

(19)



(10) **LT 5823 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5823** (51) Int. Cl. (2011.01): **A61N 5/00**
A61B 1/00
- (21) Paraiškos numeris: **2011 053**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2011 06 06**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2011 12 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **2012 04 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:
Laima PLĖŠNIENĖ-BLOZNELYTĖ, LT
Aleksandras MORDAS, LT
Jurgita LIUTKEVIČIŪTĖ-NAVICKIENĖ, LT
Vytautas ČEPULIS, LT
Konstantinas Povilas VALUCKAS, LT
Valerijus OSTAPENKO, LT
Laimutė RUTKOVSKIENĖ, LT
Jonas VENIUS, LT
- (73) Patento savininkas:
VILNIAUS UNIVERSITETO ONKOLOGIJOS INSTITUTAS, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius, LT
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A, LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Intraarterinė fotodinaminė diagnostika

(57) Referatas:

Išradimas yra susijęs su biomedicina, konkrečiai, su fotodinamine diagnostika.
Išradimas numato intraarterinės fotodinaminės diagnostikos sistemą ir metodą. Nuo įprastinės fotodinaminės diagnostikos jis skiriasi tuo, kad fotosensibilizatorius įvedamas į naviką maitinančią arteriją. Šis

metodas ir sistema įgalina 5-50 kartų sumažinti fotodinaminei diagnostikai naudojamą fotosensibilizatoriaus kiekį ir yra jautresnis ir specifiskesnis už įprastą FDD; yra lengviau ligonių toleruojamas nei įprastinė FDD, sumažina nepageidaujamų pašalinių reiškinių, tokių kaip fototoksiškumas, skaičių; sumažina artefaktų tikimybę.

Technikos sritis

Išradimas yra susijęs su biomedicina, konkrečiai, su fotodinamine diagnostika.

Technikos lygis

Onkologijoje labai svarbi ankstyva tiek pirminių, tiek recidyvuojančių, navikų diagnostika, ypač, kai navikai yra randiniami ar uždegiminiškai pakitusiame audinyje ir juos sunku pastebėti „plika“ akimi. Šiais atvejais labai vertinga fotodinaminė diagnostika. Fotodinaminės diagnostikos (FDD) esmė ta, kad piktybinių navikų audiniuose porfirinų susikaupia kur kas daugiau nei sveikuose audiniuose. Patys porfirinai turi savybę, sugėrę tam tikro bangos ilgio šviesos kvantą, švytėti (fluorescuoti). Porfirinams susikaupus navikiniuose audiniuose ir juos apšvietus tinkamo bangos ilgio šviesa, stebima šių audinių fluorescencija.

Fotodinaminės diagnostikos (FDD) užuomazga galima laikyti pirmą pranešimą apie porfirino fluorescenciją piktybiniuose audiniuose, kuris užfiksuotas 1924 m. Tuomet Frenchman'as ir Policard'as iš Liono stebėjo charakteringą rausvą hematoporfirino fluorescenciją žiurkės sarkomoje, apšviestoje „Wood“ lempos ultravioletine šviesa. Tačiau tai buvo susieta su antrine infekcija, nes panaši fluorescencija buvo stebėta ir bakterijų kultūroje.

1948 m. pasirodė FDD skirti F. Fige darbai, įrodantys hematoporfirino gebėjimą kauptis įvairiuose piktybiniuose augliuose. Fige stebėjo porfirinų sukeltą raudoną švytėjimą.

Kad hematoporfirino dariniai (HpD) gali būti naudingi diagnozuojant piktybinius darinius, konstatuota jau 1961 m. Lipson'as stebėjo piktybinių audinių švytėjimą endoskopijos metu, po 3 val. po HpD suleidimo i/v (2 mg/kg). Tai buvo pirmoji studija, kuri parodė, kad navikų fluorescencija yra naudinga klinikoje diagnozuojant vėžinius darinius. Nuo 1982 m. FDD tyrimai pradėti įvairiose vedančiosiose JAV, Japonijos, Kanados, Vokietijos, Anglijos bei Kinijos onkologijos klinikose. Šių tyrimų metu naudoti HpD dariniai.

Nuo 1998 m. pasaulyje kasmet pasirodo šimtai straipsnių skirtų fotodinaminės diagnostikos tyrinėjimams. Dalis jų skirta FDD taikymui klinikinėje praktikoje.

Burnaryklės, nosiaryklės bei gerklų gleivinėje sunku diagnozuoti navikus, esančius tarp randų ar randuose, taip pat labai mažus navikų recidyvus. Šiais atvejais efektyvi ALA fluorescencinė diagnostika (O'Dwyer M, Day A, Padgett M, Ogden GR, McLaren S, Goodman CR. Detection of mucosal abnormalities in patients with oral cancer using a photodynamic technique: a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg 2008; 46 (1): 6-10).

Lietuvoje sparčiai auga sergamumas piktybiniais burnaryklės navikais (žr. lentelę žemiau). Ligonių, sergančių šiais navikais prognozė ypač bloga. Ją gali pagerinti ankstyva tiek pirminio naviko, tiek recidyvų diagnostika.

Lentelė. Sergamumas burnaryklės piktybiniais navikais Lietuvoje 2007-2009 metais/100 000 gyventojų (preliminarūs duomenys)

Lokalizacija	2007 m.	2008 m.	2009 m.
Lūpa	35	32	47
Burnos ertmė ir ryklė	299	288	312
Viso:	334	320	359

Šaltinis: Lietuvos vėžio registras

Lietuvoje burnaryklės navikų fotodinaminė terapija (FDT) pradėta 1989 m., o fotodinaminė diagnostika (FDD) Lazerinės ir fotodinaminės terapijos laboratorijoje – 1999 m. Nuo 2002 m atliekami intensyvūs FDD tyrimai (Bloznelytė-Plėšnienė L, Rutkovskienė L. Photodynamic therapy of malignant and benign tumours in Lithuania. Acta medica Lituanica 2007; 14 (3): 193-200; Liutkevičiute-Navickiene J, Mordas A, Rutkovskiene L, Bloznelyte-Plesniene L. Skin and mucosal fluorescence diagnosis with different light sources. Eur J Dermatol 2009; 19 (2): 135-40; Liutkevičiūtė Navickienė J. Photodynamic (fluorescence) diagnostics of skin lesions [summary of doctoral dissertation]. Vilnius: Vilnius University; 2010; Liutkevičiūtė Navickienė J, Mordas A, Šimkutė S, Bloznelytė-Plėšnienė L. Odos navikų fluorescencinė diagnostika naudojant 5-aminolevulininę rūgštį ir jos metilintą esterį. Medicina 2009; 45 (12): 937-42; Bloznelyte-Plesniene L, Cepulis V, Ponomarev I. Intra-arterial PDT and ordinary PDT in head and neck cancer. Proc SPIE 1996; 2675: 76-9; Bloznelytė L, Čepulis V. Intraarterinis fotodinaminis burnos gleivinės ir ryklės navikų gydymas. Medicina 1995; 31 (4): 227-30).

2002 m. iš tada tirtų 103 piktybinių epitelinių navikų švytėjo 96, o iš tirtų 5 melanomų nešvytėjo nei viena. Diagnostikai naudota diodinio šviesos šaltinio šviesa ($\lambda=407\pm 5$ nm).

Nuo 2003 m. VUOI Lazerinės ir FDT poskyryje fotodinaminę diagnostiką kasmet taikome daugiau nei 400 piktybinių ir daugiau nei 500 gėrybinių odos ir gleivinių navikų diagnostikai. Taikydami fotodinaminę diagnostiką burnos gleivinėje 2 pacientams 2003 m. pirmą kartą stebėjome vidutinio intensyvumo švytėjimą visiškai sveikos dantenų gleivinės vietoje. Tokį patį fenomeną radome aprašytą autoriaus Zenk ir kt. (Vokietija) straipsnyje (Zenk W, Dietel W, Schleier P, Gunzel S. [Visualizing carcinomas of the mouth cavity by stimulating synthesis of fluorescent protoporphyrin IX]. Mund Kiefer Gesichtschir 1999; 3 (4): 205-9). Šių autorių duomenimis švytėjimą sukelia saprofitinės burnos ertmėje esančios bakterijos. Norint šio švytėjimo išvengti, prieš taikant FDD, reikia gerai išskalauti burną vandenilio peroksido tirpalu ir po to išvalyti putų ir seilių likučius.

Patirtis rodo, kad atliekant fluorescentinę diagnostiką dažnai pasireiškia tariamai teigiama rausva fluorescencija, kurią galėtų sąlygoti uždegiminės audinių reakcijos, mikroflora ar rečiau kitos priežastys. Vien burnos išvalymas čia mažai padeda.

Burnaryklės piktybinių navikų pasirinktinis gydymas yra radikali chirurgija bei chemospindulinis gydymas. Deja, net ir pritaikius šį gydymą, daugumai ligonių vėžio recidyvas atsiranda pirmų metų po operacijos bėgyje. Dažna ligonių, kuriems nustatyti galvos ir kaklo navikai, mirties priežastis yra ne atokios vėžio metastazės, o vietiniai

recidyvai. Šių recidyvų gydymui ypač efektyvi FDT, kurią skirtingai nei spindulinį gydymą galima kartoti daugybę kartų.

Taikant įprastinę, sisteminę intraveninę FDT (sensibilizatorius suleidžiamas į veną) dažnai stebimas ryškus sisteminis fototoksiškumas verčiantis pacientą ilgai saugotis ryškios šviesos. Pacientai, sergantys galvos ir kaklo navikais dažnai piktnaudžiauja alkoholiu, todėl įprastinė FDT dažnai jiems būna kontraindikuotina – iškyla pavojus viso kūno nudegimui. Siekiant to išvengti 1993 m. galvos ir kaklo navikų gydymui pritaikėme intraarterinę FDT. Taikant intraarterinę fotodinaminę terapiją (i/a FDT) ligoniui kaniuliuojama paviršinė smilkininė arterija. Per šią arteriją kaniulė įvedama į naviką maitinančią išorinės miego arterijos šaką. Taikant i/a FDT, pro naviką maitinančią gyslą suleidžiamas fotosensibilizatorius, kurio dozė yra 5-50 kartų mažesnė, nei taikant sisteminę FDT. Po 4-24 val. naviko audiniai apšviečiami raudona šviesa, taip, kaip ir taikant įprastinę FDT.

Taikant sisteminę FDD irgi stebimas ryškus sisteminis fototoksiškumas, verčiantis pacientą ilgai saugotis ryškios šviesos. Be to taikant sisteminę FDD dažnai pasireiškia artefaktai – tariamai teigiama rausva navikams būdinga fluorescencija, kurią gali sąlygoti antrinis uždegimas, mikroflora ar kitos priežastys. Šie artefaktai žymiai sumažina burnaryklės FDD jautrumą ir specifiškumą. Todėl pagal analogiją mūsų pasiūlytai i/a FDT, mes pritaikėme intraarterinę fotodinaminę diagnostiką (i/a FDD). Taikant i/a FDD metodiką ligoniui kaniuliuojama paviršinė smilkininė arterija. Per šią arteriją kaniulė įvedama į naviką maitinančią išorinės miego arterijos šaką. Taikant i/a FDT, pro naviką maitinančią gyslą suleidžiamas fotosensibilizatorius, kurio dozė yra 5-50 kartų mažesnė, nei taikant sisteminę FDT. Praėjus 1 val. po sensibilizatoriaus suleidimo, apšvietus navikinius audinius violetine šviesa $\lambda=405$ nm (galimas aktyvinančios šviesos diapazonas nuo 380 nm iki 410 nm.), stebimas avietinis navikinių audinių švytėjimas. Šis švytėjimas sutampa su morfologiškai patvirtintomis navikinio audinio ribomis ir išlieka navikiniam audiniui išsilaiko iki 30 dienų ir daugiau.

Išradimo tikslas – intrarterinės fotodinaminės diagnostikos metodikos pritaikymas, tuo padidinant FDD jautrumą ir specifiškumą, kartu sumažinant brangaus medikamento – sensibilizatoriaus sąnaudas bei apsaugant pacientą nuo galimo fototoksinio sensibilizatoriaus poveikio, kuris taikant įprastinę FDD trunka mėnesį laiko.

Šioje paraiškoje pateikiamas unikalus burnaryklės navikų fotodinaminės diagnostikos metodas. Nuo įprastinės fotodinaminės burnos navikų diagnostikos jis skiriasi tuo, kad yra specifiškesnis, saugesnis ir jautresnis. Taikant intraarterinę FDD, gerokai sumažinamos diagnostikoje naudojamo brangaus medikamento sąnaudos. Šis metodas įgalina individualizuoti ligoniams taikomus tiek fotodinaminę diagnostiką, tiek gydymą. Intraarterinė fotodinaminė diagnostika galėtų tapti modeliu kitų lokalizacijų navikų intraarterinei diagnostikai. Mums prieinamoje literatūroje nepavyko surasti straipsnių, skirtų tokiai i/a FDD.

Trumpas išradimo aprašymas

Taikant intraarterinę fotodinaminę diagnostiką (i/a FDD) ligoniui kaniuliuojama paviršinė smilkininė arterija. Per šią arteriją kaniulė įvedama į naviką maitinančią išorinės miego arterijos šaką. Taikant i/a FDD, pro naviką maitinančią gyslą suleidžiamas fotosensibilizatorius, kurio dozė yra 5-50 kartų mažesnė, nei taikant

sistemine FDT. Sensibilizatoriaus dozė skiriama atsižvelgiant į naviko lokalizaciją ir dydį. Kuo navikas arčiau burnaryklės vidurio, o tai reiškia, kad kraujotaką jis gauna iš abiejų a. Carotis tiek kairiosios, tiek dešinėsios šakų, tuo reikalinga didesnė sensibilizatoriaus dozė. Kai navikas lokalizuojasi burnaryklės periferijoje ir gauna kraujotaką tik iš kairiosios ar tik iš dešinėsios a. Carotis šakų, tuo sensibilizatoriaus dozė mažesnė.

Kai sensibilizacijai naudojami hematoporfirino (HpD) dariniai: fotofrinas ar fotohemas, taikant i/a FDD sensibilizatoriaus dozė atsižvelgiant į naviko lokalizaciją ir dydį svyruoja nuo 5 iki 25 mg. Navikas praėjus 1 val. po sensibilizatoriaus suleidimo apšviečiamas violetine 405 nm šviesa (galimas aktyvinančios šviesos diapazonas nuo 380 nm iki 410 nm. Jį pasirenkant būtina atsižvelgti į naudojamą sensibilizatorių). Apšvietus sensibilizuotus navikinius audinius „plika“ akimi stebimas avietinis navikinių audinių švytėjimas, kurio intensyvumas koreliuoja su HpD dozė ir audinių histologine sandara ir/arba ląstelių struktūra. Šis švytėjimas sutampa su morfologiškai patvirtintomis navikinio audinio ribomis ir išlieka navikiniam audiniui išsilaiko iki 30 dienų ir daugiau.

Kartu atliekama skirtingų sveikos burnaryklės taškų, abejotinai sveikos burnaryklės bei vėžinio audinio spektroskopinė analizė, vertinant tiek audinių autofluorescenciją, tiek indukuotą sensibilizatoriumi (fotofrinu, fotohemu) fluorescenciją. Iš visų fluorescuojančių vietų imama medžiaga morfologiniams tyrimams. Preliminariais spektroskopinių tyrimų duomenimis intra-arterinė fotofrino injekcija sukelia tik nežymią apie naviką esančių sveikų audinių fluorescenciją. Tuo tarpu navikiniai audiniai fluorescuoja labai intensyviai. Šis fenomenas stebimas praėjus 1 val. po sensibilizatoriaus suleidimo ir trunka 30 ir daugiau dienų.

Detalus išradimo aprašymas

Ankstyva burnaryklės navikų tiek pirminių, tiek recidyvų diagnostika pagerina gydymo rezultatus. Fluorescencinė diagnostika (FD) padeda nustatyti tiksliai burnaryklės navikų ribas bei ankstyvus recidyvus. Ypač tai aktualu esant recidyvams randiniame audinyje. Deja burnaryklėje kartais stebimas „artefaktinis,“ sveiko audinio švytėjimas, kurį dažniausiai sukelia burnaryklės mikroflora. Nauja FD metodika – intraarterinė FD turėtų padėti išvengti šio švytėjimo ir tuo padidinti FD efektyvumą, jautrumą ir specifiškumą.

Aprašant išradimą, pateikiamos nuorodos į šiuos paveikslus:

Pav. 1 vaizduojama kaniulė, įvesta per paviršinę smilkininę arteriją į naviką maitinančią išorinės miego arterijos šaką ir fiksuota prie paausio odos.

Pav. 2 iliustruojamas metileno mėlio kontrolinis tyrimas: kaniulė fiksuota reikiamame gylyje, per ją suleistas metileno mėlis nudažo mėlynai navikinius audinius.

Pav. 3 pavaizduota, kaip sensibilizatorius pro naviką maitinančią a. Carotis šaką suleidžiamas į naviką.

Pav. 4 pavaizduotas navikinių sensibilizuotų audinių švytėjimas, apšvietus juos violetine šviesa.

Pav. 5 iliustruoja faktą, kad sveiki audiniai, apšvietus juos violetine šviesa, nešvyti.

Pav. 6 iliustruojamas fotofrino sukeltos fluorescencijos intensyvumas skirtingose burnaryklės bei odos vietose.

I/a FDD taikyta abiejų lyčių ligoniams, vyresniems nei 18 metų, kuriems nustatyti pirminiai piktybiniai burnaryklės navikai arba burnaryklės navikų recidyvai. Pacientai yra pasirašę informuoto paciento sutikimo formą.

I/a FDD netaikytina asmenims, kurių anamnezėje žinoma sutrikusi porfirinų apykaita organizme (porfirija), kurie yra alergiški HpD, yra jaunesni nei 18 metų; pacientai neįtraukiami dėl onkologinio proceso generalizacijos, kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumo, dėl nėštumo ar laktacijos.

Taikant intraarterinę fotodinaminę terapiją ir/ar diagnostiką ligoniui kaniuliuojama paviršinė smilkininė arterija. Per šią arteriją kaniulė įvedama į naviką maitinančią išorinės miego arterijos šaką. Kai kaniulė pasiekia reikiamą gylį, ji fiksuojama prie paausio odos (1 pav.).

Atliekamas metileno mėlio kontrolinis tyrimas: jei kaniulė fiksuota reikiamame gylyje, per ją suleistas metileno mėlis nudažo mėlynai navikinius audinius (2 pav.).

Galimos 3 fotosensibilizatoriaus įvedimo į naviką maitinančią arterijos šaką metodikos:

1) įprasta intra-arterinė sensibilizatoriaus infūzija per paviršinę smilkininę arteriją (Broek GB, Rasch CRN, Pameijer FA, Peter E, Brekel MWM, Tan IB, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2004; 101 (8): 1809-17; Tohrai I. Chemotherapy using intra-arterial infusion for oral cancer. *Nagoya J Med Sci* 2006; 68: 101-8);

2) superselektyvi intra-arterinė sensibilizatoriaus infūzija per femoralinę arteriją (Seldinger metodas) (Ishii A, Korogi Y, Nishimura R, Kawanaka K, Ikushima I, Hirai T, et al. Intraarterial infusion chemotherapy for head and neck cancers: evaluation of tumor perfusion with intraarterial CT during carotid arteriography. *Radiat Med* 2004; 22 (4): 254-9; Ikushima I, Korogi Y, Ichii A, Hirai T, Yamura M, Nishimura R, et al. Superselective arterial infusion chemotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity: histopathologic effects on metastatic neck lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 269-75.36, 37);

3) nauja superselektyvi intra-arterinė sensibilizatoriaus infūzija per paviršinę smilkininę arteriją (Nakasato T, Katoh K, Sone M, Ehara S, Tamakawa Y, Hoshi H, et al. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21 (10): 1917-22).

Sensibilizatoriaus dozė skiriama atsižvelgiant į naviko lokalizaciją ir dydį. Kuo navikas arčiau burnaryklės vidurio, o tai reiškia, kad kraujotaką jis gauna iš abiejų a. Carotis tiek kairiosios, tiek dešinėsios šakų, tuo reikalinga didesnė sensibilizatoriaus dozė. Kai navikas lokalizuojasi burnaryklės periferijoje ir gauna kraujotaką tik iš kairiosios ar tik iš dešinėsios a. Carotis šakų, tuo sensibilizatoriaus dozė mažesnė.

Kai sensibilizacijai naudojami hematoporfirino (HpD) dariniai: fotofrinas ar fotohemas, taikant i/a FDD sensibilizatoriaus dozė atsižvelgiant į naviko lokalizaciją ir dydį svyruoja nuo (5 iki 25 mg). Esant periferiniam iki 2 cm diametro navikui fotofrino ar fotohemo dozė - 5 mg, o esant centriniam >nei 3 cm diametro navikui - 25 mg.

Sensibilizatorius, praskiestas fiziologiniu tirpalu, lėtai suleidžiamas per kaniulę į arteriją švirškštu (3 pav.).

Navikas, praėjus 1 val. po sensibilizatoriaus suleidimo, apšviečiamas violetine 405 nm šviesa (galimas aktyvinančios šviesos diapazonas nuo 380 nm iki 410 nm. Jį pasirenkant būtina atsižvelgti į naudojamą sensibilizatorių). Apšvietus sensibilizuotus navikinius audinius „plika“ akimi stebimas avietinis navikinių audinių švytėjimas, kurio intensyvumas koreliuoja su HpD doze ir audinių histologine sandara ir/arba ląstelių struktūra (4 pav.).

Šis švytėjimas sutampa su morfologiškai patvirtintomis navikinio audinio ribomis ir išliekant navikiniam audiniui išsilaiko iki 30 dienų ir daugiau. Sveiki audiniai nešvyti (5 pav.).

Kartu atliekama skirtingų sveikos burnaryklės taškų, abejotinai sveikos burnaryklės bei vėžinio audinio spektroskopiniai matavimai: tiek prieš fotosensibilizatoriaus įvedimą, tiek po jo (1 val. ir 4 val. po suleidimo). Atliekama spektroskopinė gautų duomenų analizė, vertinant tiek audinių autofluorescenciją, tiek indukuotą sensibilizatoriumi (fotofrinu, fotohemu ar kt. sensibilizatoriais) fluorescenciją. Iš visų fluorescuojančių vietų imama medžiaga morfologiniams tyrimams.

Kiekvienos FDD procedūros metu morfologiniams tyrimams medžiaga imama:

- Iš fluorescuojančių sričių ir iš gretimai esančių 2-4 mm atstumu nuo švytinčių vietų esančių nešvytinčių sričių.
- Įtariant piktybinį procesą ir iš atokesnių (nešvytinčių židinių).

Vertinama tiriamo audinio histologinės sandaros ar/ir ląstelių struktūros ir švytėjimo koreliacija.

Vertinama švytėjimo intensyvumo priklausomybė nuo HpD dozės, švytėjimo koreliacija su naviko ribomis. I/a fotodinaminė diagnostika atliekama visais atvejais 1 val. po fotosensibilizatoriaus suleidimo, 4 val. bei 24 val. po fotosensibilizatoriaus suleidimo, 3 paros po fotosensibilizatoriaus suleidimo, o taikant fotodinaminę terapiją, prieš atliekant FDT, jos metu ir po jos. Fiksuojamos visos gretutinės organizmo reakcijos (jeigu tokių yra), kurias galėtų sąlygoti fotosensibilizatorius.

Preliminariais spektroskopinių tyrimų duomenimis intraarterinė fotofrino injekcija sukelia tik nežymią apie naviką esančių sveikų audinių fluorescenciją. Tuo tarpu navikiniai audiniai fluorescuoja labai intensyviai (6 pav.). Šis fenomenas stebimas praėjus 1 val. po sensibilizatoriaus suleidimo ir trunka 30 ir daugiau dienų.

Medžiagos ir metodikos

I/a FDT tinka įvairūs skirtingi fotosensibilizatoriai.

Mes savo darbe naudojome fotosensibilizatorius:

1. Fotofrinas (Photofrin®75, Axcan Pharma SAS, Prancūzija). Tai yra hematoporfirino darinys. Fotofrinas išleidžiamas steriliai stikliniuose buteliukuose po 75 mg tamsiai raudonų-rusvų miltelių pavidalu.

2. Fotohemas (Photogemum 0,2 g (OOO Fotogem, Maskva, Rusija), analogas.

Fluorescencijos spektras registruojamas šviesolaidiniu spektrometru QE65000 (Ocean Optics). Fluorescencijos signalo registravimui iš atskirų lokalizacijų naudotas dvišakis optinio kabelio zondas, susidedantis iš centrinės dalies (200 μm diametro), skirtos sužadanimui ir 6 kitų, skirtų fluorescencijos matavimui. Fluorescencijos sužadanimui naudota 405±5 nm bangos ilgio šviesa.

Duomenų apdorojimui naudojamas statistinių programų paketas SAS (Statistical Analysis Systems). Paprastosios statistikos ir dažnuminės lentelės gautos procedūrų MEAN bei FREQ pagalba. Rezultatų grupėse palyginimui panaudotos procedūros TTEST (Stjudento) bei (Fišerio) kriterijai tolydiems duomenims bei FREQ (X^2 kriterijus) kategoriniams duomenims. Grupių ir kitų rodiklių sąveikos įtakos nustatymui ir įvertinimui taikoma dispersinės analizės (SAS procedūra GLM) bei išgyvenamumo analizės (SAS procedūros LIFETEST ir PHREG) metodai. Histogramos, diagramos bei grafikai bus nubraižyti panaudojant elektroninių lentelių paketą EXCEL.

Sisteminė fotodinaminė diagnostika pritaikyta 64 pacientams piktybiniais navikams diagnozuoti. Taikant sisteminę FDD pacientui į veną suleidžiamas HpD darinys Fotofrinas arba Fotohemas (galimi ir kiti sensibilizatoriai) 2,5 mg/kg svorio - vidutiniškai 200 mg ištirpinto 500 ml. izotoninio NaCl tirpale. Paruoštas tirpalas tuoj pat lėtai švirkščiamas į veną. Tirpalas turi būti saugomas nuo ryškios šviesos. Praėjus 18 -72 val. po sensibilizatoriaus suleidimo burnaryklės audiniai apšviečiami violetine šviesa, kartu atliekant spektroskopinius tyrimus.

Intraarterinė fotodinaminė diagnostika pritaikyta 5 pacientams burnaryklės navikams diagnozuoti. Kaniuliavus paviršinę smilkininę arteriją, per ją į naviką suleista vienkartinė sensibilizatoriaus hematoporfirino darinio fotofrino (Photofrin®), paprastai 10 mg dozė (galimi ir kiti sensibilizatoriai)). Dozė priklauso nuo naviko dydžio, lokalizacijos ir kraujotakos (pvz. didelis navikas, esantis arti vidurio linijos, su mišria kraujotaka (naviką maitina kraujagyslės išeinančios iš abiejų miego arterijų), reikalauja didesnės, t.y., iki 20 mg fotosensibilizatoriaus dozės. O esant mažam navikui toliau nuo vidurio linijos - suleidžiama tik 5 mg Photofrin®). Photofrin® milteliai (5-20 mg) praskiedžiami 10 ml. izotoninio natrio chlorido tirpalu. Paruoštas tirpalas tuoj pat lėtai švirkščiamas per įvestą kaniulę į naviką maitinančią arteriją. Tirpalas turi būti saugomas nuo ryškios šviesos. Navikas tuoj po Photofrin® suleidimo ir prieš fotofrino suleidimą, tuoj po suleidimo, po 1 val. ir 4 val. burnaryklės tiek sveiki, tiek navikiniai audiniai tirti apšviečiant juos violetine 405 nm šviesa. Kartu atlikta 4 skirtingų burnaryklės taškų bei vėžinio audinio spektroskopinė analizė, vertinant tiek audinių autofluorescenciją, tiek indukuotą fotofrinu fluorescenciją. Iš visų fluorescuojančių ir iš aplinkinių ne fluorescuojančių vietų imta medžiaga morfologiniams tyrimams.

Kartu buvo tiriamos kitos trys skirtingos kontrolinės grupės, susidedančios iš:

- 1) 30 sveikų savanorių, kuriems nesuleidus fotosensibilizatoriaus, burnaryklės audiniai tirti apšviečiant juos violetine 405 nm šviesa;
- 2) 20 pacientų, kuriems burnaryklės piktybinių navikų diagnostikai taikyta sisteminė (intraveninė) FDD;
- 3) 60 pacientų, kuriems piktybinių, bet ne burnaryklės navikų gydymui taikyta sisteminė fotodinaminė terapija ir kartu FDD ir kuriems burnaryklės audiniai tirti apšviečiant juos violetine 405 nm šviesa. Visų kontrolinių grupių žmonėms atlikta 4 skirtingų burnaryklės taškų spektroskopinė analizė, vertinant audinių autofluorescenciją, o 2 ir 3 kontrolinių grupių pacientams ir indukuotą fotofrinu fluorescenciją. Iš visų fluorescuojančių ir iš aplinkinių ne fluorescuojančių vietų imta medžiaga morfologiniams tyrimams.

Rezultatai

Taikant FDD: tiek sisteminę, tiek i/a FDD stebėtas avietinis epitelinių piktybinių navikų intensyvus švytėjimas, apšvietus naviką violetine šviesa. Švytėjimo ribos sutapo su kliniškai ir morfologiškai nustatytomis naviko ribomis. Sveiki burnaryklės audiniai nešvytėjo. Melanomos audiniai nešvytėjo.

Spektroskopinių tyrimų duomenimis i/a fotofrino injekcija sukelia tik nežymią apie naviką esančių sveikų audinių fluorescenciją, tuo tarpu navikiniai audiniai fluorescuoja labai intensyviai. Sveikoje odoje fluorescencijos neregistruojama.

Sisteminė HpD injekcija sukelia irgi nežymią apie naviką esančių sveikų audinių fluorescenciją, tuo tarpu navikiniai audiniai fluorescuoja labai intensyviai. Odoje irgi stebima nežymi sveikų audinių fluorescencija.

Dvidešimčiai pacientų iš kontrolinių grupių, kuriems taikyta sisteminė FDD, stebėtas artefaktinis švytėjimas. Nei vienam pacientui, kuriam taikyta i/a FDD, artefaktinis švytėjimas nepasireiškė. Preliminariais spektroskopinių tyrimų duomenimis intraarterinė fotofrino injekcija sukėlė tik nežymią apie naviką esančių sveikų audinių fluorescenciją. Tuo tarpu navikiniai audiniai fluorescavo labai intensyviai.

Taikant sisteminę FDD navikinių audinių fluorescencija tiek tiriant spektroskopiškai, tiek stebint „plika“ akimi nustatoma 18-24 val. po sensibilizatoriaus suleidimo į veną ir išlieka, išliekant navikiniui audiniui, pakankamai intensyvi 6, o kartais 12 ir daugiau parų.

Taikant i/a FDD navikinių audinių fluorescencija tiek tiriant spektroskopiškai, tiek stebint „plika“ akimi nustatoma jau pirmą valandą po sensibilizatoriaus suleidimo ir išlieka, išliekant navikiniui audiniui, pakankamai intensyvi 30 ir daugiau dienų.

IŠVADOS

1. Burnaryklės navikų intraarterinė fotodinaminė diagnostika (i/a FDD) padeda nustatyti tikslias burnaryklės piktybinių navikų ribas bei ankstyvus burnaryklės navikų recidyvus. I/a FDD, taikoma prieš gydymą bei gydymo metu, pagerina burnaryklės navikų gydymo, ypač fotodinaminės terapijos, rezultatus.
2. Burnaryklės navikų intraarterinės fotodinaminės diagnostikos metodas įgalina 5-50 kartų sumažinti fotodinaminei diagnostikai naudojamo brangaus fotosensibilizatoriaus kiekį ir yra jautresnis ir specifiškesnis už įprastą FDD. Mažesnis i/a FDD metu naudojamo fotosensibilizatoriaus kiekis ir trumpesnis laikas tarp fotosensibilizatoriaus įvedimo ir fluorescencijos detekcijos sumažina artefaktų tikimybę. Tai padidina teigiamą prognozinę ir neigiamą prognozinę vertę.
3. I/a FDD, būdama saugesnė ir lengviau ligonių toleruojama nei įprastinė FDD, sumažina nepageidaujamų pašalinių reiškinių, tokių kaip fototoksiškumas, skaičių.
4. Burnaryklės navikų i/a FDD gali būti modeliu kitų lokalizacijų navikų i/a FDD.

Toliau pateikiamas išradimo realizavimo pavyzdys, kuris tik iliustruoja išradimą, neribodamas jo apimties.

Pavyzdys

Prieš taikant i/a fotodinaminę diagnostiką ligonis ištiriamas: surenkama detali ligos anamnezė, išsiaiškinant ligos pradžią, jos eigą, taikytą gydymą:

- operacijų pobūdis;
- taikyto spindulinio gydymo pobūdis (realizuotų spindulių dozės, kokiais laukais ir prieš kiek laiko);
- kita.

Ankstesnio gydymo, jei jis buvo rezultatai:

- pagerėjimas buvo;
- pagerėjimo nebuvo;
- remisijos trukmė.

Detalaus klinikinio tyrimo metu įvertinama bendra ligonio būklė, bei burnaryklės būklė. Visiems ligoniams atliekamas pilnas kraujo tyrimas ir bendras šlapimo tyrimas, kraujo krešėjimo rodikliai, jei reikalinga, ir biocheminiai kraujo tyrimai

Burnaryklės įvertinimas: randai, uždegiminė reakcija, nekrozinės zonos ir kt. Naviko ar įtariamo darinio aprašymas, dydis, spalva, apimtis, lokalizacija; įvertinami sritiniai limfmazgiai (neapčiuopiami, apčiuopiami, jei apčiuopiami, tai kokio dydžio, paslankūs ar nepaslankūs). Visais reikiamais atvejais iš navikų ar įtartinų dėl naviko vietų burnos gleivinėje paaimama medžiaga morfologiniam ištyrimui.

Ligoniams, kuriems morfologiškai nustatyti burnaryklės piktybiniai navikai, gydymo tikslu i/a suleista vienkartinė sensibilizatoriaus hematoporfirino darinio Photofrin® dozė (5-20 mg). Dozė priklauso nuo naviko dydžio, lokalizacijos ir kraujotakos (pvz. didelis navikas, esantis arti vidurio linijos, su mišria kraujotaka (naviką maitina kraujagyslės išeinančios iš abiejų miego arterijų), reikalauja didesnės, t.y., 20 mg fotosensibilizatoriaus dozės. O esant mažam navikui toliau nuo vidurio linijos - suleidžiama tik 5 mg Photofrin®). Photofrin® milteliai (5-20 mg) praskiedžiami atitinkamu izotoninio natrio chlorido tirpalu. Paruoštas tirpalas tuoj pat lėtai švirkščiamas per įvestą kaniulę į naviką maitinančią arteriją. Tirpalas turi būti saugomas nuo ryškios šviesos. Navikas tuoj po sensibilizatoriaus Photofrin® suleidimo po 1 val., 4 val., 24 val., 48 val. ir 72 val. apšviečiamas violetine šviesa (405 nm). Apšvietimo metu stebimas avietinis švytėjimas. Vertinamas švytėjimo intensyvumas. Švytėjimas vaizdinamas filmuojant ir fotografuojant.

Kartu atliekami spektroskopiniai pakenktų audinių ir aplinkinių sveikų audinių matavimai: tiek prieš fotosensibilizatoriaus suleidimą, tiek po jo (tuoj po suleidimo po 1 ir po 4 val; po paros, po 2 ir 3 parų po fotosensibilizatoriaus suleidimo). Gauti duomenys analizuojami.

Kiekvienos FDD procedūros metu imama medžiaga morfologiniams tyrimams:

- Iš dviejų-trijų fluorescuojančių sričių ir iš gretimai esančių 2-4 mm atstumu nuo švytintinių vietų esančių nešvytintinių sričių, kur kliniškai įtariamas navikas.
- Įtariant piktybinį procesą ir iš atokesnių (nešvytintinių židinių).

Intraarterinę fotodinaminę diagnostiką galima kartoti tiek kartų, kiek reikės, iki maksimalios Photofrino 2 mg/kg dozės. Pasiekus šią dozės ribą, i/a FDT galima kartoti tik po 30 dienų.

Tačiau visiems 5 mūsų tirtiems ligoniams po vienkartinės sensibilizatoriaus injekcijos i/a FDD navikinis audinys švytėdavo 30d. ir ilgiau.

Literatūros sąrašas.

1. Rydell R, Eker C, Andersson-Engels S, Krogdahl A, Wahlberg P, Svanberg K. Fluorescence investigations to classify malignant laryngeal lesions in vivo. *Head Neck* 2008; 30: 419-26.
2. Chatterton K, Ray E, O'Brien TS. Fluorescence diagnosis of bladder cancer. *Br J Nurs* 2006; 15: 595-7.
3. Pham W. Detection and treatment of diseases using light. *IFMBE Proc* 2010; 27: 19-22.
4. Scott MA, Hopper C, Sahota A, Springett R, McIlroy BW, Bown SG, et al. Fluorescence photodiagnostics and photobleaching studies of cancer lesions using ratio imaging and spectroscopic techniques. *Lasers Med Sci* 2000; 15: 63-72.
5. Andersson-Engels S, af Klinteberg C, Svanberg K, Svanberg S. In vivo fluorescence imaging for tissue diagnostics. *Phys Med Biol* 1997; 42: 815-24.
6. Žargi M, Fajdiga I, Šmid L. Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer. *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 17-23.
7. Wang I, Clemente LP, Pratas RMG, Cardoso E, Clemente MP, Montan S, et al. Fluorescence diagnostics and kinetic studies in the head and neck region utilizing low-dose δ -aminolevulinic acid sensitization. *Cancer Letters*. 1999; 135: 11-9.
8. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2001; 74 (5): 656-69.
9. Manjunath BK, Kurein J, Rao L, Murali Krishna C, Chidananda MS. Autofluorescence of oral tissue for optical pathology in oral malignancy. *J Photochem Photobiol B* 2004; 73: 49-58.
10. Kostron H, Plangger C, Fritsch E, Maier H. Photodynamic treatment of malignant brain tumors. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102 (18): 531-5.
11. Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W, et al. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol* 2007; 52: 142-7.
12. Okunaka T, Kato H, Konaka C, Furukawa K, Harada M, Yamamoto Y. Photodynamic therapy of lung cancer with bronchial artery infusion of Photofrin. *Diagn Ther Endosc* 1996; 2: 203-6.
13. Nishiwaki Y, Nakamura S, Sakaguchi S. New method of photosensitizer accumulation for photodynamic therapy in an experimental liver tumor. *Lasers Surg Med* 1989; 9 (3): 254-63.
14. Hillemanns P, Reiff J, Stepp H, Soergel P. Lymph node metastasis detection of ovarian cancer by porphyrin fluorescence photodetection: case report. *Lasers Med Sci* 2007; 22: 131-5.
15. Bloznelytė-Plėšnienė L, Rutkovskienė L. Photodynamic therapy of malignant and benign tumours in Lithuania. *Acta medica Lituanica* 2007; 14 (3): 193-200.
16. Liutkevičiute-Navickiene J, Mordas A, Rutkovskiene L, Bloznelyte-Plesniene L. Skin and mucosal fluorescence diagnosis with different light sources. *Eur J Dermatol* 2009; 19 (2): 135-40.

17. Liutkevičiūtė Navickienė J. Photodynamic (fluorescence) diagnostics of skin lesions [summary of doctoral dissertation]. Vilnius: Vilnius University; 2010.
18. Liutkevičiūtė Navickienė J, Mordas A, Šimkutė S, Bloznelytė-Plėšniėnė L. Odos navikų fluorescencinė diagnostika naudojant 5-aminolevulininę rūgštį ir jos metilintą esterį. *Medicina* 2009; 45 (12): 937-42.
19. Rigual NR, Thankappan K, Cooper M, Sullivan MA, Dougherty T, Popat SR, et al. Photodynamic therapy for head and neck dysplasia and cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135 (8): 784-8.
20. Schweitzer VG, Somers ML. Photofrin-mediated photodynamic therapy for treatment of early stage (Tis-T2N0N0)SqCCa of oral cavity and oropharynx. *Lasers Surg Med* 2010; 42: 1-8.
21. Canavesi C, Fournier F, Cassarly WJ, Foster TH, Rolland JP. Illumination devices for photodynamic therapy of the oral cavity. *Biomed Opt Express* 2010; 1 (5): 1480-90.
22. Karakullukcu B, Oudenaarde K, Copper MP, Klop WMC, Veen R, Wildeman M, et al. Photodynamic therapy of early stage oral cavity and oropharynx neoplasms: an outcome analysis of 170 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:281-8.
23. Westbury G, Newton KA, Humble JG, Ford HT, Pegg DE, White WF. Recurrent cancer of head and neck. *Br Med J* 1962; 1 (5287): 1238-42.
24. Moore RB, Xiao Z, Owen RJ, Ashforth R, Dickey D, Helps C, et al. Photodynamic therapy of the canine prostate: intra-arterial drug delivery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 164-76.
25. Meissner O, Ostermeier M, Hoheisel M, inventors. Combined OCT catheter device and method for combined optical coherence tomography (OCT) diagnosis and photodynamic therapy (PDT). United States patent US 20090240154. 2009 Sep 24.
26. Robbins KT, Howell SB, Williams JS. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? *Cancer* 2010; 116 (9): 2068-70.
27. Robbins KT. Is high-dose intensity intraarterial Cisplatin chemoradiotherapy for head and neck carcinoma feasible. *Cancer* 2005; 103 (3): 447-50.
28. Rasch CRN, Hauptmann M, Schornagel J, Wijers O, Buter J, Gregor T, et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. *Cancer* 2010; 116 (9): 2159-65.
29. Sealy R, Helman P. Treatment of head and neck cancer with intra-arterial cytotoxic drugs and radiotherapy. *Cancer* 1972; 30: 187-9.
30. Vijayakrishnan R, Shields CL, Ramasubramanian A, Emrich J, Rosenwasser R, Shields JA. Irradiation toxic effects during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: should we be concerned? *Arch Ophthalmol* 2010; 128 (11): 1427-31.
31. Bloznelyte-Plesniene L, Cepulis V, Ponomarev I. Intra-arterial PDT and ordinary PDT in head and neck cancer. *Proc SPIE* 1996; 2675: 76-9.
32. Bloznelytė L, Čepulis V. Intraarterinis fotodinaminis burnos gleivinės ir ryklės navikų gydymas. *Medicina* 1995; 31 (4): 227-30.
33. Baker SR, Wheeler R. Intraarterial chemotherapy for head and neck cancer, part 1: theoretical considerations and drug delivery systems. *Head Neck Surg* 1983; 6 (2): 664-82.

34. Broek GB, Rasch CRN, Pameijer FA, Peter E, Brekel MWM, Tan IB, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2004; 101 (8): 1809-17.
35. Tohnai I. Chemotherapy using intra-arterial infusion for oral cancer. *Nagoya J Med Sci* 2006; 68: 101-8.
36. Ishii A, Korogi Y, Nishimura R, Kawanaka K, Ikushima I, Hirai T, et al. Intraarterial infusion chemotherapy for head and neck cancers: evaluation of tumor perfusion with intraarterial CT during carotid arteriography. *Radiat Med* 2004; 22 (4): 254-9.
37. Ikushima I, Korogi Y, Ichii A, Hirai T, Yamura M, Nishimura R, et al. Superselective arterial infusion chemotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity: histopathologic effects on metastatic neck lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 269-75.
38. Nakasato T, Katoh K, Sone M, Ehara S, Tamakawa Y, Hoshi H, et al. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21 (10): 1917-22.
39. Zenk W, Dietel W, Schleier P, Gunzel S. [Visualizing carcinomas of the mouth cavity by stimulating synthesis of fluorescent protoporphyrin IX]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999; 3 (4): 205-9.
40. Schleier P, Zenk W, Dietel W. [Tumors of the mouth cavity. Not all fluorescent tumors are malignant]. *MMW Fortschr Med* 2002; 144 (13): 26-8.
41. O'Dwyer M, Day A, Padgett M, Ogden GR, McLaren S, Goodman CR. Detection of mucosal abnormalities in patients with oral cancer using a photodynamic technique: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46 (1): 6-10.
42. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (22): 6716-22.
43. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt* 2006; 11: 024006 1-7.
44. Toursounidis T, Upile Ch, Betz S, Shah P, et al. Fluorescence spectroscopy in the detection of oral dysplasia. *Head & Neck Oncology* 2009; 1 (Suppl 1): P3.
45. Heintzelman DL, Utzinger U, Fuchs H, et al. Optimal excitation wavelengths for in vivo detection of oral neoplasia using fluorescence spectroscopy. *Photochemistry and Photobiology* 2000; 72 (1): 103-13.
46. Smith PW. Fluorescence emission-based detection and diagnosis of malignancy. *J Cellul Biochem Suppl* 2002; 39: 54-9.
47. Pathak N, Davis L, Hsiang YN, et al. Detection of squamous neoplasia by fluorescence imaging comparing porfimer sodium fluorescence to tissue autofluorescence in the hamster cheek-pouch model. *Am J Surg* 1995; 170 I.5: 423-6.
48. Westra WH, Sidransky D. Fluorescence visualization in oral neoplasia: shedding light on an old problem. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (22): 6594-7.
49. Friesen SA, Hjortland GO, Madsen SJ, Hirschberg H, Engebraten O, Nesland JM, Peng Q. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic detection and therapy of brain tumors. *Int J Oncol* 2002; 21: 577-82.

50. Tope WD, Ross EV, Kollias N, Martin A, et al. Protoporphyrin IX fluorescence induced in basal cell carcinoma by oral delta-aminolevulinic acid. *Photochem Photobiol* 1998; 67: 249-55.
51. Johansson J, Berg R, Svanberg K, Svanberg S. Laser-induced fluorescence studies of normal and malignant tumour tissue of rat following intravenous injection of delta-amino levulinic acid. *Lasers Surg Med* 1997; 20: 272-9.
52. Rick K, Sroka R, Stepp H, Kriegmair M, et al. Pharmacokinetics of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in skin and blood. *J Photochem Photobiol B* 1997; 40: 313-9.
53. Leunig A, Rick K, Stepp H, Goetz A, et al. Photodynamic diagnosis of neoplasms of the mouth cavity after local administration of 5-aminolevulinic acid. *Laryngorhinootologie* 1996; 75: 459-64.
54. Leunig A, Rick K, Stepp H, Gutmann R, et al. Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity. *Am J Surg* 1996; 172: 674-7.
55. Campbell DL, Gudgin-Dickson EF, Forkert PG, et al. Detection of early stages of carcinogenesis in adenomas of murine lung by 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence. *Photochem Photobiol* 1996; 64: 676-82.
56. Gronlund-Pakkanen S, Makinen K, Talja M, Kuusisto A, Alhava E. The importance of fluorescence distribution and kinetics of ALA-induced PpIX in the bladder in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1997; 438: 269-73.

Išradimo apibrėžtis

1. Fotodinaminės diagnostikos sistema, apimanti fotosensibilizatoriaus įvedimo į naviko audinį įtaisą, naviko apšvietimo atitinkamo bangos ilgio šviesa įtaisą, švytėjimo intensyvumo matuoklį, besiskirianti tuo, kad fotosensibilizatorius įvedamas per naviką maitinančią arteriją.
2. Fotodinaminės diagnostikos sistema pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad fotosensibilizatorius įvedamas per kaniulę, įvestą į naviką maitinančią arteriją.
3. Fotodinaminės diagnostikos sistema pagal 1 ir 2 punktą, besiskirianti tuo, kad fotosensibilizatorius įvedamas tirpalo fiziologiniame skiedinyje pavidale.
4. Fotodinaminės diagnostikos sistema pagal bet kurią ankstesnę punktą, besiskirianti tuo, kad įvedamo fotosensibilizatoriaus kiekis yra 5-50 kartų mažesnis, nei taikant įprastinę fotodinaminę diagnostiką naudojant intraveninį fotosensibilizatoriaus įvedimą.
5. Fotodinaminės diagnostikos sistema pagal bet kurią ankstesnę punktą, besiskirianti tuo, kad įvedamas fotosensibilizatorius yra hematoporfirino darinys, toks, kaip fotofrinas arba fotohemas.
6. Fotodinaminės diagnostikos sistema pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad įvedamas fotosensibilizatoriaus kiekis priklauso nuo naviko lokalizacijos bei dydžio ir yra 5-20 mg.
7. Fotodinaminės diagnostikos sistema pagal 4, 5 arba 6 punktą, besiskirianti tuo, kad jos taikymas nesukelia fototoksiškumo reiškinių, o navikinių audinių fluorescencijos intensyvumas, tinkantis diagnostikai, atsiranda jau pirmą valandą po fotosensibilizatoriaus injekcijos ir trunka 30 d. po vienkartinės fotosensibilizatoriaus injekcijos.
8. Fotosensibilizatoriaus panaudojimas fotodinaminėje diagnostikoje, besiskiriantis tuo, kad fotosensibilizatoriaus tirpalas įvedamas per naviką maitinančią arteriją.

1 pav.



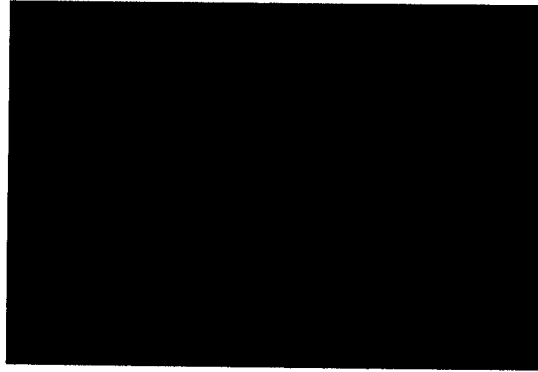
2 pav.



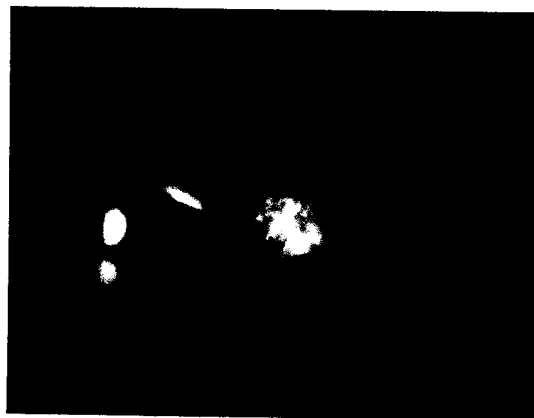
3 pav.



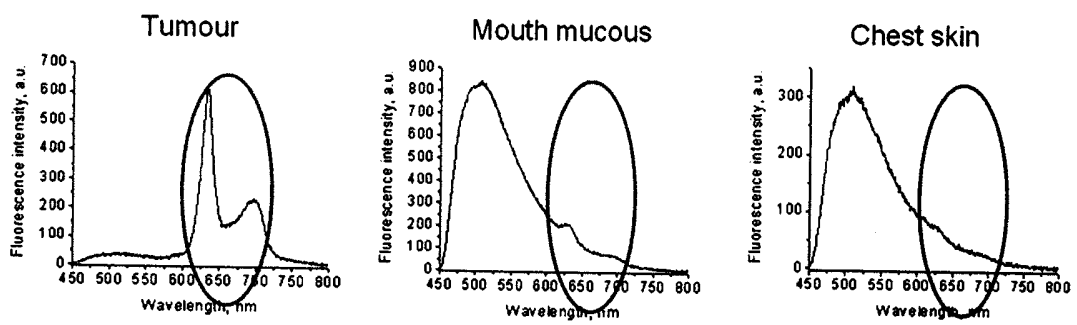
4 pav.



5 pav.



6 pav.



Navike

Sveikoje gleivinėje

Sveikoje krūtinės odoje