MMPDOM>2.0.CO;2).

25. Kang U., Papayan G.V., Obukhova N.A., Bae S.J., Lee D.S., Jung M.W., Berezin V.B., Motyko A.A., Plokhikh D.P., Slobodenyuk S.A. System for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of cervical disease. *J Opt Technol* 2015; 82(12): 815–823, <https://doi.org/10.1364/jot.82.000815>.

26. Spikes J.D., Bommer J.C. Photobleaching of mono-L-aspartil chlorin e<sub>6</sub> (NPe6): a candidate sensitizer for the photodynamic therapy of tumors. *Photochem Photobiol* 1993; 58(3): 346–350, <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1993.tb09572.x>.

27. Usuda J., Tsutsui H., Honda H., Ichinose S., Ishizumi T., Hirata T., Inoue T., Ohtani K., Maehara S., Imai K., Tsunoda Y., Kubota M., Ikeda N., Furukawa K., Okunaka T., Kato H. Photodynamic therapy for lung cancers based on novel photodynamic diagnosis using talaporfin sodium (NPe6) and autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer* 2007; 58(3): 317–323, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.06.026>.

28. Usuda J., Ichinose S., Ishizumi T., Hayashi H., Ohtani K., Maehara S., Ono S., Honda H., Kajiwara 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. *Clin Cancer Res* 2010; 16(7): 2198–2204, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2520>.

29. Ikeda N., Usuda J., Maehara S. Photodynamic

therapy for central-type early-stage lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68(7): 679–683, <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01240-1>.

30. Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флюоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2016; 175(5): 26–31, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-5-26-31>.

Akopov A.L., Rusanov A.A., Papayan G.V., Kazakov N.V., Gerasin A.V. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: photodynamic theranostics. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2016; 175(5): 26–31, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-5-26-31>.

31. Yanovsky R.L., Bartenstein D.W., Rogers G.S., Isakoff S.J., Chen S.T. Photodynamic therapy for solid tumors: a review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 35(5): 295–303, <https://doi.org/10.1111/phpp.12489>.

32. Hamblin M.R. Photodynamic therapy for cancer: what's past is prologue. *Photochem Photobiol* 2020; 96(3): 506–516, <https://doi.org/10.1111/php.13190>.

33. Wang K., Yu B., Pathak J.L. An update in clinical utilization of photodynamic therapy for lung cancer. *J Cancer* 2021; 12(4): 1154–1160, <https://doi.org/10.7150/jca.51537>.

34. Simone C.B. II, 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. *J Thorac Dis* 2012; 4(1): 63–75, <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.05>.

35. Shafirstein G., Battoo A., Harris K., Baumann H., Gollnick S.O., Lindenmann J., Nwogu C.E. Photodynamic therapy of non-small cell lung cancer narrative review and future directions. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(2): 265–275, <https://doi.org/10.1513/annalsats.201509-650fr>.

36. Chang H., Liao K.S., Hsieh Y.S. Bronchoscopic light delivery method for peripheral lung cancer photodynamic therapy. *J Thorac Dis* 2020; 12(7): 3611–3621, <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3887>.

37. Bansal S., Bechara R., Patel J., Mehta H., Ferguson J., Casal R. Safety and feasibility study of photodynamic therapy for ablation of peripheral lung cancer. *Chest* 2020; 157(6): A239, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.295>.

38. Серебряков В.А., Бойко Э.В., Маслов В.Г., Мелихова М.В., Папаян Г.В. Фотофизические аспекты кросс-линкинга роговицы. Проблемы и перспективы (обзор). *Оптический журнал* 2020; 87(8): 21–40, <https://doi.org/10.17586/1023-5086-2020-87-08-21-40>.

Serebryakov V.A., Boyko E.V., Maslov V.G., Melikhova M.V., Papayan G.V. Photophysical aspects of corneal cross-linking: problems and prospects (review). *Opticheskii zhurnal* 2020; 87(8): 21–40, <https://doi.org/10.17586/1023-5086-2020-87-08-21-40>.

39. Akopov A., Papayan G. Photodiagnosis and photodynamic therapy photodynamic theranostics of central lung cancer: present state and future prospects. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 33: 102203, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102203>.

40. Akopov A.L., Rusanov A.A., Papayan G.V., Kazakov N.V., Gerasin A.V., Urtenova M.A. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: photodynamic theranostics. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 73–77, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.05.001>.



41. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Гончаров С.Е., Струй А.В., Казakov Н.В. Видеоэндоскопическая система для фотодинамической тераностики центрального рака легкого. *Оптический журнал* 2019; 86(7): 27–34, <https://doi.org/10.17586/1023-5086-2019-86-07-27-34>.
- Паpayan G.V., Akopov A.L., Goncharov S.E., Struy A.V., Kazakov N.V. Video endoscopic system for photodynamic theranostics of central lung cancer. *Opticheskiy zhurnal* 2019; 86(7): 27–34, <https://doi.org/10.17586/1023-5086-2019-86-07-27-34>.
42. Papayan G., Goncharov S., Kazakov N., Strui A., Akopov A. Clinical potential of photodynamic diagnosis and therapy of tracheobronchial malignancies in the visible and infrared spectral ranges. *Transl Biophotonics* 2020; 2(1–2): e201900019, <https://doi.org/10.1002/tbio.201900019>.
43. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Гончаров С.Е. Способ фотодинамической диагностики и терапии центрального рака легкого и устройство его осуществления. Патент РФ 2736909. 2020.
- Papayan G.V., Akopov A.L., Goncharov S.E. *Method for photodynamic diagnostics and therapy of central lung cancer and device for implementation thereof*. Patent RU 2736909. 2020.
44. Mikada M., Sukhbaatar A., Miura Y., Horie S., Sakamoto M., Mori S., Kodama T. Evaluation of the enhanced permeability and retention effect in the early stages of lymph node metastasis. *Cancer Sci* 2017; 108(5): 846–852, <https://doi.org/10.1111/cas.13206>.
45. Egloff-Juras C., Bezdetnaya L., Dolivet G., Lassalle H.P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Int J Nanomedicine* 2019; 14: 7823–7838, <https://doi.org/10.2147/ijn.s207486>.
46. Okubo K., Uenosono Y., Arigami T., Matsushita D., Yanagita S., Kijima T., Amatatsu M., Ishigami S., Maemura K., Natsugoe S. Quantitative assessment of fluorescence intensity of ICG in sentinel nodes in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018; 21(5): 776–781, <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0816-z>.
47. Daly M.J., Wilson B.C., Irish J.C., Jaffray D.A. Navigated non-contact fluorescence tomography. *Phys Med Biol* 2019; 64(13): 135021, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab1f33>.
48. Papayan G., Akopov A. Potential of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in experimental and clinical practice. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018; 24: 292–299, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.10.011>.
49. Papayan G.V., Akopov A.L. Fluorescence diagnostics in the near-IR: apparatus, application. *J Opt Technol* 2016; 83(9): 536, <https://doi.org/10.1364/jot.83.000536>.
50. Nielsen J., Nerup N., Møller S., de Nijs R., Rasmussen A., Bo Svendsen L., Kjaer M.S., Brix Christensen V., Borgwardt L. Minimally invasive assessment of hepatic function in children with indocyanine green elimination: a validation study. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54(4): 485–491, <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1591497>.
51. Park Y.M., Quan Y.H., Kwon K.H., Cho J.G., Woo J.S., Kim B.M., Lee Y.S., Jeong J.M., Kim H.K., Song J.J. Endoscopic sentinel lymph node biopsy using indocyanine green-neomannosyl human serum albumin. *Laryngoscope* 2018; 128(4): E135–E140, <https://doi.org/10.1002/lary.27036>.
52. An F., Yang Z., Zheng M., Mei T., Deng G., Guo P., Li Y., Sheng R. Rationally assembled albumin/indocyanine green nanocomplex for enhanced tumor imaging to guide photothermal therapy. *J Nanobiotechnology* 2020; 18(1): 49, <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00603-8>.
53. Папаян Г.В., Чефу С.Г., Петрищев Н.Н., Ильин А.А., Акопов А.Л. Возможность использования конъюгата индоцианина зеленого с альбумином для инфракрасной флуоресцентной диагностики патологических процессов в эксперименте. *Вопросы онкологии* 2016; 62(6): 838–844.
- Papayan G.V., Chefu S.G., Petrishchev N.N., Ilyin A.A., Akopov A.L. Possibility of the use of the conjugate of indocyanine green with albumin for infrared fluorescent diagnosis of pathological processes in experiment. *Voprosi onkologii* 2016; 62(6): 838–844.
54. Predina J.D., Keating J., Newton A., Corbett C., Xia L., Shin M., Frenzel Sulyok L., Deshpande C., Litzky L., Nie S., Kucharczuk J.C., Singhal S. A clinical trial of intraoperative near-infrared imaging to assess tumor extent and identify residual disease during anterior mediastinal tumor resection. *Cancer* 2019; 125(5): 807–817, <https://doi.org/10.1002/cncr.31851>.
55. Predina J.D., Newton A.D., Corbett C., Shin M., Sulfyok L.F., Okusanya O.T., Delikatny E.J., Nie S., Gaughan C., Jarrar D., Pechet T., Kucharczuk J.C., Singhal S. Near-infrared intraoperative imaging for minimally invasive pulmonary metastasectomy for sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157(5): 2061–2069, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.169>.
56. Kennedy G.T., Newton A., Predina J., Singhal S. Intraoperative near-infrared imaging of mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6(3): 279–284, <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.05.01>.
57. Predina J.D., Newton A.D., Connolly C., Dunbar A., Baldassari M., Deshpande C., Cantu E. III, Stadanlick J., Kularatne S.A., Low P.S., Singhal S. Identification of a folate receptor-targeted near-infrared molecular contrast agent to localize pulmonary adenocarcinomas. *Mol Ther* 2018; 26(2): 390–403, <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.10.016>.
58. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Карлсон А., Чистяков И.В., Дворецкий С.Ю., Агишев А.С., Горбунков С.Д., Ильин А.А. Прицельная биопсия плевры при торакоскопии под инфракрасным флуоресцентным контролем. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2017; 176(6): 18–21, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-18-21>.
- Akopov A.L., Papayan G.V., Karlson A., Chistyakov I.V., Dvoretzkiy S.Yu., Agishev A.S., Gorbunkov S.D., Il'in A.A. Infrared fluorescence guided pleural biopsy during thoracoscopy. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2017; 176(6): 18–21, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-18-21>.
59. Papayan G., Akopov A., Petrishchev N. Experimental and clinical application of near-infrared fluorescence diagnostics and photodynamic therapy. In: *International Conference Laser Optics (ICLO)*. Institute of Electrical and Electronics Engineers; 2018; p. 581, <https://doi.org/10.1109/lo.2018.8435536>.
60. Giraudeau C., Moussaron A., Stallivieri A., Mordon S., Frochot C. Indocyanine green: photosensitizer or chromophore? Still a debate. *Curr Med Chem* 2014; 21(16): 1871–1897, <https://doi.org/10.2174/0929867321666131218095802>.
61. Guo X., Qu J., Zhu C., Li W., Luo L., Yang J., Yin X., Li Q., Du Y., Chen D., Qiu Y., Lou Y., You J. Synchronous delivery of oxygen and photosensitizer for alleviation of hypoxia tumor microenvironment and dramatically enhanced photodynamic therapy. *Drug Deliv* 2018; 25(1): 585–599, <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1435751>.

62. Huang X., Wu J., He M., Hou X., Wang Y., Cai X., Xin H., Gao F., Chen Y. Combined cancer chemo-photodynamic and photothermal therapy based on ICG/PDA/TPZ-loaded nanoparticles. *Mol Pharm* 2019; 16(5): 2172–2183, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00119>.
63. Isobe Y., Sato K., Nishinaga Y., Takahashi K., Taki S., Yasui H., Shimizu M., Endo R., Koike C., Kuramoto N., Yukawa H., Nakamura S., Fukui T., Kawaguchi K., Chen-Yoshikawa T.F., Baba Y., Hasegawa Y. Near infrared photoimmunotherapy targeting DLL3 for small cell lung cancer. *EBioMedicine* 2020; 52: 102632, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102632>.
64. Ali T., Nakajima T., Sano K., Sato K., Choyke P.L., Kobayashi H. Dynamic fluorescent imaging with indocyanine green for monitoring the therapeutic effects of photoimmunotherapy. *Contrast Media Mol Imaging* 2014; 9(4): 276–282, <https://doi.org/10.1002/cmml.1570>.
65. Nakajima K., Ogawa M. Phototoxicity in near-infrared photoimmunotherapy is influenced by the subcellular localization of antibody-IR700. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020; 31: 101926, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101926>.
66. Mroz P., Hamblin M.R. The immunosuppressive side of PDT. *Photochem Photobiol Sci* 2011; 10(5): 751–758, <https://doi.org/10.1039/c0pp00345j>.
67. Gollnick S.O. Photodynamic therapy and antitumor immunity. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(Suppl 2): S40–S3, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0173>.
68. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment. *Photochem Photobiol Sci* 2015; 14(10): 1765–1780, <https://doi.org/10.1039/c5pp00132c>.
69. Maeding N., Verwanger T., Krammer B. Boosting tumor-specific immunity using PDT. *Cancers (Basel)* 2016; 8(10): 91, <https://doi.org/10.3390/cancers8100091>.
70. Анохин Ю.Н., Абакушина Е.В. Опухольеспецифический иммунный ответ после фотодинамической терапии. *Медицинская иммунология* 2016; 18(5): 405–416, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-405-416>.
- Anokhin Yu.N., Abakushina E.V. Tumor-specific immune response after photodynamic therapy. *Meditsinskaya immunologiya* 2016; 18(5): 405–416, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-405-416>.
71. Hwang H.S., Shin H., Han J., Na K. Combination of photodynamic therapy (PDT) and anti-tumor immunity in cancer therapy. *J Pharm Investig* 2018; 48(2): 143–151, <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0377-x>.
72. dos Santos A.F., de Almeida D.R.Q., Terra L.F., Baptista M.S., Labriola L. Photodynamic therapy in cancer treatment — an update review. *J Cancer Metastasis Treat* 2019; 5: 25, <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>.
73. Donohoe C., Senge M.O., Arnaut L.G., Gomes-da-Silva L.C. Cell death in photodynamic therapy: from oxidative stress to anti-tumor immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872(2): 188308, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.07.003>.
74. Beltrán Hernández I., Yu Y., Ossendorp F., Korbelik M., Oliveira S. Preclinical and clinical evidence of immune responses triggered in oncologic photodynamic therapy: clinical recommendations. *J Clin Med* 2020; 9(2): 333, <https://doi.org/10.3390/jcm9020333>.
75. Cramer G.M., Moon E.K., Cengel K.A., Busch T.M. Photodynamic therapy and immune checkpoint blockade. *Photochem Photobiol* 2020; 96(5): 954–961, <https://doi.org/10.1111/php.13300>.
76. 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; 95(6): 1288–1305, <https://doi.org/10.1111/php.13173>.
77. Shen L., Zhou T., Fan Y., Chang X., Wang Y., Sun J., Xing L., Jiang H. Recent progress in tumor photodynamic immunotherapy. *Chinese Chem Lett* 2020; 31(7): 1709–1716, <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.02.007>.
78. Kabingu E., Oseroff A.R., Wilding G.E., Gollnick S.O. Enhanced systemic immune reactivity to a basal cell carcinoma associated antigen following photodynamic therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(13): 4460–4466, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0400>.
79. Theodoraki M.N., Lorenz K., Lotfi R., Fürst D., Tsamadou C., Jaekle S., Mytilineos J., Brunner C., Theodorakis J., Hoffmann T.K., Laban S., Schuler P.J. Influence of photodynamic therapy on peripheral immune cell populations and cytokine concentrations in head and neck cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 194–201, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.05.015>.
80. Thong P.S., Ong K.W., Goh N.S., Kho K.W., Manivasager V., Bhuvanewari R., Olivo M., Soo K.C. Photodynamic-therapy-activated immune response against distant untreated tumours in recurrent angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2007; 8(10): 950–952, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70318-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70318-2).
81. Prignano F., Lotti T., Spallanzani A., Berti S., de Giorgi V., Moretti S. Sequential effects of photodynamic treatment of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2009; 36(4): 409–416, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01063.x>.
82. Adamek M., Kawczyk-Krupka A., Mostowy A., Czuba Z., Krol W., Kasperczyk S., Jakobisiak M., Golab J., Sieron A. Topical ALA-PDT modifies neutrophils' chemiluminescence, lymphocytes' interleukin-1 $\beta$  secretion and serum level of transforming growth factor  $\beta$ 1 in patients with nonmelanoma skin malignancies: a clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2005; 2(1): 65–72, [https://doi.org/10.1016/s1572-1000\(05\)00004-9](https://doi.org/10.1016/s1572-1000(05)00004-9).
83. Pellegrini C., Orlandi A., Costanza G., Di Stefani A., Piccioni A., Di Cesare A., Chiricozzi A., Ferlosio A., Peris K., Fargnoli M.C. Expression of IL-23/Th17-related cytokines in basal cell carcinoma and in the response to medical treatments. *PLoS One* 2017; 12(8): e0183415, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183415>.
84. Winters U., Daayana S., Lear J.T., Tomlinson A.E., Elkord E., Stern P.L., Kitchener H.C. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imiquimod and photodynamic therapy for vulval intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2008; 14(16): 5292–5299, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-4760>.
85. Reginato E., Lindenmann J., Langner C., Schweintzger N., Bambach I., Smolle-Jüttner F., Wolf P. Photodynamic therapy downregulates the function of regulatory T cells in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Photochem Photobiol Sci* 2014; 13(9): 1281–1289, <https://doi.org/10.1039/c4pp00186a>.
86. Wang H., Li J., Lv T., Tu Q., Huang Z., Wang X. Therapeutic and immune effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on UVB-induced squamous cell

- carcinomas in hairless mice. *Exp Dermatol* 2013; 22(5): 362–363, <https://doi.org/10.1111/exd.12132>.
87. Cecic I., Serrano K., Gyongyossy-Issa M., Korbelik M. Characteristics of complement activation in mice bearing Lewis lung carcinomas treated by photodynamic therapy. *Cancer Lett* 2005; 225(2): 215–223, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.11.059>.
88. Saji H., Song W., Furumoto K., Kato H., Engleman E.G. Systemic antitumor effect of intratumoral injection of dendritic cells in combination with local photodynamic therapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2568–2574, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1986>.
89. Kabingu E., Vaughan L., Owczarczak B., Ramsey K.D., Gollnick S.O. CD8<sup>+</sup> T cell-mediated control of distant tumours following local photodynamic therapy is independent of CD4<sup>+</sup> T cells and dependent on natural killer cells. *Br J Cancer* 2007; 96(12): 1839–1848, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603792>.
90. O’Shaughnessy M.J., Murray K.S., La Rosa S.P., Budhu S., Merghoub T., Somma A., Monette S., Kim K., Corradi R.B., Scherz A., Coleman J.A. Systemic antitumor immunity by PD-1/PD-L1 inhibition is potentiated by vascular-targeted photodynamic therapy of primary tumors. *Clin Cancer Res* 2018; 24(3): 592–599, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0186>.
91. Karwicka M., Pucelik B., Gonet M., Elas M., Dąbrowski J.M. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12655, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49064-6>.
92. Usuda J., Ichinose S., Ishizumi T., Ohtani K., Inoue T., Maehara S., Imai K., Shima K., Ohira T., Kato H., Ikeda N. Molecular determinants of photodynamic therapy for lung cancers. *Lasers Surg Med* 2011; 43(7): 591–599, <https://doi.org/10.1002/lsm.21097>.
93. Shams M., Owczarczak B., Manderscheid-Kern P., Bellnier D.A., Gollnick S.O. Development of photodynamic therapy regimens that control primary tumor growth and inhibit secondary disease. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64(3): 287–297, <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1633-9>.
94. Lobo A.C., Gomes-da-Silva L.C., Rodrigues-Santos P., Cabrita A., Santos-Rosa M., Arnaut L.G. Immune responses after vascular photodynamic therapy with redaporfin. *J Clin Med* 2019; 9(1): 104, <https://doi.org/10.3390/jcm9010104>.
95. Wang D., Wang T., Yu H., Feng B., Zhou L., Zhou F., Hou B., Zhang H., Luo M., Li Y. Engineering nanoparticles to locally activate T cells in the tumor microenvironment. *Sci Immunol* 2019; 4(37): eaau6584, <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6584>.
96. Wang M., Rao J., Wang M., Li X., Liu K., Naylor M.F., Nordquist R.E., Chen W.R., Zhou F. Cancer photo-immunotherapy: from bench to bedside. *Theranostics* 2021; 11(5): 2218–2231, <https://doi.org/10.7150/thno.53056>.
97. Yang J., Hou M., Sun W., Wu Q., Xu J., Xiong L., Chai Y., Liu Y., Yu M., Wang H., Xu Z.P., Liang X., Zhang C. Sequential PDT and PTT using dual-modal single-walled carbon nanohorns synergistically promote systemic immune responses against tumor metastasis and relapse. *Adv Sci (Weinh)* 2020; 7(16): 2001088, <https://doi.org/10.1002/advs.202001088>.
98. Bao R., Wang Y., Lai J., Zhu H., Zhao Y., Li S., Li N., Huang J., Yang Z., Wang F., Liu Z. Enhancing anti-PD-1/PD-L1 Immune checkpoint inhibitory cancer therapy by CD276-targeted photodynamic ablation of tumor cells and tumor vasculature. *Mol Pharm* 2019; 16(1): 339–348, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00997>.
99. Kim S., Kim S.A., Nam G.H., Hong Y., Kim G.B., Choi Y., Lee S., Cho Y., Kwon M., Jeong C., Kim S., Kim I.S. In situ immunogenic clearance induced by a combination of photodynamic therapy and rho-kinase inhibition sensitizes immune checkpoint blockade response to elicit systemic antitumor immunity against intraocular melanoma and its metastasis. *J Immunother Cancer* 2021; 9(1): e001481, <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001481>.
100. Cavin S., Gkasti A., Faget J., Hao Y., Letovanec I., Reichenbach M., Gonzalez M., Krueger T., Dyson P.J., Meylan E., Perentes J.Y. Low-dose photodynamic therapy promotes a cytotoxic immunological response in a murine model of pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2020; 58(4): 783–791, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa145>.
101. Falk-Mahapatra R., Gollnick S.O. Photodynamic therapy and immunity: an update. *Photochem Photobiol* 2020; 96(3): 550–559, <https://doi.org/10.1111/php.13253>.