

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Jurgita Liutkevičiūtė Navickienė

**ODOS NAVIKŲ FOTODINAMINĖ (FLUORESCENCINĖ)
DIAGNOSTIKA**

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

VILNIUS, 2010

Disertacija rengta 2006-2009 metais Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Lazerinės ir fotodinaminės terapijos laboratorijoje.

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Laima Griciūtė (Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B)

TURINYS

1. TEKSTE NAUDOJAMŲ SANTRUMPŲ IR SĄVOKŲ PAAIŠKINIMAI..	5
2. ĮVADAS.....	6
2.1. TEMOS AKTUALUMAS.....	6
2.2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
2.3. DARBO MOKSLINIS NAUJUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ.....	11
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	13
3.1. ISTORIJA.....	14
3.2. FOTOPREPARATAI.....	15
3.3. ŠVIESOS ŠALTINIAI.....	18
3.4. FOTODINAMINĖS DIAGNOSTIKOS PRITAIKYMO SRITYS	19
3.5. FOTOPREPARATŲ NAUDOJIMO FOTODINAMINĖJE DIAGNOSTI- KOJE BŪDAI.....	23
3.6. 5-AMINOLEVULINO RŪGŠTIES IR METILO AMINOLEVULINATO SĄLYGOTOS FLUORESCENCIJOS PALYGINIMAS.....	27
3.7. FOTODINAMINĖS DIAGNOSTIKOS SĄSAJA SU FOTODINAMINE TERAPIJA.....	27
3.8. FOTOPREPARATŲ SUKELTI NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI.....	29
4. TYRIMO MEDŽIAGA, METODAI IR NAUDOTA APARATŪRA.....	30
4.1. TYRIMO MEDŽIAGA.....	30
4.2. METODAI.....	34
4.3. NAUDOTA APARATŪRA.....	36
4.4. STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ.....	40

5. ATLIKTŲ TYRIMŲ REZULTATAI.....	41
5.1. ODOS NAVIKŲ FOTODINAMINĖS DIAGNOSTIKOS OPTIMALIOS METODIKOS PAIEŠKA	41
5.2. ODOS NAVIKŲ FOTODINAMINĖ DIAGNOSTIKA NAUDOJANT 5- AMINOLEVULINO RŪGŠTĮ.....	42
5.3. ODOS NAVIKŲ FOTODINAMINĖ DIAGNOSTIKA NAUDOJANT METILO AMINOLEVULINATĄ	55
5.4. ODOS NAVIKŲ FOTODINAMINĖS DIAGNOSTIKOS NAUDOJANT 5-AMINOLEVULINO RŪGŠTĮ IR METILO AMINOLEVULINATĄ PALYGINIMAS.....	66
5.5. ODOS NAVIKŲ FOTODINAMINĖS DIAGNOSTIKOS YPATUMAI	68
6. REZULTATŲ APTARIMAS.....	71
7. IŠVADOS.....	79
8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	80
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	81
10. MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....	95
11. PRIEDAI.....	100

1. TEKSTE NAUDOJAMŲ SANTRUMPŲ IR SĄVOKŲ PAAIŠKINIMAI

ALA – 5-aminolevulino rūgštis

ALA-FDD – fotodinaminė diagnostika, naudojant fotopreparatą 5-aminolevulino rūgštį

ALA/MAL-FDT – fotodinaminė terapija, naudojant 5-aminolevulino rūgštį ar metilo aminolevulinatą

BLK – bazoląstelinė karcinoma

FD – fluorescencinė diagnostika

FDD – fotodinaminė diagnostika

FDT – fotodinaminė terapija

HAL – heksaminoalevulinatas

HpD – hematoporfirino dariniai

MAL – metilo aminolevulinatas

MAL-FDD – fotodinaminė diagnostika, naudojant fotopreparatą metilo aminolevulinatą

$^1\text{O}_2$ – singuletinis deguonis

PLK – plokščialąstelinė karcinoma

PpIX – protoporfirinas IX

UV – ultravioletinis, ultravioletinė

2. ĮVADAS

2.1. Temos aktualumas

Sergamumas odos vėžiu pastaruoju metu sparčiai didėja – tai dažniausi piktybiniai navikai baltosios rasės populiacijoje visame pasaulyje.

Literatūros duomenimis, odos vėžys sudaro 12-14% visų piktybinių navikų. Yra dvi pagrindinės odos vėžio formos: iš epidermio pamatinio sluoksnio (*stratum basale*) ląstelių išsivystęs piktybinis navikas, vadinamas bazalioma, bazoląstelinio vėžiu arba bazoląsteline karcinoma (*carcinoma basocellulare*), ir piktybinis epidermio navikas, kuriam būdinga plokščialąstelinė (spinoceliulinė) diferenciacija – plokščialąstelinis vėžys arba plokščialąstelinė karcinoma (*carcinoma planocellulare*) (Stalioraitytė E ir kt., 2001). Šiame darbe bus aptariami tik epiteliniai piktybiniai odos navikai. Odos melanoma yra piktybinis melanocitų navikas. Bazoląstelinio odos vėžio atveju yra daugiau nei plokščialąstelinio: jis sudaro net 80% visų odos vėžio atvejų, o plokščialąstelinis – tik apie 20% (Valuckas PK ir kt., 2004).

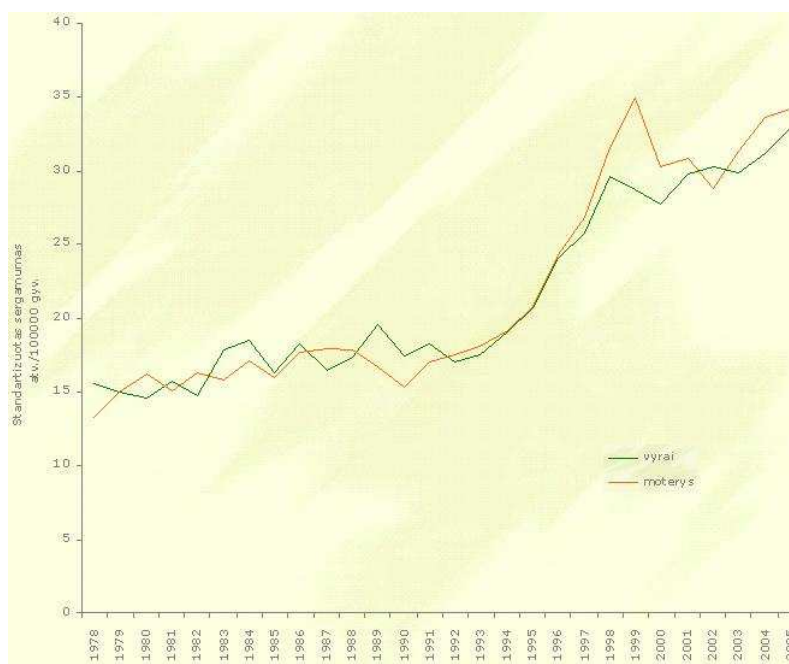
Literatūroje gausu nuorodų apie pasaulinę odos vėžio epidemiją (Karampoiki V ir kt., 2007). 2008 m. vien JAV užregistruota daugiau kaip milijonas naujų susirgimų (JAV nacionalinio vėžio instituto duomenys; Jemal A ir kt., 2008), tiek pat prognozuojama ir 2009 m. (Jemal A ir kt., 2009), Australijoje – 374 tūkst. naujų susirgimų. Lietuvoje 2005 m. didžiausią dalį (12,6%) visų naujai nustatytų piktybinių navikų sudarė odos piktybiniai navikai (Aleksavičienė B ir kt., 2008). Remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis, galima tvirtinti, jog odos vėžys, 2001-2008 m., palyginti su kitais piktybiniais navikais, pagal absoliutų atvejų skaičių tarp vyrų buvo trečioje, o tarp moterų – antroje vietoje (1 lent.).

1 lentelė. Sergamumas vėžiu Lietuvoje 2008 metais (preliminarūs duomenys)

Moterys		Vyrai	
Lokalizacija	Atvejai	Lokalizacija	Atvejai
Krūtis	1381	Priešinė liauka	3248
Oda	<i>1284</i>	Plaučiai	1024
Gimdos kūnas	560	Oda	778
Gimdos kaklelis	488	Skrandis	433
Skrandis	403	Inkstai	396

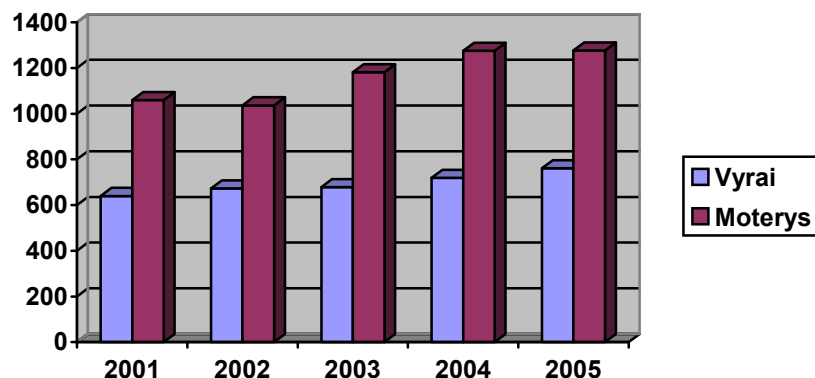
Šaltinis: Lietuvos vėžio registras

Taigi Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, sergamumas odos piktybiniais navikais nuolat sparčiai didėja (Ceilley RI ir kt., 2006; Devirgiliis ir kt., 2008) (1 pav.).



1 paveikslas. Standartizuotas sergamumas odos piktybiniais navikais Lietuvoje 1978-2005 metais (Lietuvos vėžio registro duomenys)

Moterys piktybiniais odos navikais serga du kartus dažniau nei vyrai (2 pav.). Lietuvos vėžio registro duomenimis 2005 m. moterų sergamumas odos vėžiu buvo 69,7/100 000 gyventojų, vyrų - 47,5/100 000 gyventojų (117).



2 paveikslas. Sergamumas (atvejų skaičius) odos piktybiniais navikais Lietuvoje 2001-2005 metais

Ankstyvoji odos vėžio diagnostika, taip pat mažos apimties recidyvų diagnostika ir gydymas tampa vienu iš aktualiausių onkodermatologijos problemų. Nors iš pirmo žvilgsnio gali pasirodyti, kad atpažinti odos vėžį nėra sudėtinga, nes tai labiausiai matomas žmogaus organas, tačiau taip nėra. Dažnai būna ypač sunku diagnozuoti labai ankstyvą odos vėžį, atsirandantį ikivėžinių pažeidimų fone, taip pat nustatyti mažus recidyvus po gydymo susidariusiuose randuose. Onkodermatologijoje naudojami įvairūs diagnostiniai metodai: dermoskopija, ultragarsinis tyrimas. Tačiau histopatologinis tyrimas išlieka pats svarbiausias nustatant klinikinę diagnozę. Bet ir šiuo metodu ne visuomet galima nustatyti tikslias naviko ribas, kai pažeisti arba labai dideli plotai, arba sritys, kur svarbu išsaugoti kiekvieną sveikos odos milimetrą (veide, taip pat sunkiau prieinamose gydyti vietose, kaip ausų kaušeliuose, tarpupirščiuose). Todėl sukurti nauji, mažiau invaziniai diagnostiniai metodai, pasižymintys ypatingu tikslumu ir leidžiantys nesukelti pacientui skausmo juos taikant. Viena iš jų – FDD.

Labai didelis, ilgametis darbas fotodinaminės terapijos srityje atliekamas Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Lazerinės ir fotodinaminės terapijos laboratorijoje (Bloznelytė-Plėšnienė L. ir kt., 2007, 2006). Po išsamių fotosensibilizatorių tyrimų ir įgijus patirtį juos naudojant fotodinaminėje terapijoje (FDT) atsirado puiki galimybė išsiaiškinti odos ir

gleivinių navikų fotodinaminės (fluorescencinės) diagnostikos galimybes. Fotodinaminė diagnostika (FDD) – metodas, naudojamas ankstyvojoje ir pirminėje navikų ir recidyvų diagnostikoje, t.p. gydymo metu, nustatant tikslias naviko ribas, po gydymo tikrinant gydymo radikalumą. Tai labai perspektyvus vizualizacijos metodas onkologijoje, kurio metodikos dar neištobulintos ir visuotinai nepatvirtintos. Nėra galutinai (tiksliai) įvertintas odos navikų FDD metodo specifiškumas ir jautrumas. Todėl svarbu ištirti odos navikų fotodinaminės (fluorescencinės) diagnostikos diagnostinę vertę (jautrumą, specifiškumą, teigiamą prognozinę vertę ir neigiamą prognozinę vertę) ir metodo ypatumus.

2.2. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas

Ištirti odos navikų fotodinaminės (fluorescencinės) diagnostikos metodo diagnostinę vertę ir ypatumus.

Darbo uždaviniai:

1. Ištirti odos piktybinių epitelinių darinių fotodinaminės diagnostikos metodo jautrumą, specifiškumą, teigiamą prognozinę vertę ir neigiamą prognozinę vertę.
2. Palyginti skirtingų fotopreparatų (5-aminolevulino rūgšties ir metilo aminolevulinato) sąlygotą fluorescenciją odos navikuose.
3. Ištirti odos navikų fotodinaminės diagnostikos metodo galimybes, naudojant skirtingo bangos ilgio šviesos šaltinius ir nustatyti šviesos bangos ilgį, optimalų diagnozuoti skirtingų histologinių tipų odos navikus.
4. Įvertinti ikivėžinių ir piktybinių odos darinių fluorescencijos tapatumus ar skirtumus.
5. Ištirti odos navikų ribų nustatymo fotodinaminės diagnostikos metodu galimybes prieš gydymą ir gydymo metu.

2.3. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė

Trūkstant mokslinių–klinikinių darbų apie fluorescencinės (fotodinaminės) diagnostikos metodo reikšmę nustatant odos piktybinius navikus, atliktas tokių navikų fluorescencinės diagnostikos tyrimas, įvertinant FDD metodo jautrumą ir specifiškumą. Šio tyrimo metu buvo palyginti įvairių bangos ilgių šviesos šaltiniai, jų tinkamumas FDD apskritai bei jų tinkamumas diagnozuojant įvairių histologinių tipų odos navikus. Įvairių šviesos bangos ilgių panaudojimo FDD palyginamojo pobūdžio darbų nėra nei lietuviškoje, nei prieinamoje pasaulinėje literatūroje.

Nuo 1998 m. pasaulyje kasmet pasirodo šimtai straipsnių, skirtų fotodinaminės diagnostikos tyrinėjimams. Tačiau dauguma šių tyrinėjimų yra ikiklinikiniai ar klinikiniai. Nepaisant to, kad FDD metodas yra neabejotinai perspektyvus, iki šiol nėra vieningos jo taikymo klinikinėje praktikoje metodikos.

Nėra darbų, kuriuose būtų lyginama: skirtingų fotosensibilizatorių sąlygota fluorescencija, įvairių histologinių tipų odos navikų švytėjimo ypatumai, ikivėžinių ir piktybinių odos darinių fluorescencijos tapatumai ar skirtumai.

Fotodinaminės diagnostikos tikslas – atpažinti navikinius odos audinius, naudojant sensibilizatorių. Kadangi nėra pakankamai duomenų apie PpIX fluorescenciją pažeistoje bei sveikoje odoje (Ibbotson SH ir kt., 2006), vienas iš šio darbo uždavinių buvo palyginti 5-aminolevulino rūgšties ir jos metilinto esterio sąlygotos protoporfirino IX fluorescencijos galimybes, tapatumus bei skirtumus fotodinaminėje odos navikų diagnostikoje.

Atlikus odos navikų fluorescencinės diagnostikos optimalios metodikos paiešką, nustatyta, kad šis vizualizacijos metodas būtinas prieš kiekvieną aplikacinės fotodinaminės terapijos taikymo atvejį siekiant tiksliai įvertinti naviko ribas bei nustatyti optimalų gydymo režimą. FDD labai svarbi įvertinant šio gydymo (FDT) radikalumą jį atliekant ir po gydymo. Fotodinaminė diagnostika rekomenduotina prieš odos navikų chirurginį,

kriodestrukcinį ar lazerinį pašalinimą, esant kliniškai sudėtingam atvejui, neaiškioms navikų riboms ar daugybiniais piktybiniais židiniams, esantiems ikivėžinių pažeidimų fone bei randuose, ypač ten, kur būtina tausoti audinius (veide, ausų kaušeliuose, tarpupirščiuose).

Klinikoje įdiegtas naujas odos navikų vizualizacijos metodas, įgalinantis 82-94% tikslumu neinvaziniu būdu diagnozuoti piktybinį odos audinį, milimetrų tikslumu nustatyti tikslias išplitimo ribas.

Remiantis odos navikų klinikiniais, morfologiniais bei FDD tyrimų duomenimis, pateiktos praktinės FDD metodo naudojimo rekomendacijos. Apibendrinus tyrimų ir literatūros duomenis, pasiūlytas sergančiųjų odos epiteliniais piktybiniais navikais tyrimo algoritmas prieš aplikacinį fotodinaminį gydymą, jį atliekant ir po gydymo.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

Sergamumas odos vėžiu sparčiai didėja tiek visame pasaulyje, tiek Lietuvoje. Siekiant užtikrinti gerus gydymo rezultatus, onkologijoje daug dėmesio skiriama ankstyvajai odos navikų diagnostikai ir tikslių naviko ribų nustatymui, taip pat mažos apimties recidyvų diagnostikai (Kormeili T. ir kt., 2004), piktybinių navikų vystymuisi iš ikivėžinių darinių. Aktininė keratozė (*keratosis actinica, seu solaris*) – prekarcinominė būklė, kuriai esant, gali pradėti augti plokščialąstelinė (spinoceliulinė) arba daug rečiau bazoląstelinė karcinoma. Makroskopiškai aktininei keratozei būdinga hiperkeratoziškos, pleiskanojančios plokštelės. Ją kliniškai sunku atskirti nuo pradinės stadijos plokščialąstelinės karcinomos arba bazaliomos. Šiais atvejais naudinga fotodinaminė diagnostika.

Dažniausiai diagnozuojami piktybiniai odos navikai yra bazoląstelinė karcinoma, sudaryta iš epidermio pamatinio sluoksnio keratinocitus primenančių ląstelių. Ji auga infiltruodama gilesnius ar gretimus audinius ir gali sukelti audinių destrukciją, tik išimtiniais atvejais metastazuoja. Tai vienas dažniausiai diagnozuojamų odos navikų. Jie lokalizuojasi saulės spindulių veikiamose veido, kaklo, taip pat liemens bei proksimalinės galūnių dalies odos srityse (Stalioraitytė E ir kt., 2001), kur ypač svarbu gydymo metu išsaugoti kuo daugiau sveikų audinių. Plokščialąstelinė karcinoma – daug rečiau nei bazalioma paplitęs navikas. Apie 5-30% atvejų ji išsivysto iš aktininių keratozių ar esant kitoms ikinavikinėms epitelio būklėms (Bovenoligai, leukoplakijoms, lėtinėms opoms, randams ar smailiagalėms papilomoms) (Bierontienė D ir kt., 2008). Ypač sudėtingi atvejai, kai navikai yra būdingose anatomicinėse srityse, t.y. ausų kaušeliuose, centrinėje veido srityje bei esant agresyviems histologiniams navikų potipiems. Tokiais atvejais siekiant išsaugoti sveikus audinius atliekamos daugiapakopės chirurginės procedūros, Mohs mikrografinė chirurgija (Skelton LA 2009). Įrodyta, kad atliekant bazaliomų eksciziją nosies ir ausų kaušelių srityse dažnos neradikalios operacijos (Rogalski C ir kt., 2007). Todėl plėtojami šiais atvejais ypač vertingi

mažiau invaziniai vizualizacijos metodai, padedantys išvengti operacijos neradikalumo. Tai yra fluorescencinė diagnostika (FD), medicininėje literatūroje dažniau vadinama fotodinamine diagnostika (FDD) (Calzavara-Pinton PG ir kt., 2007; Fritsch C ir kt., 2006). Jos esmę sudaro iš 5-aminolevulino rūgšties (ALA) ar jos esterių endogeniškai sintetinamo protoporfirino IX (PpIX) fluorescencija ir fotosensibiliškumas. Fluorescencinėje diagnostikoje svarbiausia tai, kad piktybinių navikų audiniuose porfirinų susikaupia kur kas daugiau nei sveikuose audiniuose (Calzavara-Pinton PG ir kt., 2007; Luksiene Z ir kt., 2003), nes navikiniai audiniai turi daugiau fermento ferochelatazės, paverčiančio protoporfiriną IX hemu (Peng Q ir kt., 1997). Porfirinai turi savybę, sugėrę tam tikro bangos ilgio šviesos kvantą, švytėti (fluorescuoti). Susikaupusius navikiniame audinyje porfirinus apšvietus tinkamo bangos ilgio šviesa, matoma šių audinių fluorescencija (Vereecken P ir kt., 2007; Hillemanns P ir kt., 2007).

3.1. Istorija

Fotodinaminės diagnostikos užuomazga galima laikyti pirmą pranešimą apie porfirino fluorescenciją piktybiniuose audiniuose, kuri užfiksuota 1924 m. Tuomet A. Policard (Lionas, Prancūzija) matė būdingą rausvą hematoporfirino fluorescenciją žiurkės sarkomoje, apšviestoje Vudo lempos ultravioletine šviesa. Tačiau minėti autoriai tai susiejo su antrine infekcija, nes panaši fluorescencija buvo matoma ir bakterijų kultūroje.

Kad hematoporfirino dariniai (HpD) gali būti naudingi diagnozuojant piktybinius navikus, nustatyta 1948 m., kai pasirodė FDD skirti F. Fige darbai, įrodantys hematoporfirino gebėjimą kauptis įvairiuose piktybiniuose navikuose. 1954 m. D. Rassmussen-Taxdal, G. Vard bei F. Fige hematoporfirino intraveniškai suleido 11 ligonių. Jo dozė variavo nuo 300 mg iki 1000 mg. Po 24-72 val. operuojant įtariamą naviką buvo apšviečiamas artima ultravioletinei (UV) šviesa ir buvo matoma rausva naviko fluorescencija 8 ligoniams, sergantiems krūties, storosios žarnos vėžiu, varpos ir liežuvio

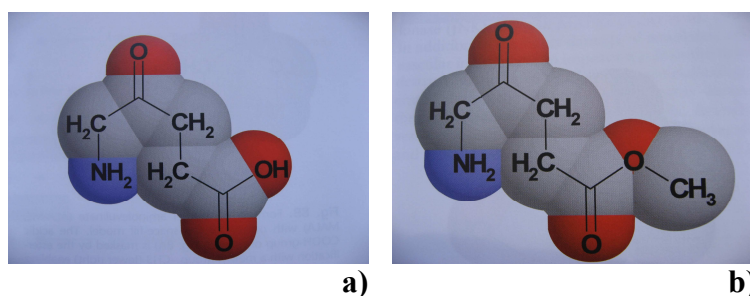
plokščialąsteline karcinoma, bei meningioma (Rassmussen-Taxdal DS ir kt., 1955). Tai buvo pirmasis darbas, parodęs, kad žmogaus navikinių audinių fluorescencija yra naudinga klinikinėje praktikoje, diagnozuojant vėžinius darinius. O 1961 m. R.L. Lipson matė piktybinių audinių švytėjimą endoskopijos metu, praėjus 3 val. po HpD suleidimo i/v (2 mg/kg). Jo vadovaujama grupė atlikdama bronchoskopijas ir ezofagoskopijas tyrė HpD kaupimąsi įtariamuose piktybiniuose dariniuose. Tinkama HpD sužadinti šviesa buvo išgaunama gyvsidabrio lankine lempa su filtru (400 nm), ši šviesa buvo perduodama šviesolaidžiu per endoskopą. Navikinė fluorescencija taip pat buvo matoma per filtrą, skirtą atspindinčios gyvsidabrio lempos šviesai pašalinti (Ackroyd R ir kt., 2001). Nuo 1982 m. FDD tyrimai pradėti pagrindiniuose JAV, Japonijos, Kanados, Vokietijos, Anglijos bei Kinijos onkologijos centruose. Šių tyrimų metu naudoti HpD dariniai. Klinikoje fotodinaminė terapija (FDT) pradėta taikyti nuo 1984 m.

3.2. Fotopreparatai

Nuo 1990 m. fluorescencinėje diagnostikoje ir fotodinaminėje terapijoje naudojamas perspektyvus fotopreparatas 5-aminolevulino rūgštis (ALA) (Kennedy JC ir kt., 1990). Ji pati nėra fotosensibilizatorius, bet ALA yra metabolizuojama į fotosensibilizatorių - protoporfiriną IX (PpIX) ir yra jo pirmtakė (Calzavara-Pinton PG ir kt., 2007). Po ALA patekimo į organizmą, hemo sintezė vyksta intensyviau negu paprastai ir pasigamina daugiau PpIX – priešpaskutinio hemo sintezės ciklo produkto. Paskutiniu ciklo etapu fermentas ferochelazė PpIX molekulę paverčia hemo molekule, į porfirino žiedą įterpdamas geležies atomą. Hemo biosintezės ciklas sveikuose organizmuose sureguliuotas taip, kad PpIX perteklius ląstelėse nesusikaupia. Tačiau paveikus organizmą papildomu ALA kiekiu, ciklą galima sutrikdyti. Tokiu atveju fermentai nebespėja viso besigaminančio PpIX paversti hemu ir ląstelėse ima kauptis PpIX perteklius. Navikinėse ląstelėse dėl sumažėjusio fermento ferochelatazės aktyvumo arba padidėjusio fermento porfobilinogeno

deaminazės aktyvumo ALA indukuoti porfirinai kaupiasi labiau. PpIX yra efektyvus sensibilizatorius. Jo geresnis kaupimasis navikinėse ląstelėse teikia galimybių matyti navikę susikaupusio sensibilizatoriaus fluorescenciją (Rotomskis R ir kt., 2007). Todėl fotodinaminė diagnostika yra vizualizacinis metodas.

Šiuo metu ALA labiausiai ištirtas ir naudojamas klinikinėje FDT ir FDD praktikoje preparatas (Fritsch C. ir kt., 2006). 1998 m. susintetintas 5-aminolevulino rūgšties metilintas esteris – metilo aminolevulinatas (3 pav.). Aplikacinei FDT atlikti Europoje metilo aminolevulinatas registruotas kaip vaistas – Metvix[®] (Jungersted JM ir kt., 2008).



3 paveikslas. a) 5-aminolevulino rūgšties (ALA) sferinio modelio formulė; **b)** 5-aminolevulino rūgšties metilinto esterio (MAL) formulė

Šaltinis: Fritsch C, Ruzicka T., 2003

Abi šios medžiagos yra protoporfirino IX, gana selektyviai besikaupiančio navikiniuose audiniuose, biosintezės pirmtakai, nukonkuravę hematoporfirino darinius. Porfirinų mišiniai, tokie kaip HpD ar fotofrinas II, gali būti naudojami fluorescencinėje diagnostikoje kaip “navikų žymenys” (Baumgartner R ir kt., 1992; Wang I ir kt., 1999). Tačiau suleisti į veną ir selektyviai susikaupę kai kurių lokalizacijų navikuose, jie sukelia nepageidaujamą reiškinį - ilgalaikį, net iki 5 sav. trunkantį odos jautrumą šviesai (fotosensibilizaciją) (Babilas P ir kt., 2006; Bloznelytė-Plėšnienė L ir kt., 2006; Morton CA ir kt., 2002). O po aplikacinio ALA panaudojimo, odos įjautrinimas šviesai pasireiškia labai retais atvejais ir išlieka ne ilgiau kaip 24 valandas. Sisteminė (generalizuota) fotosensibilizacija po ALA aplikacijų

literatūroje nėra aprašyta. Nustatyta, kad PpIX, susiformavęs skatinant ALA, beveik visiškai pašalinamas iš organizmo per 24 val nuo jo susidarymo (Ericson MB ir kt., 2003). HpD gali būti skiriamas tik sistemiškai. 5-aminolevulino rūgštis, kitaip negu HpD, dažniausiai neleidžiama į veną, ji naudojama vietiškai – užtepant ant pažeistos odos, gleivinių ar skalaujant (pvz., burnos ertmę) bei duodant išgerti jos tirpalo. Pastaruoju metu HpD atliekant gydymą naudojamas tik retais atvejais, kai negalima kito fotopreparato aplikacija, o siekiant vien tik diagnostinių tikslų nebeskiriamas. Fluorescencinėje diagnostikoje, taip pat ir fotodinaminėje terapijoje jį pakeitė aplikaciniu būdu naudojami aktyvūs fotopreparatai (Hauschild A ir kt., 2009; Scott MA ir kt., 2000). Endogeniškai sintetinamo PpIX fluorescencija ir fotosensibiliškumas vis plačiau naudojami kaip diagnostikos ir gydymo metodas (Pudroma X ir kt., 2009).

Aplikacinė fotodinaminė terapija naudojant egzogeninius fotosensibilizatoriaus pirmtakus 5-aminolevulino rūgštį ar metilo aminolevulinatą efektyviai taikoma paviršiumi plintantiems odos piktybiniams navikams ir ikivėžiniams dariniams gydyti (Ibbotson SH ir kt., 2006). Minėti preparatai vis plačiau taikomi ir diagnostikoje. Mat prieš atliekant gydymą labai naudinga ir net būtina nustatyti tikslias naviko ribas, apšviečiant naviką ir aplinkinius audinius šviesos šaltiniu, skleidžiančiu tinkamą šviesos bangos ilgį, ir įvertinant pakitusių audinių fluorescenciją.

Pasaulyje (Vokietija, Kanada, JAV, Japonija ir kt.) atliekami darbai nustatant PpIX kaupimąsi įvairių histologinių struktūrų audiniuose, tiriama iš ALA ar MAL susidariusio PpIX farmakokinetika žmogaus kraujo plazmoje. Remiantis šiais tyrimais siūlomos vis efektyvesnės ALA ir MAL panaudojimo diagnostikoje metodikos (Krammer B ir kt., 2008).

3.3. Šviesos šaltiniai

Šioje dalyje pateikiama informacija apie šviesos šaltinius, nes navikams diagnozuoti ir jiems vaizdinti naudojama fluorescencija paprastai yra žadinama reikiamo bangos ilgio spinduliuotę skleidžiančiu šviesos šaltiniu (Rotomskis R ir kt., 2007). Visi fotosensibilizatoriai sužadinami ultravioletine ir matomojo spektro šviesa. FDD porfirinų fluorescencija pasireiškia apšvietus navikinį darinį, kuriame jie susikaupę, skirtingų šaltinių šviesa (mėlyna ar artima UV 300-450 nm spektre) (Scott MA ir kt., 2000): Vudo lempa (*Wood light*) (370-405 nm) (Fritsch C ir kt., 1998), ksenono lempa (375-400 nm) (Csanady M ir kt., 2004), ksenono lempa su filtru (Ackermann G ir kt., 2000), 300 W ksenono lankine lempa, skleidžiančia mėlynai violetinę šviesą, kurios bangos ilgis nuo 375 iki 440 nm (pedalinis jungiklis leidžia matyti naviką įprastoje šviesoje ir fluorescuojanti), lankine gyvsidabrio lempa su filtru (400 nm) (Ackroyd R ir kt., 2001), 150 W gyvsidabrio lempa su filtru, skleidžiančia 405 ± 15 nm šviesą (Kriegmair M ir kt., 1999), jau 1955 m. naudota artima ultravioletinei šviesai plyšinės gyvsidabrinės lankinės kvarco lempos šviesa (Rasmussen-Taxdal DS ir kt., 1955), 405 nm bangos ilgio kriptono jonų lazeriu (Ackroyd R ir kt., 2001), kriptono lazerio violetinė šviesa, kurios bangos ilgis 406,7 nm, nekoherentiniu šviesos šaltiniu, skleidžiančiu mėlyną bei baltą šviesą (Hungerhuber E ir kt., 2007), 370 nm bangos ilgio šviesa (Manjunath BK ir kt., 2004), 410 nm bangos ilgio šviesa (Manjunath BK ir kt., 2004; Wang I ir kt., 1999), Blu-U šviesos sistema, skleidžiančia mėlyną šviesą (Ackroyd R ir kt., 2001), mėlyna šviesa (380-440 nm) (Hillemanns P ir kt., 2007), 405 nm violetinę šviesą skleidžiančiu šaltiniu, atitinkančiu Soreto bangą – PpIX sužadinimo piką (Wang I ir kt., 1999; Ericson MB ir kt., 2003; Rydell R ir kt., 2008), šviesos diodais (401 nm) ir kitais šaltiniais.

Taikant FDD svarbu parinkti tinkamą šviesos bangos ilgį skleidžiantį šaltinį. Lietuvos mokslininkai turi didelį įdirbį fotodinaminės terapijos bei įvairių fotosensibilizacijos procesų tyrinėjimo srityje. Sukurti bei kuriami nauji lietuviški fotodinaminiam gydymui bei diagnostikai skirti šviesos šaltiniai.

Mes naudojome šviesos šaltinį, sukonstruotą iš 7 šviesos diodų. Norėjome nustatyti, kuris iš šių šviesos bangos ilgių yra tinkamiausias tam tikros histologinės struktūros navikui diagnozuoti. Mūsų šviesos šaltinis skleidė 370 – 420 nm šviesą, turėjome 7 skirtingas bangas.

3.4. Fotodinaminės diagnostikos pritaikymo sritys

Dažnai dėl ypatingų histologinio tyrimo radinių, lokalizacijos, susidariusių randų po ankstesnio gydymo bei lydinčios patologijos išplitęs vėžinis pažeidimas ar maži atsinaujinusios ligos požymiai kelia diagnostinių sunkumų (Kriegmair M ir kt., 1996). Šiais atvejais ypač efektyvi yra FDD, leidžianti aptikti navikus ir nustatyti jų ribas. Fluorescencinės diagnostikos ir fotodinaminio gydymo reikšmė pastaruoju metu įvairių lokalizacijų kokybiškoje vėžio terapijoje vis didėja (Liutkevičiūtė-Navickienė J ir kt., 2002; Gannon MJ ir kt., 1999; Gahlen J ir kt., 1999; Chatterton K ir kt., 2006).

FDD šiuo metu plačiausiai naudojama:

1. Dermatologijoje

Nepaisant gero matomumo apžiūrint tokius organus kaip odą, paviršines gleivines, kur daug galimybių nustatyti ikivėžinius pažeidimus ir ankstyvąjį vėžį, FDD įdiegiama į jau patvirtintą diagnostikos algoritmą kaip veiksnys, sumažinantis susidarančią spragą tarp klinikinės apžiūros ir audinių biopsinės medžiagos morfologinio tyrimo (Manjunath BK ir kt., 2004).

ALA ar MAL suaktyvintas porfirinas odos ir gleivinių piktybiniame navike (dažniausiai paviršiniuose ir labai išplitusiuose pažeidimuose, kaip bazoląstelinis vėžys) švyti selektyviai rausva šviesa, kuri matoma apšvietus tiriamą zoną Vudo lempa ar kitu tinkamu šviesos šaltiniu (Vereecken P ir kt., 2007). Dažniausiai diagnozuojamos paviršinės, daug rečiau ir mazginės bazaliomos (pastarosios tiksliai diagnozuojamos apžiūros metodu). FDD metodas gali būti naudingas, nustatant tikslias pažeidimo ribas ir ankstyvuosius daugybinius smulkius recidyvus. Laiku pritaikytas šis vizualizacijos metodas,

atsižvelgiant į itin mažą jo invaziškumą, yra ypač naudingas paviršiniams epiteliniams odos piktybiniams navikams diagnozuoti. Odos navikų fotodinaminė diagnostika plačiausiai taikoma Vokietijoje, Olandijoje, Norvegijoje, JAV. (Fauteck JD ir kt., 2008; de Leeuw J ir kt., 2009, Won Y ir kt., 2007; Neus S ir kt., 2009).

2. Urologijoje

Šlapimo pūslės navikams ir ikivėžiniams pažeidimams diagnozuoti. Tai atliekama Vokietijos, Didžiosios Britanijos, Švedijos, JAV klinikose (Stenzl A ir kt., 2008; Ray ER ir kt., 2009; Malmstrom PU ir kt., 2009; Goh AC ir kt., 2009).

Invazinis šlapimo pūslės gleivinės vėžys sukelia daug diagnostinių ir gydymo problemų. Įvertinus ilgalaikius gydymo ir išgyvenamumo rezultatus, nustatyta, kad fluorescencinė cistoskopinė diagnostika daugeliu atvejų pranašesnė už įprastinę cistoskopiją, ypač nustatant šlapimo pūslės preinvazinę karcinomą ir papildinius navikus. (Grossman HB, 2007). FD naudojama 5-aminolevulino rūgštis ar jos heksilesteris - heksaminolevulinatas (Hexvix[®], Photocure, Oslas, Norvegija). Šis vizualizacijos metodas pagerina transuretrinės naviko rezekcijos rezultatus (Witjes JA ir kt., 2007). 2006 m. Europos Sąjungoje heksaminolevulinatas patvirtintas kaip fotosensibilizatorius šlapimo pūslės FDD atlikti.

Rutininės cistoskopijos metu labai dažnai gali būti nepastebėti smulkūs papildiniai navikai ir plokšti urotelio pažeidimai, tokie kaip displazija ar karcinoma *in situ*. O panaudojus ALA ar heksilaminolevulinatą, fluorescencija šiuose pažeidimuose matoma nuo 96,9% iki 100% (Ray ER ir kt., 2009). Net 28% visų pacientų šlapimo pūslės preinvazinio vėžio nebuvo nustatyta paprastos cistoskopijos metu, tačiau diagnozuoti FDD metodu, o 17% ligonių pritaikius šį metodą atliktas radikalesnis gydymas (Frampton JE ir kt., 2006). Kito tyrimo metu (buvo atlikta 215 biopsijų) rutininės cistoskopijos metu nebuvo pastebėti 47 vėžiniai pažeidimai. Jie aptikti tik panaudojant FDD fluorescenciją – 40% iš jų buvo karcinoma *in situ*. Ištyrus 57 pacientų 301

darinį nustatytas šlapimo pūslės navikų FDD jautrumas – 92,5% ir specifiškumas 60,1%, (Inoue K ir kt., 2009).

3. Neurochirurgijoje

Išgyvenamumas po piktybinių galvos smegenų gliomų operacinio gydymo priklauso nuo radikalaus chirurginio naviko pašalinimo. Neurochirurgai operacijos metu naudoja ALA sąlygotą fluorescenciją, tai padeda atpažinti gliomos ribas ir ją pašalinti. W. Stummer vadovaujama grupė atliko atsitiktinės atrankos III fazės multicentrinį tyrimą. Ištyrus 322 ligonius, sergančius piktybine glioma, buvo nustatyta, kad naudojant ALA-FDD 65% ligonių buvo atlikta radikali naviko pašalinimo operacija, o įprastinės operacijos metu pasiektas tik 36% radikalumas. Fluorescencinė diagnostika 19,9% ligonių prailgino pooperacinę išgyvenimo trukmę iki 6 mėn. (Stummer W. ir kt., 2006; Stepp H ir kt., 2007). Nustatyta, kad ALA diagnostikos jautrumas neurochirurgijoje yra 85-98%, specifiškumas – 100% (Hefti M. ir kt., 2008). Sveikų smegenų audinyje nenustatyta protoporfirino fluorescencija, o navike ji – ryškiai raudona. 7 iš 9 pacientų ALA fluorescencija padeda atlikti radikalią gliomos rezekciją. Šis smegenų navikų vizualizacijos metodas taikomas ir Lietuvoje (Skauminas K ir kt., 2008).

4. Galvos-kaklo navikų chirurgijoje

Burnaryklės, nosiaryklės bei gerklų gleivinėje sunku diagnozuoti navikus, esančius tarp randų ar randuose, taip pat labai mažus recidyvavusius navikus. Šiais atvejais efektyvi ALA fluorescencinė diagnostika (O'Dwyer M. ir kt., 2008; Thong PS ir kt., 2007). Palyginę netiesioginę autofluorescencinę diagnostiką ir ALA-FDD C. Arens, D. Reussner ir kt. (2007) priėjo prie išvados, kad abi šios neinvazinės technikos naudingos ankstyvojoje gerklų vėžio diagnostikoje. ALA sužadinta fluorescencija tinkamesnė ikivėžiniams ir vėžiniams gleivinės recidyvams diagnozuoti po operacinio gydymo, o autofluorescencinės diagnostikos pranašumai tie, kad ji gali būti atliekama nedelsiant ir nelaukiant, kol pradės veikti fotopreparatai. Plačiausiai FDD

naudojama Lundo klinikose (Švedija) ir Vokietijos universitetinėse ligoninėse (Arens C ir kt. 2007).

5. Gastroenterologijoje

Kartais labai sunku endoskopiškai diagnozuoti gastrointestinius ikivėžinius ir smulkius piktybinius židinius. Naudojant fotodinaminės diagnostikos metodą diagnozuojama beveik 2 kartus daugiau ikivėžinių pažeidimų nei diagnozuojant įprastiniais metodais. FDD metodu kolorektalinių polipų nustatoma 28% daugiau nei naudojant baltos šviesos endoskopiją (Mayinger B ir kt., 2008). Storžarnės navikams, kolorektalinėms adenomoms, skrandžio polipams ir įvairiems ikivėžiniams pokyčiams, stemplės navikams, displazijoms bei Bareto pokyčiams stemplėje diagnozuoti naudojama ALA sąlygota fluorescencija (Endlicher E ir kt., 2004; Claydon PE ir kt., 2004).

6. Pulmonologijoje

Fluorescencinės bronchoskopijos metodu diagnozuojant ankstyvųjų stadijų plaučių vėžį, inhaliavus ALA, beveik dvigubai padidėja šio tyrimo jautrumas, palyginti su įprastinės bronchoskopijos (Hautmann H. ir kt., 2007). Tirti ligoniai, kuriems buvo nustatytas arba įtartas vėžys citologiškai ištyrus skreplius, bet bronchoskopuojant pažeidimų plaučiuose nenustatyta. Naudojant ALA sąlygotą fluorescenciją šiems ligoniams diagnozuota karcinoma *in situ* ar displazija. Įvertintas didelis šio tyrimo jautrumas - arti 100%, o specifiškumas yra tik apie 50%.

7. Ginekologijoje

Atliekami tyrimai, vertinant fotodinaminės diagnostikos svarbą, nustatant gimdos kaklelio displazijas ir makšties intraepitelines neoplazijas bei operacijų metu vertinant kiaušidžių vėžio, endometriozės išplitimą (Löning M. ir kt., 2006, Soergel P ir kt., 2008).

8. Ikiklinikiniuose tyrimuose

Pasaulyje atliekama daugybė mokslinių tyrimų naudojant fotodinaminę diagnostiką. Buvo tirtas eksperimentinių gyvūnų chemiškai sukeltas plaučių naviko vystymasis. Ankstyvosiose stadijose PpIX fluorescencija reiškėsi plaučių hiperplaziniuose audiniuose dar nesant vėžio. Vėliau užregistruota fluorescencija ankstyvųjų stadijų vėžio audiniuose ir, žinoma, išplitusio vėžio audiniuose bei limfmazgių metastazėse (Takizawa H ir kt., 2009). Tai patvirtina, kad fluorescencinė diagnostika padeda diagnozuoti ir ikivėžinius, ir ankstyvųjų stadijų vėžinius pažeidimus.

Ikiklinikiniais tyrimais diagnozavus gyvūnų epitelinio kiaušidžių vėžio ir storžarnos karcinomos mikrometastazes pilvaplėvėje, laparoskopuojant raudona fluorescencija padėjo nustatyti net mažesnes nei 0,5 mm mikrometastazes pilvaplėvės ertmėje. Šis tyrimas diegiamas ginekologinėse bei abdominalinėse klinikose. Jo jautrumas siekia net iki 100%. Atliekami FDD metodo tyrimai priešinės liaukos, krūties navikų diagnostikos atveju.

3.5. Fotopreparatų naudojimo fotodinaminėje diagnostikoje būdai

Siekiant nustatyti diagnozę ALA naudojama tam tikromis dozėmis ir įvairiais būdais (Krammer B ir kt., 2008): vietiškai (užtepant, skalaujant, instaliacijomis), inhaliacijomis, geriamu tirpalu, intraveniniškai, suleidžiant į pilvaplėvės ertmę.

1. Vietiškai ALA skiriama odos navikams diagnozuoti. Ant odos užtepama 20% ALA kremo, gelio ar priklijuojamas specialiai šiuo preparatu impregnuotas pleistras (McLoone N ir kt., 2008; Ceilley RI ir kt., 2006). Nustatyta, kad fluorescencija, sukeliamą panaudojus gelį, yra ryškesnė, o panaudojus tepalą – ilgiau trunkanti. Fluorescencijos pikas odoje pasireiškia praėjus 2-4 val. po ALA užtepimo. Matoma ryškiai raudona navikinio audinio fluorescencija (PpIX fluorescencijos pikas – 635 nm) su aiškiomis ribomis melsvai violetiniame sveikų audinių fone.

Aplikacinei FDD naudojant aminolevulino rūgšties metilintą esterį – metilo aminolevulinatą (MAL, Metvix[®]), ant odos ar gleivinių užtepama šio kremo. Metvix[®] aktyvioji sudedamoji dalis – 160 mg/g metilo aminolevulinatas (kaip hidrochloridas); ekvivalentas 16,0% metilo aminolevulinato. Metvix[®] yra registruotas vaistinis *PhotoCure* ASA preparatas. Kremas lopetėle užtepamas plonu (apie 1 mm) sluoksniu ant tiriamojo odos ar gleivinių naviko paviršiaus ir aplinkinių sveikų audinių iki 5-10 mm nuo židinio, uždengiamas plona polietileno plėvele, fiksuojama pleistru. Palaikoma 3 val., po to kremas švariai nuvalomas tamponu, sumirkytu fiziologiniame tirpale (Devirgiliis V et al.2008; 120).

Apšvietus audinius tinkamo bangos ilgio šviesa matoma fluorescencija. Ji gali būti fotografuojama skaitmeniniu fotoaparatu ir duomenys saugomi kompiuterinėje laikmenoje.

2. Burnos gleivinės navikiniams pažeidimams diagnozuoti naudojamas 0,4% ALA tirpalas. Juo 20 min. skalaujama burna. Po 1-2 valandų matomas fluorescencijos pikas navikiniuose audiniuose ir aiškiausios ribos su sveika gleivine (pati fluorescencija atsiranda ir anksčiau). Ilgėjant laiko intervalui po burnos skalavimo, fluorescencija intensyvėja.

Buvo pastebėti ir artefaktai. Kai iš kelių švytinčių vietų buvo paimta biopsinės medžiagos histologiniam tyrimui, paaiškėjo, kad kai kur švytėjo normalus gleivinės audinys. Tada buvo nustatyta, kad nemažai burnos ertmės ir kitų žmogaus virškinamojo trakto sričių bakterijų, jas paveikus ALA, taip pat sugeba sintezuoti PpIX ir atsiranda raudonas švytėjimas, kaip ir navikiniame audinyje (Dietel W ir kt., 2007). Todėl pasiūlytas specialus burnos paruošimas prieš naudojant ALA: burna praskalaujama vandenilio peroksido tirpalu ir po to dar mechaniškai išvalomi putų ir seilių likučiai. Taip paruošus burnos ertmę, artefaktų nebebuvo nustatyta. Burnos gleivinės neoplazinių audinių fluorescencija 10 kartų intensyvesnė už fluorescenciją sveikuose aplinkiniuose audiniuose.

3. Diagnozuojant šlapimo pūslės navikus, 3% ALA NaHCO₃ tirpalo suleidžiama į šlapimo pūslę. Jis ruošiamas 50 ml 1,4% NaHCO₃ tirpale

ištirpinant 1,5 g sterilios ALA (tirpalo pH=4,9). Paruoštas skaidrus, gelsvas skystis vienkartinai suleidžiamas į ištuštintą šlapimo pūslę 1-4 valandoms (optimaliausia 2 val.) (Inoue K ir kt., 2009). Fluorescencijos pikas registruojamas po 3-4 val. Šlapimo pūslės piktybinio naviko fluorescencija 17 kartų intensyvesnė nei normalaus uroepitelio. Vis dažniau FD naudojama 5-aminolevulino rūgšties heksilesteris – heksaminolevulinatas (Hexvix[®], Photocure, Oslas, Norvegija). Prieš instaliaciją į šlapimo pūslę paruošiamas tirpalas: 1 ml paruošto tirpalo yra 1,7 mg heksaminolevulinato (Frampton JE ir kt., 2006; 118). Heksaminolevulinatas (HAL) – fotopreparatas naudojamas urologijoje, jo ekvivalentas dermatologijoje – metilo aminolevulinatas (MAL), labai panašus į ALA darinys, tačiau HAL labiau pritaikytas instaliacijoms į šlapimo pūslę, o MAL - aplikacijoms ant odos.

4. Plaučių ir gerklų navikų diagnostikoje naudojama ALA inhaliacijos. 200 mg 5-10% 5-ALA-NaCl tirpalo įkvepiama per inhaliatorių, po 1-6 val. pasireiškianti fluorescencija apžiūrima bronchoskopu. Nustatyta, kad optimaliausias inhaliacijos laikas iki bronchoskopijos – 160 min. (Hautmann H ir kt., 2007). 2 val. prieš netiesioginę laringoskopiją naudojama 0,6% 5-aminolevulino rūgšties NaCl inhaliacija (Arens C ir kt., 2007). Fluorescencija gali pasireikšti tik apšviečiant tiriamą plotą tinkamu šviesos šaltiniu ar dar papildomai naudojant specialią aparatūrą: naudojama fluorescencinė mikroskopija, spektrofotometrija, optinis multikanalinis analizatorius.

5. *Per os* ALA gali būti naudojama daugeliui navikų diagnozuoti prieš operaciją: odos, gastrointestinalinio trakto, galvos-kaklo lokalizacijų, smegenų, priešinės liaukos (Zaak D ir kt., 2008) ir kt.

Duodama išgerti apelsinų sulčių, sumaišytų su ALA milteliais. ALA gali būti tirpinama ir vandenyje, tačiau rūgštinėje terpėje yra geriau įsisavinama. Aprašytos labai įvairios 5-aminolevulino rūgšties koncentracijos: 5, 10, 15, 20, 40, 50 mg/kg kūno masės (Stummer W ir kt., 2006; Stepp H ir kt., 2007; Hefti M ir kt., 2008). Neurochirurgai pacientams, sergantiems piktybinėmis gliomomis, prieš operaciją skiria vaistinį preparatą Gliolan – tai milteliai, kuriuose yra 30 mg/ml veikliosios medžiagos 5-aminolevulino

rūgšties hidrochlorido geriamam tirpalui paruošti. Jo dozė – 20 mg/kg (pagal EPAR (angl. *European Public Assessment Report* - Europos viešojo vertinimo protokolą (119). Įrodyta, kad mažos Gliolan dozės yra pakankamos aiškioms riboms tarp navikinio ir sveiko audinio nustatyti.

Mažesnės ALA dozės sąlygoja ankstesnį fluorescencijos maksimumą. Kiti autoriai naudoja 40 mg/kg koncentracijos ALA. Pasak jų, ši koncentracija reikalinga, kad fluorescencija apimtų visus, pvz., mazginės bazaliomos, sluoksnius odoje. Fluorescencijos pikas odos navikuose atsiranda anksčiau nei sveikoje odoje, praėjus 1-3 val. po paruošto tirpalo išgėrimo.

Sveikuose galvos-kaklo audiniuose fluorescencijos maksimumas nustatytas po 3-4 val., šios lokalizacijos navikų fluorescencija daug ryškesnė ir ilgiau trunka.

6. Gastrointestininis traktas gali būti tiriamas skiriant ALA *per os* arba instaliacijomis atliekant kolonoskopiją. Naudojamas 0,9% ALA tirpalas (3 g ALA ištirpinama 100 ml NaCl) arba 1,6 mmol heksaminolevulinato. Fluorescencija pasireiškia po tirpalo išgėrimo praėjus 4-8 val. ir praėjus 1-2 val. po instaliacijos endoskopijos metu. Ryškiausia ikivėžinių darinių fluorescencija pasireiškia po 60 min. (Mayinger B ir kt., 2008).

7. Po intraveninės injekcijos fluorescencija registruojama greičiau nei po 1 val. ir būna 7-8 kartus ryškesnė navikiniame nei sveikame audinyje, po to šis santykis pamažu mažėja.

8. Eksperimentinių gyvūnų metastazėms pilvaplėvėje diagnozuoti į jos ertmę suleidžiama 25, 50, 100 mg/kg ALA dozė. Laparaskopu apžiūrint pilvaplėvės metastazes, fluorescencijos intensyvumas priklauso nuo ALA koncentracijos. Mikrometastazėms diagnozuoti pakankama 25 mg/kg ALA dozė.

3.6. 5-aminolevulino rūgšties ir metilo aminolevulinato sąlygotos fluorescencijos palyginimas

ALA yra hidrofilinė ir ląstelių pasisavinama aktyvaus pernešimo keliu. MAL yra labiau lipofilinė, todėl ląstelių pasisavinama tiek aktyvaus pernešimo mechanizmu (kaip ALA), tiek pasyvios transmembraninės difuzijos būdu. Šie mechanizmai sąlygoja kiek skirtingą MAL patekimą į ląstelę, palyginti su ALA, ryškiau matomą piktybinėse ląstelėse (Gederaas OA ir kt., 2001).

Po penetracijos į ląstelę MAL greitai demetilizuojama į ALA ir tuomet jau jų metabolizmas nebesiskiria (Calzavara-Pinton PG ir kt., 2007).

Nedaug paskelbta darbų, kuriuose lyginama ALA ir MAL sąlygota fluorescencija atliekant diagnostiką ir gydymą. Yra žinoma, kad MAL ir ALA biofizikinės ir biocheminės savybės kiek skirtingos. Fotodinaminės reakcijos metu MAL kiek selektyviau išrenka navikines ląsteles. Ar tai pasakytina ir apie MAL sąlygotą fluorescenciją? Nustatyta, kad normalioje pelės odoje po ilgos (48 val.) ALA bei MAL aplikacijos fluorescencija buvo matoma epidermyje ir plaukelių riebaliniuose maišeliuose, odos raumeniniai fragmentai nefluorescavo. Dermoje buvo matomas lokalus švytėjimas, sukeltas dermos ląstelių fibroblastų ir mastocitų citoplazmoje. Spektrinė analizė parodė, kad sveikoje pelės odoje PpIX fluorescencijos, sąlygotos tiek ALA, tiek MAL, spektras nesiskyrė (De Bruijn HS ir kt., 2008). Matyt, skirtingus fluorescencijos rezultatus sąlygoja kiek skirtingas šių preparatų kaupimosi žmogaus odos piktybiniuose navikuose mechanizmas.

3.7. Fotodinaminės diagnostikos sąsaja su fotodinamine terapija

Fotodinaminė terapija yra dviejų pakopų gydymas, kurio metu skiriamas aplikacinis ar sisteminis fotosensibilizuojantysis preparatas, po to atliekamas švitinimas matoma šviesa tokiomis dozėmis, kurios naudojamos vienos nėra žalingos. Apšviestas fotosensibilizatorius suaktyvina molekulinį deguonį ir susidaro singuletinis deguonis ($^1\text{O}_2$) ir kiti radikalai, kurie veikia

citotoksiškai, o tai sąlygoja ląstelės nekrozę ir apoptozę. Fotodinaminė terapija panaudojant ALA ar MAL tampa populiari gydant įvairių lokalizacijų ir piktybinius, ir gerybinius navikus (Pye A ir kt., 2007). Fotodinaminę terapiją, naudojant 5-aminolevulino rūgštį ar metilo aminolevulinatą (ALA/MAL-FDT), sudaro: selektyvus fotosensibilizatoriaus kaupimasis navikinėse ląstelėse, šviesos poveikis ir reaktyviojo deguonies susidarymas. Reaktyvusis deguonis ir sąlygoja ląstelės pažeidimą ir pašalinimą iš audinių (Batlle AM 1993). Šis gydymo metodas jau gana įsitvirtinęs onkodermatologijoje, pavyzdžiui, paviršinio bazoląstelinio vėžio terapijoje. Tradicinius gydymo metodus, kaip chirurgiją ir krioterapiją, dažnai keičia ALA/MAL-FDT, nes naudojant pastarąjį metodą gaunamas geresnis kosmetinis efektas po gydymo (Morton C ir kt., 2006; Horn M ir kt., 2003). Atliekant FDT labai svarbu žinoti tikslas gydomojo naviko ribas. Tam ir buvo panaudotos iš ALA/MAL susidariusio protoporfirino IX fluorescencinės savybės, apšvietus tinkama šviesa. Taigi fotodinaminė terapija ir fluorescencinė diagnostika labai susijusios ir dažnai fluorescencinė diagnostika vadinama fotodinamine diagnostika, nes pastarąjį vizualizacijos metodą taip pat sudaro selektyvus fotosensibilizatoriaus kaupimasis navikinėse ląstelėse ir šviesos poveikis, dėl ko atsiranda ryškus naviko švytėjimas, parodantis jo aiškias ribas sveikame audinyje. Dėl fotodinaminės diagnostikos metodo pavadinimo tikrai daug diskutuojama: ar tai fotodinaminė diagnostika, ar fluorescencinė diagnostika. Bet tai nekeičia metodo esmės. Jei audiniai paruošti fotodinaminei terapijai, t.y. navikinėse ląstelėse sukaupta pakankamai fotosensibilizatoriaus, visada tikslinga prieš gydymą atlikti FDD. Šiuo metodu taip pat galima stebėti gydymo eigą ir radikalumą gydymo pabaigoje. Taip pat po atliktos FDD, jei įtartas ir nustatytas audinių pažeidimas, visuomet tikslinga panaudoti jau susikaupusį fotosensibilizatorių ir atlikti FDT. Tam prireiks tik skirtingų šviesos šaltinių: fotodinaminei terapijai – 635 nm raudonos šviesos, o diagnostikai - 401 nm violetinės šviesos.

3.8. Fotopreparatų sukelti nepageidaujami poveikiai

Nepageidaujami poveikiai naudojant ALA klinikoje buvo labai reti, nežymūs ir savaime praeinantys. Tai jautrumas šviesai, pykinimas ir bilirubinurija. Jie priklauso nuo panaudotos ALA dozės. Siekiant tiksliau įvertinti nepageidaujamų poveikių galimybę, buvo matuota PpIX koncentracija kraujo plazmoje panaudojus ALA. Užtepus ALA ant odos, PpIX koncentracija labai nežymi $<1 \mu\text{g/l}$. Po inhaliacijos maksimali PpIX koncentracija kraujo plazmoje praėjus 4,1 val. būna $12 \mu\text{g/l}$, suleidus į šlapimo pūslę maksimali koncentracija po 2,9 val. - $1 \mu\text{g/l}$. Didžiausia PpIX koncentracija nustatyta suleidus ALA į veną - $742 \mu\text{g/l}$.

Negalima nepažymėti jautriems pacientams pasireiškiančių nepageidaujamų reiškinių, kuriuos sukelia ALA. Tai gali būti odos jautrumas šviesai, kuris trunka iki 2 val., kontaktinis dermatitas (0,4% Metvix'u gydomiems pacientams) (Wulf H C ir kt., 2004), pykinimas, labai retai gali atsirasti praeinanti bilirubinurija.

4. TYRIMO MEDŽIAGA, METODAI IR NAUDOTA APARATŪRA

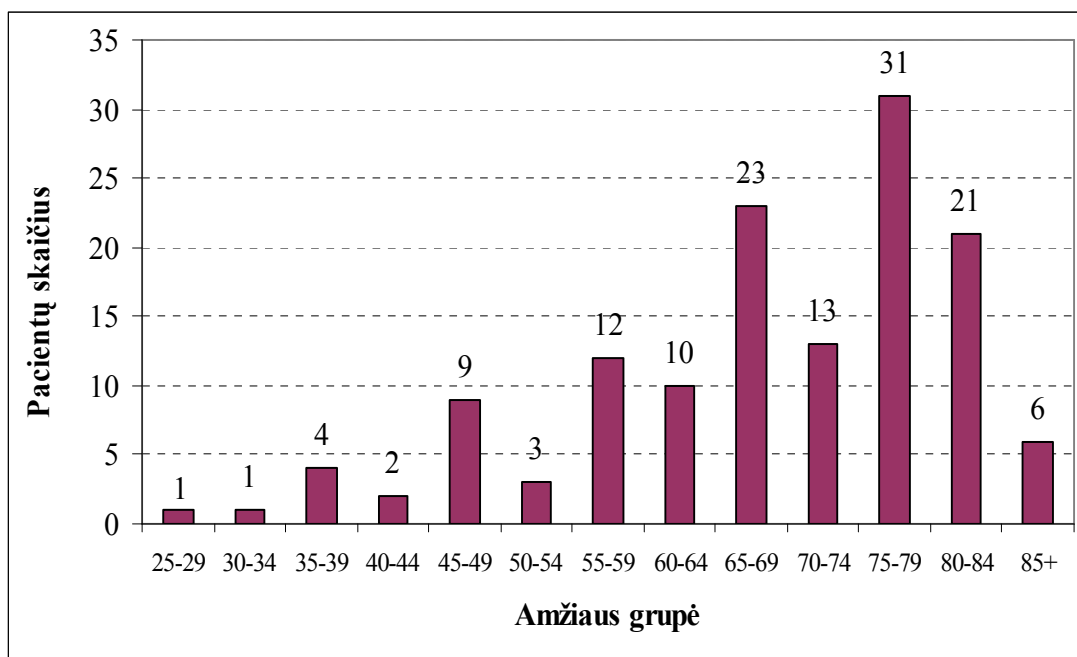
4.1. Tyrimo medžiaga

Nuo 2006 m. lapkričio mėn. iki 2009 m. vasario mėn. Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Lazerinės ir fotodinaminės terapijos laboratorijoje fotodinaminės diagnostikos metodu ištirti 136 pacientai. Diagnozuota plokščialąstelinės, bazoląstelinės karcinomos bei ikivėžiniai dariniai ir nustatytos tikslios jų ribos. Mokslinio darbo tema paruoštas tyrimo protokolas. 2006 m. rugsėjo 5 d. įvykusio Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio sprendimu išduotas leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (2006-09-08 Nr.:38) (fotodinaminės diagnostikos preparatas – metilo aminolevulinatas). 2006 m. gruodžio 22 d. įvykusio Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio sprendimu buvo išduotas leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (2006-12-22 Nr.:62) (fotodinaminės diagnostikos preparatas – 5-aminolevulino rūgštis) (pateikta Prieduose). Kiekvienas pacientas buvo supažindintas su tyrimu ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.

Tyrimo dalyvavo abiejų lyčių asmenys, vyresni nei 18 metų (vyrai – 35,3%, moterys – 64,7%), kuriems kliniškai buvo įtartas ar morfologiškai nustatytas odos vėžys. Tiriamųjų amžius svyravo nuo 27 iki 91 metų (2 lent., 4 pav.). Iš viso fotodinaminės diagnostikos metodu išanalizuoti 379 dariniai.

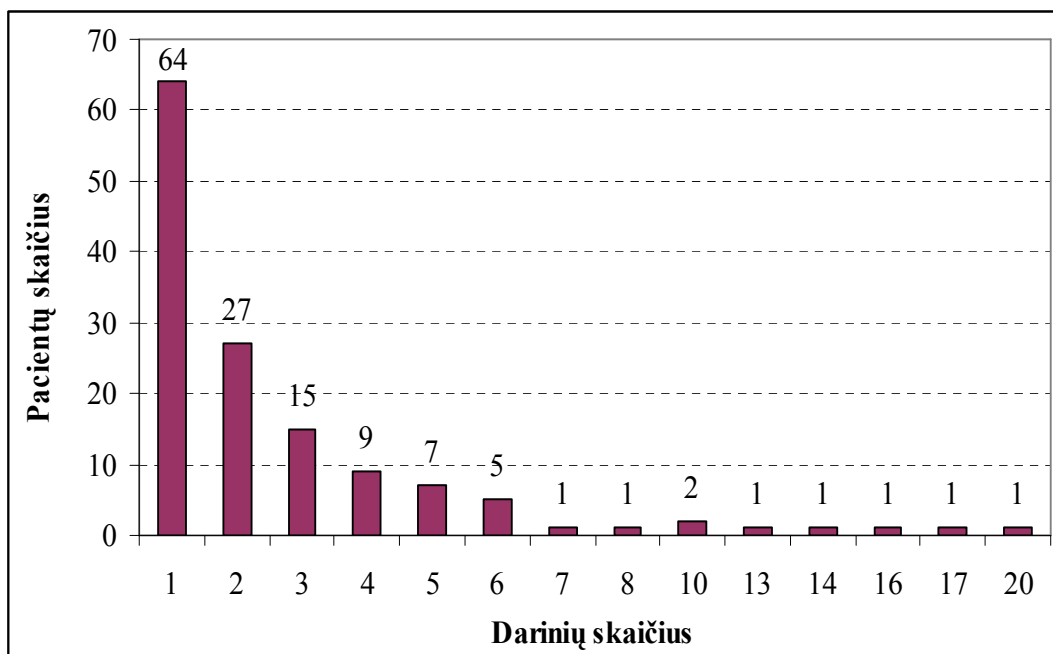
2 lentelė. Tyrimo grupės charakteristika pagal amžių

Lytis	Pacientų skaičius	Amžiaus vidurkis metais	Standartinis nuokrypis metais	Amžiaus minimumas metais	Amžiaus maksimumas metais
Vyr.	48	72,08	8,91	49	87
Mot.	88	66,59	14,99	27	91



4 paveikslas. Tirtų pacientų pasiskirstymas amžiaus grupėje

64 pacientams buvo ištirta po vieną odos darinį, 27 – po 2 darinius ir 45 pacientams ištirti daugybiniai odos pažeidimai (5 pav.)



5 paveikslas. Pacientų charakteristika pagal tirtų odos darinių skaičių

Pacientai buvo parenkami pagal šiuos atrankos kriterijus:

- Įtraukimo kriterijai:
 - Įtarti ar morfologiškai nustatyti epiteliniai odos piktybiniai navikai.
 - Raštiškas sutikimas dalyvauti tyrime (pasirašyta informuoto paciento forma - pateikiama Prieduose).
- Pacientų atšaukimo kriterijai:
 - Anamnezėje žinoma sutrikusi porfirinų apykaita organizme (porfīrija).
 - Alergija metilo aminolevulinatui, kitoms Metvix[®] kremo sudedamosioms dalims ir 5-aminolevulino rūgščiai.
 - Amžius, mažesnis nei 18 metų.
 - Nėštumas.
 - Paciento nesilaikymas tyrimo protokolo.

Tyrimai pagal fotodinaminei diagnostikai naudojamą fotopreparatą suskirstyti į dvi grupes:

1. Pacientų, kuriems įtartas ar morfologiškai nustatytas odos vėžys, aplikacinės ALA fotodinaminės diagnostikos tyrimai.
2. Pacientų, kuriems kliniškai įtartas ar morfologiškai nustatytas odos vėžys, fotodinaminės diagnostikos, naudojant MAL, tyrimai.

Tirto pacientų kontingento charakteristikos (3 lent.):

1. Aplikacinės ALA-FDD metodu tirtų pacientų skaičius – 70. Vyrų amžius svyravo nuo 56 iki 87 metų (amžiaus vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis = $74,44 \pm 7,95$), moterų – nuo 34 iki 86 metų (amžiaus vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis = $64,56 \pm 15,13$). Ištirti 197 dariniai.
2. MAL-FDD tirti 66 pacientai. Vyrų amžius svyravo nuo 49 iki 80 metų (amžiaus vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis = $69,52 \pm 9,35$), moterų – nuo 27 iki 91 metų (amžiaus vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis = $68,72 \pm 14,70$). Šiuo metodu išanalizuoti 182 dariniai.

3 lentelė. Tirtų kontingento charakteristikos

Pacientų grupės pagal taikomą diagnostikos metodą	Vyrų skaičius (dalis %)	Moterų skaičius (dalis %)	Pacientų skaičius	Darinių skaičius
ALA-FDD (I gr.)	25 (35,7)	45 (64,3)	70	197
MAL-FDD(II gr.)	23 (34,8)	43 (65,2)	66	182
Iš viso	85 (35,3)	47 (64,7)	136	379

Įtraukimas į ALA-FDD ar MAL-FDD grupę buvo atsitiktinis. Ant vieno odos darinio užtepus ALA kremo, kitas darinys buvo patepamas MAL. Taigi kas antras odos darinys, atitinkantis įtraukimo kriterijus, buvo priskiriamas aplikacinės ALA-FDD grupei. Iš dviejų ar trijų tiriančiųjų fluorescenciją gydytojų tik vienas, atlikęs aplikaciją, žinojo, koks fotopreparatas buvo panaudotas konkrečiu atveju.

Pacientai, kuriems FDD metodu tirta daugiau nei vienas odos darinys, I ar II grupei priskirti pagal pirmajam dariniui naudotą preparatą.

104 pacientams fotodinaminės diagnostikos procedūra buvo vienkartinė, kitiems 32 šią procedūrą (ALA-FDD – 16 pacientų, MAL-FDD – 16 pacientų), siekdami įvertinti gydymo efektą, vieno ar kelių mėnesių laikotarpiu kartojome tiek, kiek reikėjo.

4.2. Metodai

4.2.1. Atliekant tyrimą vykdytų procedūrų ir pacientų vizitų aprašymas

Diagnostiniai, laboratoriniai tyrimai ir biologiniai parametrai

Pirmasis vizitas – paciento paruošimas tyrimui

Prieš taikant fotodinaminės diagnostikos metodą pacientas buvo ištiriamas: buvo surenkama detali **ligos anamnezė**, išsiaiškinant, kada ir kaip prasidėjo liga, kokia buvo jos eiga. Iš anksčiau gydyto paciento buvo surenkami tokie duomenys:

- taikyto chirurginio gydymo pobūdis;
- taikyto spindulinio gydymo pobūdis (kokios jonizuojančiosios spinduliuotės dozės realizuotos ir prieš kiek laiko);
- kita.

Buvo surenkami duomenys apie ankstesnio gydymo (jei jis buvo) rezultatus:

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

Išsamus klinikinis ištyrimas

Išsamaus klinikinio tyrimo metu įvertinama bendroji paciento būklė (*status specialis*): aprašomas navikas ar įtariamasis darinys (dydis, spalva, apimtis), įvertinami sritiniai limfmazgiai (neapčiuopiami, apčiuopiami, jei apčiuopiami, tai kokio dydžio, konsistencijos, paslankūs ar nepaslankūs). Jei, vertinant paciento būklę, dėl šalutinės patologijos reikėjo specialių medicininių žinių, remtasi gydytojų specialistų konsultantų išvadomis.

Hospitalizacija (antrasis vizitas)

Laboratoriniai tyrimai:

Visiems pacientams buvo atliekamas bendrasis kraujo tyrimas ir bendrasis šlapimo tyrimas, jei reikalingi, ir biocheminiai kraujo tyrimai.

1) Fotodinaminė diagnostika buvo atliekama prieš aplikacinę fotodinaminę terapiją, jos metu, tuoj po jos ar prieš kitokį gydymą (chirurginį, lazerdestrukcinį) tiksloms riboms nustatyti, išplitimui įvertinti. 2) FDD buvo atliekama tik diagnostikos tikslu, jei jos metu nustatomas gerybinis odos pažeidimas.

Atliekant fotodinaminę diagnostiką audiniai buvo apšviečiami skirtingu bangos ilgių šviesa, o tada buvo vertinamas audinių švytėjimas (fluorescencija) bei nustatomas bangos ilgis šviesos, kuria apšvietus audinius sužadinama intensyviausia fluorescencija.

Ji fotografuojama skaitmeniniu fotoaparatu ir duomenys saugomi kompiuterinėje laikmenoje.

Visais atvejais prieš ar po tokios vizualizacijos imta medžiaga ištirta morfologiškai.

Trečias ir kiti vizitai

Jei reikia, kartojama fotodinaminė diagnostika.

4.2.2. Tiriamojo diagnostikos metodo aprašymas, vaisto paruošimas, naudojimo būdas, dozės

Taikant aplikacinės fluorescencinės diagnostikos metodą naudoti fotopreparatai: 5-aminolevulino rūgštis (ALA) ir/ar metilo aminolevulinatas (MAL).

1) Iš ALA (*5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*; Medac; Vokietija) vaistinėje buvo ruošiamas 20% tepalas riebaus kremo (Excipial) pagrindu, tinkamas naudoti iki 24 val., laikant šaldytuve. Pradedant diagnostinę procedūrą tepalas mentele buvo užtepamas plonu (apie 1 mm) sluoksniu ant tiriamojo odos ar gleivinių paviršiaus ir aplinkinių sveikų audinių 5-10 mm atstumu nuo tiriamojo židinio, uždengiamas plona polietileno plėvele, fiksuojama pleistru. Palaikius 2-4 val., tiriamasis paviršius būdavo švariai

nuvalomas tamponu, sumirkytu fiziologiniame tirpale, ir nusausinamas (Ceilley RI ir kt., 2006).

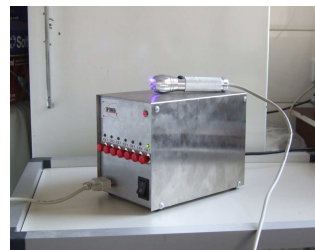
2) Tokiu pat principu buvo tepamas MAL (Metvix® - registruotas vaistinis *PhotoCure* ASA (Norvegija) preparatas). Šio kremo aktyvioji sudedamoji dalis yra 160 mg/g metilo aminolevulinatas (kaip hidrochloridas), ekvivalentas – 16,0% metilo aminolevulinatas). MAL ant tiriamojo paviršiaus buvo laikomas 3 val. (pagal šio vaistinio preparato vartojimo instrukciją) ir tada švariai nuvalomas vatos tamponėliu (Devirgiliis V ir kt., 2008).

Fotodinaminės diagnostikos procedūrą galima kartoti:

Esant reikalui, FDD procedūrą galima kartoti ne dažniau kaip kas 24 val. Procedūrų skaičius neribojamas.

4.3. Naudota aparatūra

Gerai nuvalę kremą, tiriamo ploto paviršiaus audinius 2-5 sekundes apšviesdavome tinkamo bangos ilgio šviesa. Tam naudojome VU Fizikos fakulteto, Biofotonikos laboratorijos biofizikų sukurtą unikalų aparatą, skleidžiantį 7 skirtingų bangos ilgių šviesą (bangos ilgio - λ diapazonas kinta nuo 370 nm iki 420 nm) (6 pav., 4 lent.).



6 paveikslas. Šviesos šaltinis, skleidžiantis 7 skirtingų bangos ilgių šviesą

4 lentelė. Šviesos šaltinio charakteristikos

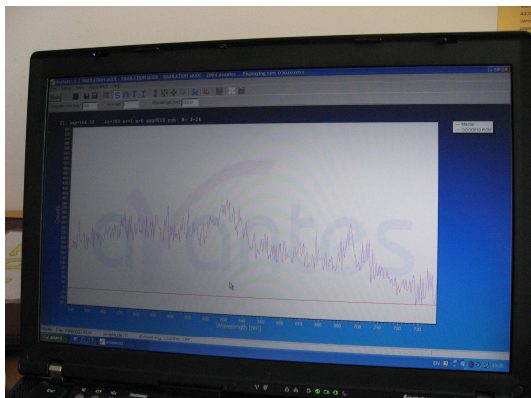
Spinduliuojamos šviesos smailė (nm)	378	389	392	401	405	408	426
Spinduliuotės kampas (laipsniais)	± 5	± 15	± 10	± 15	± 12	± 12	± 15
Spinduliuotės intensyvumas (mW)	1	2	2	2	10	3	3-6

Šį šaltinį, atliekantį tik apšvietimo funkciją, Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos patvirtino kaip bendrosios paskirties gaminį.

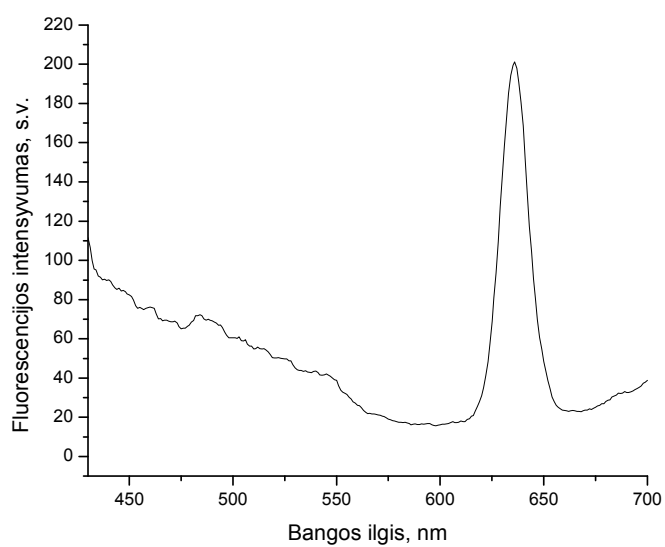
Kiekvienas darinys buvo tiriamas naudojant visas 7 skirtingo bangos ilgio šviesas (vienu metu šviečiant vieną šviesą) ir analizuota kiekvienos bangos sužadinta fluorescencija. Be to, darinys dar buvo apšviečiamas įjungus visas minėtas šviesas vienu metu. Tyrimo metu šviesos šaltinio skleidžiamos įprastinės violetinės šviesos fone buvo matomas arba nematomas rausvas švytėjimas, kurio spalva varijavo nuo avietinio iki alyvinio atspalvio priklausomai nuo tiriamo darinio.

Kelias sekundes apšvietus audinius tinkamo bangos ilgio šviesa (tam pritaikėme labai mažos galios – milivatinių (mW) šviesos diodų rinkinį, kurie nesukelia jokio pavojaus tiek tiriamajam, tiek personalui ir nereikalauja apsaugos priemonių), buvo vertinama fluorescencija. Kiekvieną kartą matomos fluorescencijos intensyvumas buvo vertinamas pagal vaizdinę skalę 4 balų sistema (++++, +++ intensyvi fluorescencija; ++, + neintensyvi fluorescencija) atskirai dviejų ar trijų gydytojų, rezultatai po to susumuojami ir pateikiamas vidurkis. Darbo pradžioje kartu buvo atlikta dešimties darinių spektroskopinė analizė, tai įgalino sudaryti ir pagrįstai naudoti matomą vaizdinę skalę (7 pav.). Spektroskopinės analizės metu registruoti spektrai

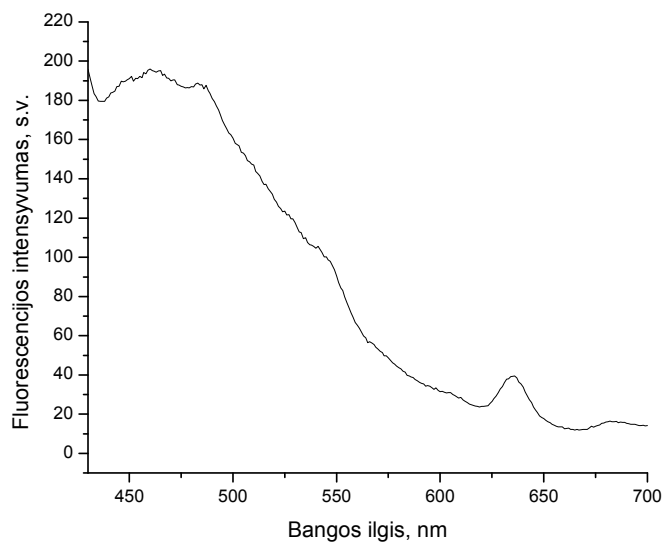
pateikti 8 paveiksle. Fluorescencija taip pat fotografuota skaitmeniniu fotoaparatu ir duomenys saugomi kompiuterinėje laikmenoje.



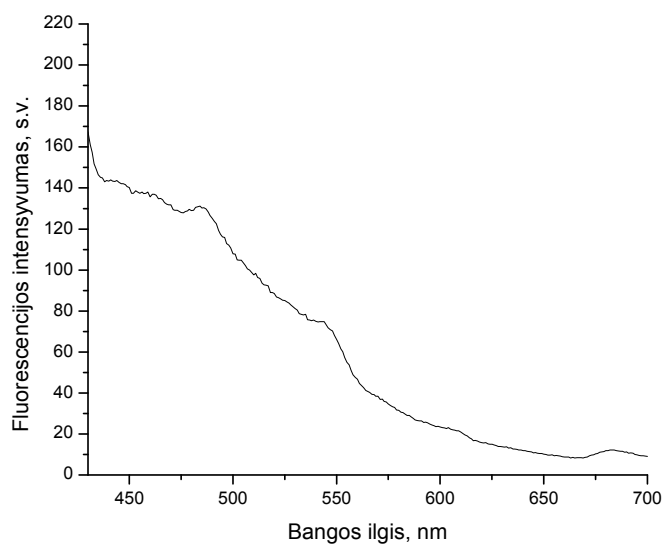
7 paveikslas. Spektroskopinė analizė



a)



b)



c)

8 paveikslas. Spektroskopijos metu registruoti ALA sąlygotos PpIX fluorescencijos spektrai. Spektrai matuoti: **a)** bazoląstelinės karcinomos (pagal vaizdinę skalę jos fluorescencija buvo įvertinta 4 balais); **b)** ikivėžinio darinio (1 balu); **c)** gerybinio odos pakenkimo (nefluorescavo – 0 balų)

FDD procedūrų metu iš visų švytinčių sričių, o įtariant piktybinį procesą tiek iš fluorescuojančių, tiek iš nešvytinčių židinių buvo imama medžiagos tyrimams. Citologiniam tyrimui - odos nuograndos piešiamuoju

judesiu plonu sluoksniu buvo paskleidžiamos nuo skalpelio paviršiaus ant objektinio stiklelio, fiksuojama džiovinant ore; bioptatas histologiniam tyrimui buvo imamas biopsinėmis žnyplytėmis ar specialia “prakalo” (angl. *punch*) adata ir įdedamas į sandarų indelį su formalino tirpalu. Šie tyrimai siunčiami į Valstybinį patologijos centrą ir atliekami įprastine tvarka. Pagal gautus histologinio ar citologinio tyrimo atsakymus buvo vertinama tiriamo audinio morfologijos ir švytėjimo koreliacija.

4.4. Statistinė duomenų analizė

Atlikta aprašomoji duomenų analizė. Skaičiavimams naudota statistinė programa SPSS 16.0 (angl. *Statistical Package for Social Sciences 16.0 version for Windows*). Aprašomoji statistika pateikiama vidurkių, standartinių nuokrypių arba dažnių lentelių pavidalu. Skaičiuoti įprasti testo kokybę charakterizuojantys rodikliai: jautrumas, specifiškumas, teigiama prognozė, neigiama prognozė (Hrudey SE ir kt., 2003). Tiriant fluorescencijos intensyvumo ir darinio morfologijos (plokščialąstelinio, bazoląstelinio vėžio bei ikivėžinių darinių) priklausomybę, taikytas χ^2 (*chi kvadrat*) testas. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p > 0,05$.

5. ATLIKTŲ TYRIMŲ REZULTATAI

5.1. Odos navikų fotodinaminės diagnostikos optimalios metodikos paieška

Optimalios fotodinaminės diagnostikos metodikos, leidžiančios tiksliai įvertinti odos piktybinius epitelinius navikus bei jų ribas, paieška buvo atlikta tiriant 379 navikus 136 pacientams (kai kurie pacientai turėjo po kelis navikus).

Nustatyta fluorescencija kiekvieną kartą buvo vertinama pagal vaizdinę skalę atskirai dviejų ar trijų gydytojų chirurgų, rezultatai susumuojami ir pateikiamas vidurkis. Tyrimus padėjo atlikti ir vertinti Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Lazerinės ir fotodinaminės terapijos laboratorijos vedėja, hab. med. m. daktarė L. Plėšnienė ir gydytojas A. Mordas.

Darbo pradžioje buvo atlikta dešimties darinių FDD ir (fizikui sumontavus specialią įrangą) spektroskopinė analizė, atliekant sklindančios šviesos fizikinius matavimus. Tai įgalino sudaryti ir pagrįstai naudoti matomą vaizdinę skalę. Fluorescencija fotografuota skaitmeniniu fotoaparatu *Canon Digital IXUS 800 IS* bei *Nikon D50* ir duomenys saugomi kompiuterinėje laikmenoje.

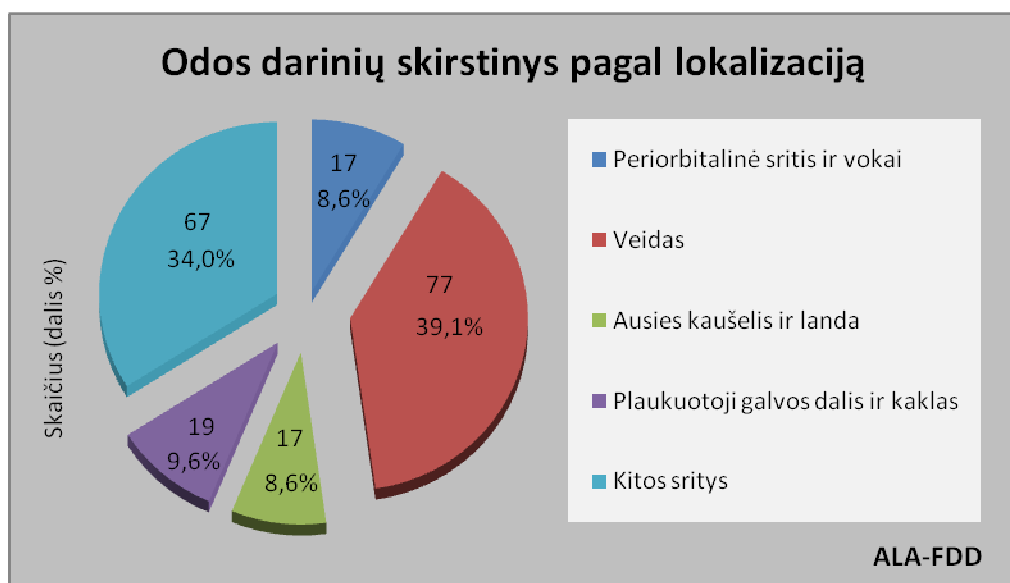
Pacientai, kuriems kliniškai buvo įtartas ar morfologiškai nustatytas odos vėžys, ištirti suskirsčius juos į dvi grupes, kuriose naudoti skirtingi fotopreparatai: 5-aminolevulino rūgštis ir metilo aminolevulinatas. Kiekvienu konkrečiu atveju nustatytas šviesos bangos ilgis iš turimų septynių, kuris sužadino ryškiausią bei kontrastingiausią švytėjimą, labiausiai tinkamą odos vėžiui diagnozuoti. Šie duomenys apdoroti statistiškai.

5.2. Odos navikų fotodinaminė diagnostika naudojant 5-aminolevulino rūgštį

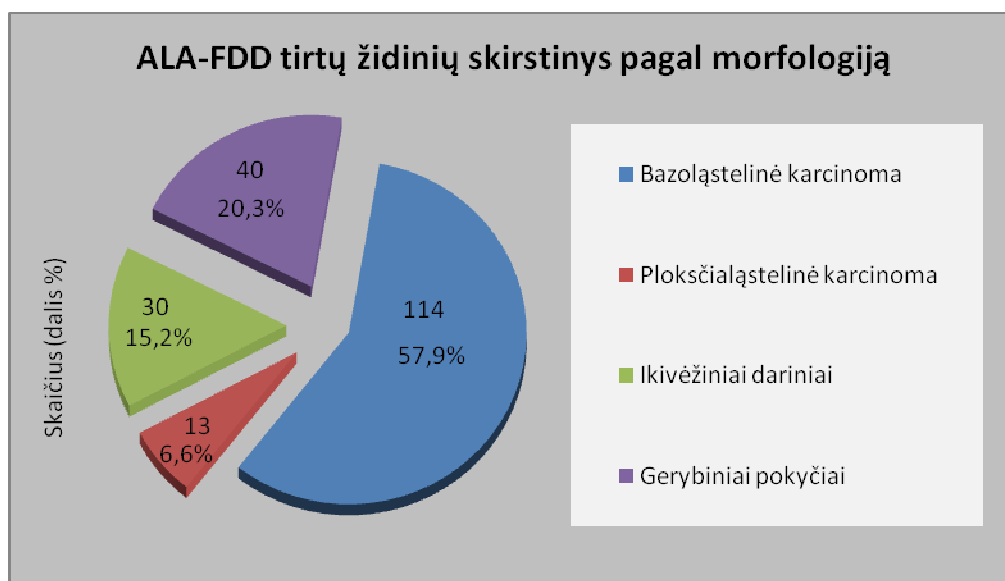
Tirtos populiacijos ir darinių charakteristikos

Naudojant fotopreparatą 5-aminolevulino rūgštį ištirti 70 pacientų 197 dariniai. Nustatyta, kad 70% (n = 49) tirtų pacientų turėjo 1-2 odos darinius, likusiems 30% pacientų diagnozuoti daugybiniai odos pažeidimai - daugiau nei 2 dariniai, o vienai pacientei ištirta net 16 odos pažeidimų.

2/3 tirtųjų darinių buvo išsidėstę galvos srityje, iš jų ypač pavojingose naviko plitimo ir gydymo rizikos atžvilgiu srityse: periorbitalinėje bei vokų ir ausų kaušeliuose po 8,6% (n = 17), kitose kūno srityse – 1/3 (34%) (9 pav.). Ištyrus visus 197 židinius paaiškėjo, kad 57,9% (n = 114) jų buvo bazoląstelinė karcinoma, 6,6% (n = 13) – plokščialąstelinė karcinoma, 15,2% (n = 30) – ikivėžiniai dariniai (dauguma atvejų (n = 23) aktininė keratozė, kiti – židiniai, kuriuose yra atipinių ląstelių, viena atipinė fibroksantoma), 20,3% (n = 40) – gerybiniai pokyčiai (randai, reaktyvūs (uždegiminiai) pokyčiai po destrukcijos chirurginiu lazeriu, žvynelinės židiniai, kiti dariniai, kurių morfologinio tyrimo atsakymas: piktybinių ląstelių nerasta) (10 pav.).



9 paveikslas. ALA-FDD tirtų odos darinių skirstinys pagal lokalizaciją



10 paveikslas. ALA-FDD tirtų odos darinių skirstinys pagal morfologiją

Ištyrę 197 odos darinius, nustatėme, kad piktybinių navikų audinys fluorescuoja ryškiai raudonai avietine spalva, kadangi PpIX fluorescencijos pikas – 635 nm (raudona spalva), matomos aiškos naviko ribos melsvai violetiniame sveikų audinių fone (11 pav.).

Ant darinio užteptą ALA tepalą laikėme 2-4 val. Nuvalę tepalą nuo darinio jį apšviesdavome šviesos šaltiniu, skleidžiančiu 7 skirtingo bangos ilgio šviesas ir vertinome ryškiausią fluorescenciją, nustatydami, kuris šviesos bangos ilgis ją sužadino. Fluorescencija buvo vertinama balais nuo 0 iki 4: 0 balų – fluorescencijos nėra, 1-2 balai – neintensyvi fluorescencija, 3-4 balai – švytėjimas intensyvus.

Nustatėme, kad yra skirtumas tepalą laikant 2 arba 4 val. Fluorescencijos intensyvumas nesiskiria, tačiau ribos labiau išryškėja tepalą laikant 2 val., po 4 val. ribos ne tokios ryškios, tai yra perėjimas nuo piktybinio audinio į sveiką nebūna toks kontrastingas.



a)



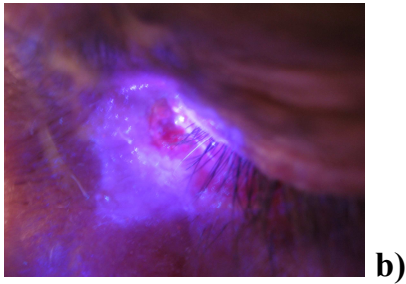
b)



c)

11 paveikslas. Plokščialąstelinės karcinomos FDD ausies kaušelio odoje: **a)** iki fotodinaminės diagnostikos; **b)** netrukus po ALA užtepimo; **c)** apšvietus 401 nm bangos ilgio šviesa, rausva fluorescencija išryškina naviko ribas

Iš ištirtų 114 bazoląstelių karcinomų 98 fluorescavo intensyviai (12 pav.), 11 švytėjo neintensyviai, 5 visai nefluorescavo. Iš 13 ištirtų plokščialąstelių odos vėžių visi fluorescavo, tik vienas iš jų švytėjo silpnai, visi kiti labai ryškiai.



12 paveikslas. Bazolastelinės karcinomos, esančios periorbitalinėje srityje, fluorescencinė diagnostika, padėjusi įvertinti plitimo kryptį ir ribas, prieš pradedant gydymą siekiant išsaugoti akį: **a)** prieš FDD procedūrą; **b)** rausva fluorescencija randuose po daugiapakopio gydymo FDD metu

Nustatyta, kad ikivėžiniai dariniai taip pat švyti: 56,7% ($n = 17$) intensyviai, 40% ($n = 12$) neintensyviai, tik viena aktininė keratozė nešvytėjo. Tirti gerybiniai dariniai visai nešvytėjo – 52,5% ($n = 21$) arba fluorescavo neintensyviai – 47,5% ($n = 19$).

Tyrimo metu įprastinės violetinės šviesos (skleidžiamos šviesos šaltinio) fone nustatytas intensyvus rausvas švytėjimas, kurio spalva varijavo nuo avietinio iki alyvinio atspalvio, priklausomai nuo tirto darinio – ar tai buvo piktybiniai, ar ikivėžiniai odos dariniai. Piktybiniai navikai fluorescavo ryškiai rausva spalva, ikivėžiniai dariniai – rausvai melsva (alyvinio atspalvio) spalva.

ALA sąlygotos fluorescencijos apibūdinimas pateikiamas 5 lentelėje.

5 lentelė. Fluorescencijos intensyvumo priklausomybė nuo darinių morfologijos

	Fluorescencija			Iš viso
	Intensyvi	Neintensyvi	Nėra	
Bazoląstelinė karcinoma	98	11	5	114
Plokščialąstelinė karcinoma	12	1	0	13
Ikivėžinis darinys	17	12	1	30
Gerybinis darinys	0	19	21	40
Iš viso	127	43	27	197

$p < 0,001$

p reikšmė skirta tikrinti hipotezei, kad tarp darinio morfologijos ir švytėjimo nėra priklausomybės. Kadangi p reikšmė maža, tai šią hipotezę atmetame – priklausomybė tarp darinio morfologijos ir švytėjimo yra. Įrodome, kad karcinomos švyti ryškiau.

ALA-FDD charakteristikos

Taikant šį FDD metodą naudotas septynių šviesos bangos ilgių apšvietimas. Todėl prasminga kelti tokius klausimus:

- 1) Kaip tiksliai veikia metodas (apšviečiant visais tiriamaisiais šviesos bangos ilgiais)?
- 2) Kuris šviesos bangos ilgis yra veiksmingiausias?

Siekiant atsakyti į pirmąjį klausimą apskaičiuoti skirtingos morfologijos darinių įprasti FDD metodo kokybę charakterizuojantys rodikliai: jautrumas, specifiškumas, teigiama prognozinė vertė (angl. *positive predictive value*) ir neigiama prognozinė vertė (angl. *negative predictive value*). Prisimenant, kad jautrumas – teigiamo testo tikimybė, kai liga iš tikrųjų yra, specifiškumas – neigiamo testo tikimybė, kai ligos tikrai nėra, teigiama prognozinė vertė – ligos

tikimybė, kai testas teigiamas, bei neigiama prognozinė vertė – ligos nebuvimo tikimybė, kai testas neigiamas (Silva IS., 1999).

Siekiant atsakyti į antrąją klausimą kiekvienos morfologijos darinių atžvilgiu apskaičiuotas jautrumas ir specifiškumas, tenkantis atskiro šviesos bangos ilgio apšvietimui. 6–14 lentelėse pateikiami gauti rezultatai, charakterizuojantys ALA-FDD.

Iš 6 lentelės matome, kad diagnozuojant skirtingos morfologijos darinius metodas yra gana tikslus (mažiausias jautrumas ikivėžinių darinių atveju – 70,0%; mažiausias specifiškumas bazolastelinio vėžio atveju – 81,9%).

Dažniausiai diagnozė buvo nustatoma naudojantis 4 tipo (401 nm šviesos bangos ilgio) apšvietimu. 2 ir 3 tipo (389 ir 392 nm) apšvietimams tenka labai maža ryškiausiai fluorescuojančių darinių dalis. 378 nm (1 tipo) šviesos bangos ilgis ALA-FDD nė vienu atveju nesužadino intensyviausios fluorescencijos.

6 lentelė. ALA-FDD charakteristikos (proc.)

Darinys	Bazoląstelinė karcinoma	Plokščialąstelinė karcinoma	Ikivėžinis darinys	Visos karcinomos
Jautrumas	89,5	92,3	70,0	92,9
Specifiškumas	81,9	97,3	90,4	85,7
Teigiama prognozinė vertė	87,2	70,6	56,8	88,1
Neigiama prognozinė vertė	85,0	99,4	94,4	85,7
κ (Kappa) koficientas	0,718	0,784	0,551	0,626

κ (Kappa) koficientas – statistinis rodmuo, parodantis patikimumą tarp “auksinio standarto” metodo ir tiriamojo metodo (šiuo darbe tarp histologinio tyrimo ir fotodinaminės diagnostikos). Jei κ koeficiento reikšmė daugiau nei 0,6 – tyrimo rezultatai statistiškai patikimi, mažiau nei 0,4 – statistiškai nepatikimi (Silva IS., 1999).

Nustatyta, kad ALA-FDD metodas bazoląstelinei karcinomai diagnozuoti labiausiai tinkamas, apšvietus 401 nm bangos ilgio šviesa, kuri sužadina intensyviausią fluorescenciją. Apšviečiant šio bangos ilgio šviesa FDD metodo jautrumas – 78,6%, specifiškumas – 39% (78% specifiškumas gaunamas 401 nm bangos ilgio šviesą naudojant kartu su 389 nm (25,6%) ir su 405 nm (13,4 %) bangos ilgio šviesa (7,8 lentelės).

7 lentelė. ALA-FDD metodo jautrumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant bazoląstelines karcinomas

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Jautrumas, %
389	2	0
401	4	78,6
405	5	1,8
401+389	4+2	4,5
401+392	4+3	0,9
401+405	4+5	11,6
401+389+405	4+2+5	1,8
401+389+392+405	4+2+3+5	0,9

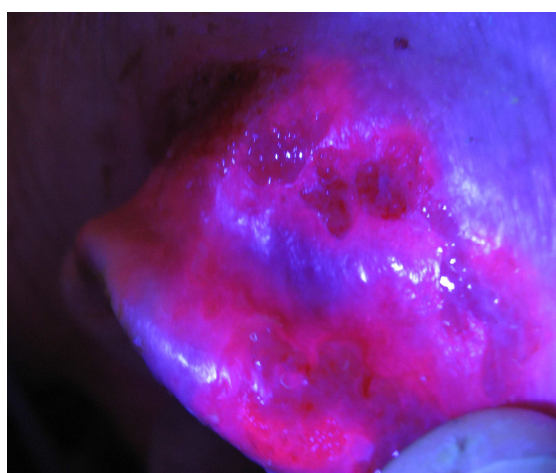
8 lentelė. Specifiškumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant bazoląstelines karcinomas

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Specifiškumas, %
389	2	9,8
401	4	39,0
405	5	9,8
401+389	4+2	25,6
401+392	4+3	0,0
401+405	4+5	13,4
401+389+405	4+2+5	1,2
401+389+392+405	4+2+3+5	1,2

Plokščialąstelinei karcinomai (13 pav.) diagnozuoti taip pat labiausiai tinkama 401 nm šviesa. Ją naudojant gautas jautrumas, bei specifiškumas atitinkamai 61,5% ir 60,9%. Taip pat labai veiksminga 401 nm šviesą derinti su 389 nm ir 405 nm šviesa (9,10 lent.).



a)



b)

13 paveikslas. a) Plokščialąstelinė karcinoma ausies kaušelio odoje; **b)** fluorescencija po ALA aplikacijos apšvietus 401 nm bangos ilgio šviesos šaltiniu

9 lentelė. ALA-FDD jautrumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, klasifikuojant plokščialąstelines karcinomas

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	0,0
401	4	61,5
405	5	0,0
401+389	4+2	15,4
401+392	4+3	0,0
401+405	4+5	15,4
401+389+405	4+2+5	7,7
401+389+392+405	4+2+3+5	0,0

10 lentelė. Specifiškumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, klasifikuojant plokščialąstelines karcinomas

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	5,4
401	4	60,9
405	5	5,4
401+389	4+2	13,6
401+392	4+3	0,5
401+405	4+5	12,0
401+389+405	4+2+5	1,1
401+389+392+405	4+2+3+5	1,1

Diagnozuojant ikivėžinius darinius efektyviausia FDD metu juos apšviesti 401 nm bangos ilgio šviesa bei 401 nm ir 389 nm bangos ilgio šviesų deriniu. Ištyrę 30 darinių nustatėme, kad naudojant 401 nm bangos ilgio šviesą specifiškumas – 69,7 %, o jautrumas – 17,2 % (naudojant kartu 401 nm ir 389 nm bangos ilgio šviesą, jautrumas – 48,3 %, o jų suma – 65,5 %) (11,12 lent.).

11 lentelė. ALA-FDD metodo jautrumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant ikivėžinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	13,8
401	4	17,2
405	5	13,8
401+389	4+2	48,3
401+392	4+3	0,0
401+405	4+5	6,9
401+389+405	4+2+5	0,0
401+389+392+405	4+2+3+5	0,0

12 lentelė. Specifiškumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant ikivėžinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	2,4
401	4	69,7
405	5	3,6
401+389	4+2	7,3
401+392	4+3	0,6
401+405	4+5	13,3
401+389+405	4+2+5	1,8
401+389+392+405	4+2+3+5	1,2

Aplikacinės ALA fotodinaminės diagnostikos metodu nustatyta ir gerybinių darinių fluorescencija, dažniausiai apšvietus 401 nm šviesa. Šiuo atveju jautrumas ir specifiškumas buvo 47,5 % ir 64,3 % (13,14 lent.). Reikia prisiminti, kad dauguma gerybinių darinių visiškai nešvyti, apšvietus bet kurio bangos ilgio šviesa. Iš 40 ištirtų darinių mažiau nei pusė švytėjo, ir visi iš jų tik labai neintensyviai. Ši fluorescencija dauguma atvejų buvo sužadinta 401 nm bangos ilgio šviesa.

13 lentelė. Jautrumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, klasifikuojant gerybinius darinius

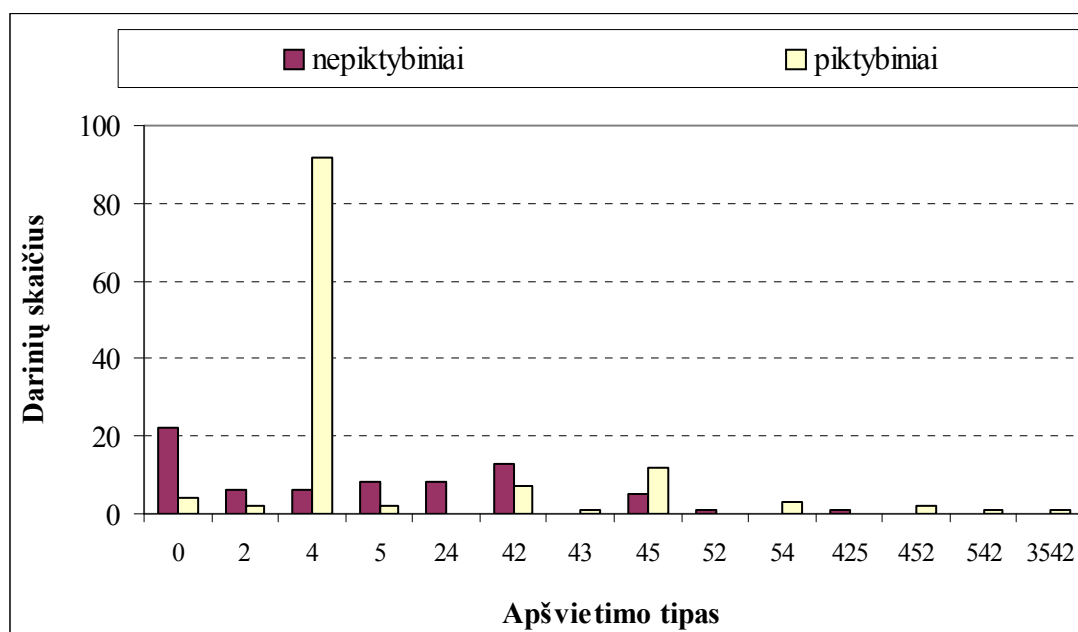
Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	10,0
401	4	47,5
405	5	10,0
401+389	4+2	12,5
401+392	4+3	0,0
401+405	4+5	17,5
401+389+405	4+2+5	0,0
401+389+392+405	4+2+3+5	2,5

14 lentelė. ALA-FDD metodo specifiškumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, klasifikuojant gerybinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	3,8
401	4	64,3
405	5	3,8
401+389	4+2	14,0
401+392	4+3	0,6
401+405	4+5	10,8
401+389+405	4+2+5	1,9
401+389+392+405	4+2+3+5	0,6

Vykdam tyrimą taip pat pastebėta, kad apšvietus giliai įaugančius odos piktybinius audinius 426 nm šviesa, matomas žalsvai samaninis švytėjimas. Taip švytėjo 6 dariniai. Tai nėra statistiškai patikimas rezultatas, nes mažas fluorescavusių darinių skaičius. Reikalingi tolesni šios srities tyrimai.

Taigi iš visų naudotų 7 šviesos šaltinio skleidžiamų šviesos bangos ilgių, tinkamiausias FDD 401 nm bangos ilgis (14 pav.). Šio ilgio šviesos banga sukėlė intensyviausią švytėjimą, leidžiantį tiksliausiai atpažinti navikinius audinius.



14 paveikslas. Tirtų piktybinių ir nepiktybinių darinių pasiskirstymas pagal tipą apšvietimo, sukėlusį intensyviausią ir kontrastingiausią fluorescenciją, sąlygotą ALA

Taip pat, bet kiek mažiau tinkami 389 nm, 405 nm šviesos bangos ilgiai ir aukščiau aprašyta 426 nm bangos ilgio šviesa. Nustatyta, kad 378 nm, 392 nm ir 408 nm bangos ilgio šviesos nėra tinkamos ALA aplikacinei FDD atlikti. Išanalizavus gautus rezultatus, išsiaiškinta, kad ryškesnė fluorescencija būna vienu metu apšvietus darinį viena tinkama šviesa. Naudojant visas 7 šviesas vienu metu fluorescencija būna, tačiau ne tokia intensyvi ir mažiau informatyvi kaip vienos, tinkamiausio bangos ilgio šviesos sužadintas švytėjimas.

Apibendrinant šiuos su šviesos bangos ilgiu susijusius duomenis, gauti statistiškai patikimi rezultatai, kad aplikacinei ALA-FDD labiausiai tinkamas šviesos bangos ilgis yra 401 nm, o norint atskirti piktybinį audinį nuo ikivėžinio bei gerybinio tinkamiausia 401 nm bangos ilgio šviesą derinti su 389 nm bangos ilgio šviesa, tuomet tiksliau atskiriamas piktybinis audinys nuo gerybinio, nes 389 nm bangos ilgio šviesa sužadina ryškesnę nepiktybinių navikų fluorescenciją.

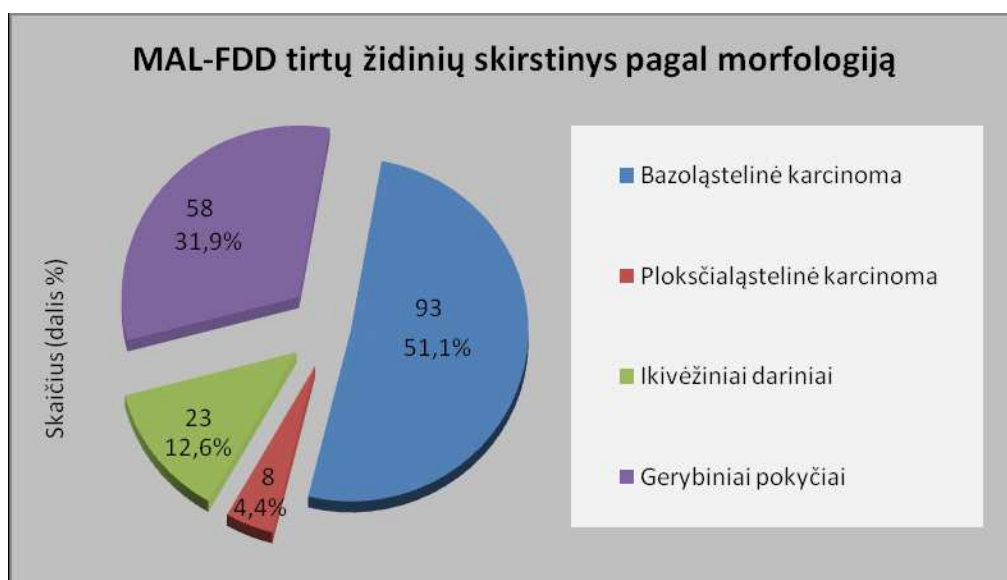
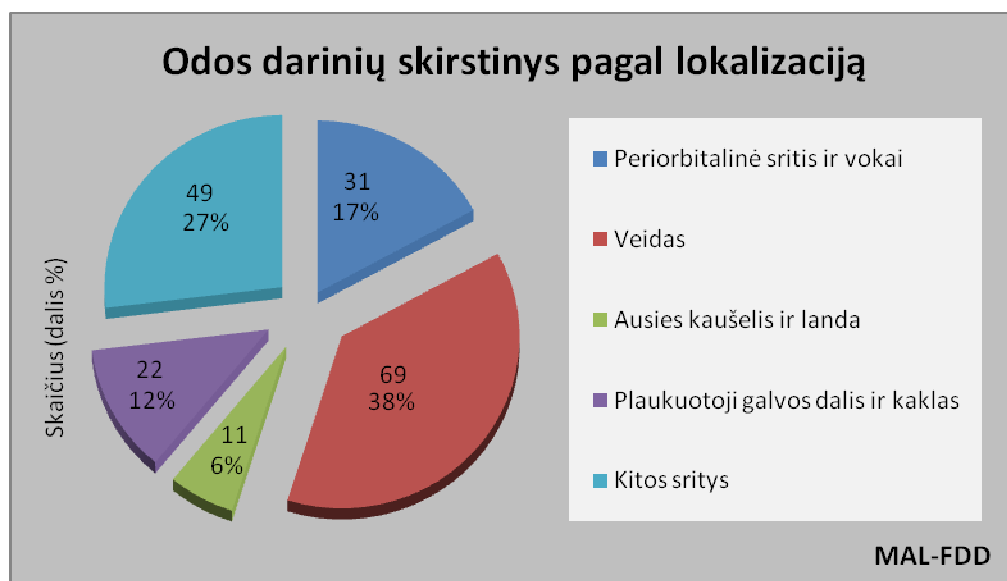
Nustatėme, kad 5-aminolevulino rūgštis – tinkamas fotopreparatas fotodinaminei epitelinių odos piktybinių navikų diagnostikai atlikti. Tinkamiausia 20% ALA tepalo užtepti ant darinio ir laikyti 2 val. Jį nuvalius ir apšvietus 401 nm bangos ilgio šviesa, galima nustatyti tikslias ribas piktybinio proceso apimtų audinių, kurie fluorescuoja ryškiai rausva šviesa, o sveiki audiniai nešvyti ir matomi apšviesti violetine šviesa. Nustatyta, kad tikslinant ikivėžinių darinių ribas bei norint atskirti gerybinius odos pokyčius nuo piktybinių reikalinga 401 nm šviesos šaltinio bangą kaitalioti su 389 nm ilgio banga ir stebėti išryškėjančius ikivėžinių darinių kontūrus.

5.3. Odos navikų fotodinaminė diagnostika naudojant metilo aminolevulinatą

Tirtos populiacijos ir darinių charakteristikos

Naudojant fotopreparatą metilo aminolevulinatą (5-aminolevulino rūgšties metilintą esterį) ištirti 66 pacientų 182 dariniai. Nustatyta, kad 54 tirtieji pacientai turėjo 1-2 odos darinius, kitiems diagnozuoti daugybiniai odos pažeidimai – daugiau nei 2 dariniai.

73% (n = 133) tirtųjų darinių buvo galvos odoje, iš jų ypač pavojingose srityse: periorbitalinėje bei vokų (17% (n = 31) ir ausų kaušeliuose (6% (n = 11). Likusieji buvo ne tokiose pavojingose kūno srityse (27% (n = 49). Ištyrus šiuo metodu 182 židinius paaiškėjo, kad 51,1% (n = 93) iš jų buvo bazoląstelinis vėžys, 4,4% (n = 8) – plokščialąstelinė karcinoma, 12,6% (n = 23) – ikivėžiniai dariniai (aktininė keratozė, atipiniai židiniai (epitelio proliferacija), karcinoma *in situ*, Bovenio liga), 31,9% (n = 58) – gerybiniai pokyčiai (randai, reaktyvūs pokyčiai po destruktijos chirurginiu lazeriu, sėborėjinė keratozė, aktyvaus uždegimo elementai, kiti dariniai, kurių morfologinio tyrimo atsakymas: piktybinių ląstelių nerasta) (15 pav.).



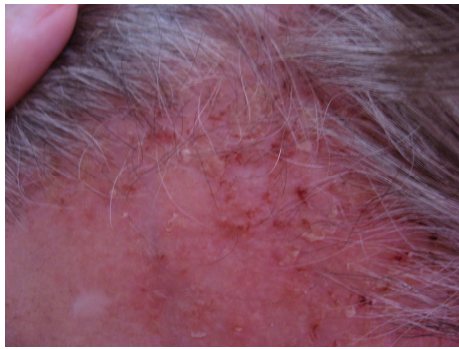
15 paveikslas. MAL-FDD tirtų odos navikų skirstinys, atsižvelgiant į lokalizaciją ir morfologiją.

Atlikę 182 odos gerybinių ir piktybinių darinių aplikacinę, naudojant MAL, fluorescencinę diagnostiką, nustatėme, kad piktybinių navikų audinys fluorescuoja ryškiai raudonai avietine spalva ir švytintis plotas melsvai violetiniame sveikų audinių fone išsiskiria aiškiomis ribomis. Įvertinta, kad piktybiniai dariniai švyti ryškesniu avietiniu atspalviu negu gerybiniai ir ikivėžiniai. Gerybiniai dariniai švyti mažiau intensyviai ($n = 11$), jų švytėjimas kitokio raudonos spalvos atspalvio, tai yra labiau alyvinio ir jis mažiau kontrastingas, palyginti su sveikų audinių melsvu fonu.

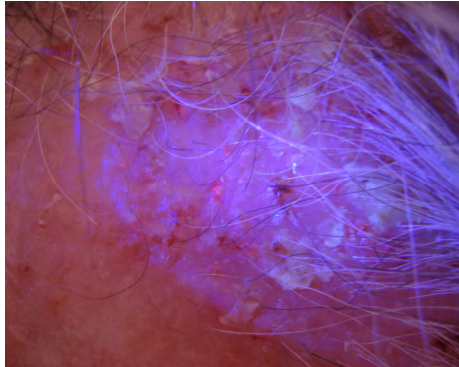
MAL kremą, užteptą ant darinio, laikėme 3 val. Jį nuvalę, įtariamą odos darinį apšvietėme šviesos šaltiniu, skleidžiančiu septynių skirtingų bangos ilgių violetinę šviesą, ir vertinome ryškiausią fluorescenciją, nustatėme, kuri banga iš septynių ją sukėlė. Fluorescencija buvo vertinama balais: nuo 0 iki 4, 0 – fluorescencijos nėra, 1-2 – neintensyvi fluorescencija, 3-4 – intensyvus švytėjimas.

Iš ištirtų 93 bazoląstelių karcinomų 75 fluorescavo intensyviai, 17 švytėjo nežymiai, 1 visai ne fluorescavo. 1 iš tirtų 8 plokščialąstelių vėžių ne fluorescavo, kiti 7 (87,5%) švytėjo intensyviai, iš jų net šešių fluorescencijos intensyvumas įvertintas 4 balais, vieno – 3 balais. Konstatuotas ypač intensyvus plokščialąstelių karcinomų švytėjimas, leidžiantis matyti labai aiškias ribas tarp sveiko ir pažeisto audinio.

Iš tirtų ikivėžinių darinių 65,2% ($n = 15$) švytėjo neintensyviai ir tik 7 (30,4%) intensyviau (3 darinių fluorescencijos intensyvumas įvertintas 3 balais; 4 darinių – 4 balais), 1 aktininė keratozė smilkinio-skruosto srityje ne fluorescavo apšvietus visų naudotų bangos ilgių šviesa kartu ir kiekviena atskirai. Ištyrus daugybinius aktininės keratozės židinius saulės pažeistose odos srityse, nustatyta, kad jie fluorescuoja rausvai (melsvu atspalviu) FDD metu, kai aplinkinė sveika oda aplink šiuos židinius nešvytėjo visiškai. Remiantis fluorescencinės diagnostikos ir morfologinio tyrimo duomenimis, apskaičiuota, kad švytėjo 19% ($n = 11$) gerybinių darinių. Tai tirti 2 Darier ligos židiniai, *herpes zoster* bėrimas ir kai kurios paviršinės žaizdos ar opos, kurių labai intensyvi paviršinė kapiliarinė kraujotaka. Darier ligos bėrimai fluorescavo intensyviau nei kiti gerybiniai dariniai, bet, kitaip negu piktybiniai odos pažeidimai, kur fluorescencuoja visas židiny, Darier ligos pažeisto ploto švytėjimas buvo smulkių taškelių, kurių ribos neaiškios, pavidalo (16 pav.).



a)



b)

16 paveikslas. Darier ligos kaktos srityje fluorescencinė diagnostika: **a)** iki FDD; **b)** FD metu: specifiniai daugybiniai raudonai fluorescuojantys labai smulkūs taškai, kurių ribos neaiškios

Intensyviai švytėjo tik vienas iš tirtų gerybinių darinių, kiti 10 neintensyviai, o dauguma, t.y. 81% ($n = 47$) iš 58 tirtųjų gerybinių darinių, nefluorescavo - tai apgamai, papilomos, seborėjinės keratozės ir randai (15 lent.).

15 lentelė. MAL sąlygotos fluorescencijos intensyvumo priklausomybė nuo darinių morfologijos

	Fluorescencija			Iš viso
	Intensyvi	Nežymi	Nėra	
Bazoląstelinė karcinoma	75	17	1	93
Plokščialąstelinė karcinoma	7	0	1	8
Iktivėžinis darinys	7	15	1	23
Gerybinis darinys	1	10	47	58
Iš viso	90	42	50	182

$p < 0,001$

Apskaičiuota, kad iš visų 182 ištirtų darinių intensyviai švytėjo 90 (didžiausią dalį sudarė: 87,5% (n=7) visų ištirtų šiuo metodu plokščialąstelių karcinomų bei 80,7% (n=75) bazoląstelių karcinomų), 50 židinių nešvytėjo, 94% (n = 47) jų sudarė gerybiniai odos pažeidimai.

Taikant MAL-FDD metodą apšvietimui naudoti kelių bangos ilgių šviesa, kaip ir ALA-FDD atveju. Todėl prasminga kelti tokius pat klausimus:

1) Kaip gerai veikia metodas (naudojant visų bangos ilgių šviesą)?

Siekiant atsakyti į šį klausimą bazoląstelių, plokščialąstelių karcinomų bei ikivėžinių darinių atveju skaičiuoti įprastiniai testo kokybę charakterizuojantys rodikliai: jautrumas, specifiskumas, teigiama prognozė ir neigiama prognozė. Visos charakteristikos pateikiamos 16 lentelėje. Iš rezultatų lentelėje matome, kad klasifikuojant skirtingos morfologijos darinius MAL-FDD metodas tikslus (mažiausias jautrumas plokščialąstelinės karcinomos atveju – 87,0%; mažiausias specifiskumas bazoląstelinio vėžio atveju – 91,0%).

MAL-FDD metodo charakteristikos

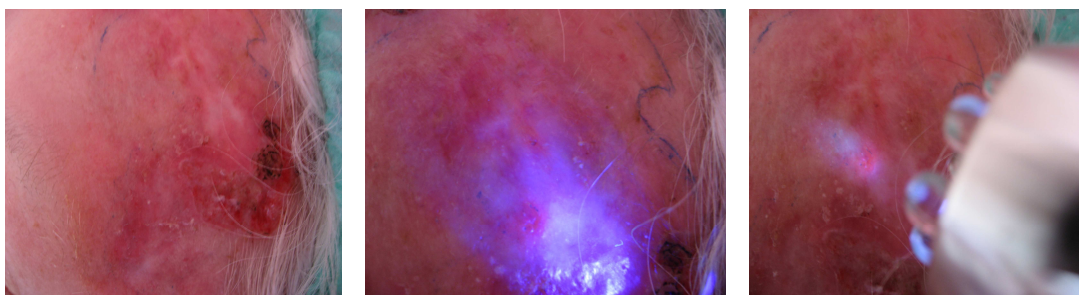
16 lentelė. MAL-FDD charakteristikos (proc.)

Darinys	Bazoląstelinė karcinoma	Plokščialąstelinė karcinoma	Ikivėžinis	Visos karcinomos
Jautrumas	95,7	87,5	87,0	95,1%
Specifiškumas	91,0	97,1	95,0	84,0%
Teigiama prognozinė vertė	91,8	58,3	71,4	88,1%
Neigiama prognozinė vertė	95,3	99,4	98,1	93,2%
κ (Kappa) koficientas	0,868	0,683	0,75	0,798

2) Kuris šviesos bangos ilgis tinkamiausias naudoti atliekant MAL-FDD?

Nustatyta, kad tinkamiausia diagnozei nustatyti MAL-FDD metodu yra 401 nm ar 405 nm bangos ilgio šviesa (4 ar 5 tipo apšvietimas). 389 nm ir 329 nm bangos ilgio šviesa (2 ir 3 tipo apšvietimas) leidžia nustatyti labai mažą dalį teisingų diagnozių.

Nustatėme, kad bazoląstelinei karcinomai diagnozuoti tinkamiausia šviesa, kurios bangos ilgis 401 nm (17 pav.), jai tenka 65,7% jautrumo ir 68,5% specifiškumo, o derinant 401 nm bangos ilgio šviesą su 405 nm ar 389 nm, ar 392 nm bangos ilgių šviesa jautrumas buvo – 85,7%, o specifiškumas – 82,1%. Po 401 nm bangos ilgio šviesos pagal veiksmingumą eina 405 nm bangos ilgio šviesa, kurios jautrumas – 11,4%, specifiškumas – 13,7%, o derinant ją su 401 nm bangos ilgio šviesa, jautrumas – 27,1%, specifiškumas – 23,5% (17, 18 lent.).



17 paveikslas. Bazoląstelinės karcinomos kaktos odoje fluorescencija, apšviečiant skirtingų (401 ir 389 nm) bangos ilgių šviesa

17 lentelė. MAL-FDD jautrumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant bazoląstelinį vėžį

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	0,0
392	3	2,9
401	4	65,7
405	5	11,4
401+405	4+5	15,7
401+389	4+2	1,4
401+392	4+3	2,9

18 lentelė. Specifiškumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant bazoląstelinį vėžį

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	2,7
392	3	1,4
401	4	68,5
405	5	13,7
401+405	4+5	9,6
401+389	4+2	4,1
401+392	4+3	0,0

Plokščialąstelinės karcinomos atžvilgiu gauti rezultatai taip pat labai panašūs į gautus bazoląstelinės karcinomos atžvilgiu – 401 nm bangos ilgio šviesa akivaizdžiai veiksmingiausia PLK fluorescencinėje diagnostikoje (19,20 lent.).

19 lentelė. MAL-FDD jautrumas, tenkantis atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant plokščialąstelines karcinomas

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	0,0
392	3	2,9
401	4	65,7
405	5	11,4
401+405	4+5	15,7
401+389	4+2	1,4
401+392	4+3	2,9

20 lentelė. Specifiškumo dalis, tenkanti atskiro tipo apšvietimui, diagnozuojant plokščialąstelines karcinomas

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	2,7
392	3	1,4
401	4	68,5
405	5	13,7
401+405	4+5	9,6
401+389	4+2	4,1
401+392	4+3	0,0

Vertinant ikivėžinių darinių MAL-FDD metodo jautrumą, nustatyti veiksmingiausi šviesos bangos ilgiai: 401, 405 ir 389 nm. Apskaičiuotas jų jautrumas procentais, atitinkamai 50%, 20% ir 10%. 401 nm bangos ilgio šviesą derinant su 389 nm bangos ilgio šviesa jautrumas buvo 15%. Didžiausias specifiškumas nustatytas apšviečiant ikivėžinius darinius 405 nm bangos ilgio šviesa – 69,4%. Tad diagnozuojant ikivėžinius odos darinius aplikacinės MAL-FDD metodu tinkamiausias šaltinis, skleidžiantis 401 nm ir 389 nm bangos ilgių šviesą. 389 nm bangos ilgio šviesa, efektyvi ikivėžinių darinių diagnostikoje, ji sąlygoja didelį, būdingą tik šios morfologijos darinių diagnostikai jautrumą. (21,22 lent.).

21 lentelė. Jautrumo dalis, tenkanti atskiro tipo apšvietimui, vertinant ikivėžinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	10,0
392	3	0,0
401	4	50,0
405	5	20,0
401+405	4+5	5,0
401+389	4+2	15,0
401+392	4+3	0,0

22 lentelė. Specifiškumo dalis, tenkanti atskiro tipo apšvietimui, vertinant ikivėžinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	0,0
392	3	2,4
401	4	69,4
405	5	11,3
401+405	4+5	14,5
401+389	4+2	0,8
401+392	4+3	1,6

Ištyrus 58 gerybinius darinius, nustatytas tik 11-kos jų fluorescavimas ir tik vieno intensyvus (3 balų iš 4 galimų), kiti gerybiniai židiniai visiškai nešvytėjo. Įvertinus šiuos rezultatus, išsiaiškinta, kad švytinčių gerybinių darinių fluorescenciją dažniausiai sužadino šviesa, kurios bangos ilgis 401 nm (23, 24 lent.).

23 lentelė. Jautrumo dalis, tenkanti atskiro tipo apšvietimui, klasifikuojant gerybinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	2,0
392	3	3,0
401	4	64,4
405	5	12,9
401+405	4+5	11,9
401+389	4+2	4,0
401+392	4+3	2,0

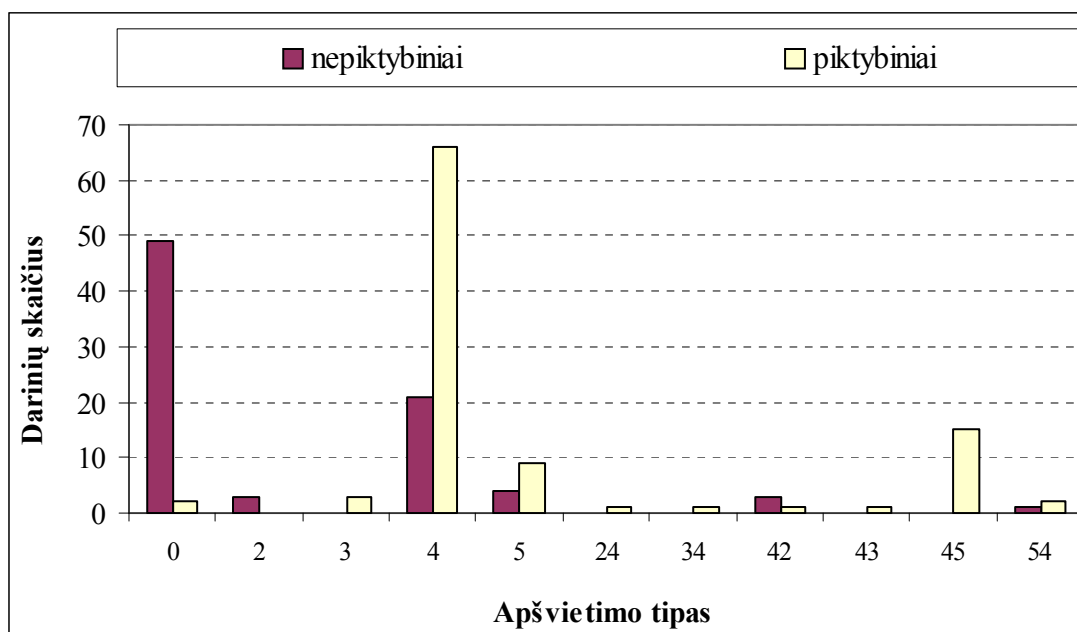
24 lentelė. Specifiškumo dalis, tenkanti atskiro tipo apšvietimui, klasifikuojant gerybinius darinius

Šviesos bangos ilgis, nm	Apšvietimo tipas	Dalis, %
389	2	0,0
392	3	0,0
401	4	71,8
405	5	12,8
401+405	4+5	15,4
401+389	4+2	0,0
401+392	4+3	0,0

*Apšvietę 2 pacientų darinius 426 nm ilgio banga pasireiškė žalsvai samaninis švytėjimas. Šie dariniai buvo: 1) prie ausies įėjimo į landą, plito į ausies landos proksimalinę trečdalį ir 2) kaktoje. Jų histopatologinio tyrimo atsakymai buvo: pirmojo – bazolastelinė karcinoma ir antrojo – vidutinės diferenciacijos plokščialastelinė ragėjanti karcinoma, plitimas odoje ir minkštuosiuose audiniuose, intravaskulinė ir perineurinė invazija. Kliniškai šie dariniai buvo įtariami kaip invaziškai augantys į gilesnius sluoksnius, tą patvirtino ir histopatologinio tyrimo atsakymas. Taip pat švytėjo ir giliau išplitę 6 odos piktybiniai dariniai ALA-FDD metu apšvietus juos 426 nm bangos ilgio šviesa (p.55).

* - ypač įdomūs tyrimo radiniai

Taigi iš visų naudotų 7 šviesos šaltinio bangų veiksmingiausia 401 nm bangos ilgio šviesa (18 pav.). Ji įgalino tiksliai atpažinti navikinius audinius.



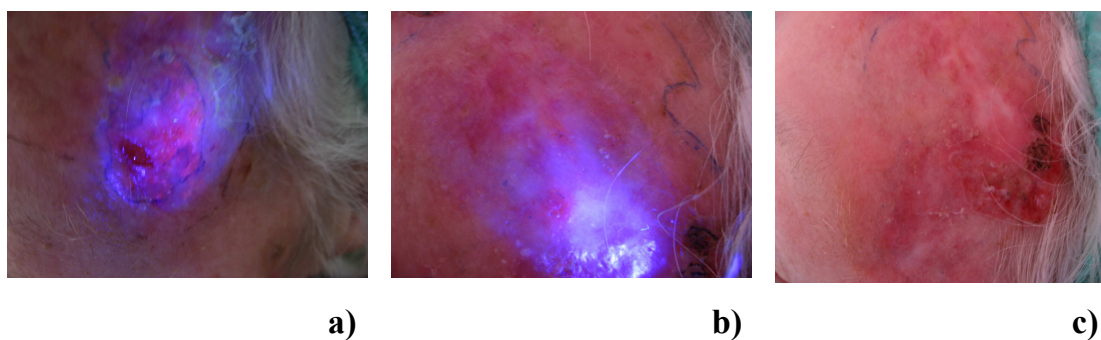
18 paveikslas. Tirtų piktybinių ir nepiktybinių darinių pasiskirstymas pagal tipą apšvietimo, sukėlusį intensyviausią ir kontrastingiausią fluorescenciją, sąlygotą MAL

Kiek mažiau tinkama 389 nm, 405 nm bangos ilgio šviesa ir aukščiau aprašyta 426 nm bangos ilgio šviesa. Nustatyta, kad 378 nm ir 408 nm bangos ilgio šviesa nėra efektyvi aplikacinei, naudojant MAL, FDD atlikti, o 392 nm bangos ilgio šviesa labai menkai efektyvi (0-3,0%).

Gauti rezultatai rodo, kad MAL yra tinkamas fotopreparatas epiteliniams odos piktybiniais dariniais diagnozuoti naudojant šviesos šaltinį, skleidžiantį šviesą, kurios bangos ilgis 401 nm. Norint piktybinį audinį atskirti nuo ikivėžinio, 401 nm bangos ilgio šviesą reikia kaitalioti su 389 nm bangos ilgio šviesa.

5.4. Odos navikų fotodinaminės diagnostikos naudojant 5-aminolevulino rūgštį ir metilo aminolevulinatą palyginimas

Fluorescencija, sąlygota ALA ir MAL, nedaug tesiskyrė. Galima pažymėti tik labai nežymų švytėjimo skirtumą, kurį pastebėjome 30% atveju. Ribas tarp sveiko ir pažeisto audinio buvo galima šiek tiek tiksliau nustatyti remiantis metilo aminolevulinatu sąlygota fluorescencija, o ALA sąlygotas švytėjimas neturėjo tokių aiškių ribų (jos, palyginti su MAL sąlygotos fluorescencijos, atrodo “išsiliejusios” (19 pav.). Tačiau tai labai menki skirtumai, kurie klinikoje gali būti pastebimi tik tuomet, kai į šį požymį specialiai atkreipiamas dėmesys.



19 paveikslas. a) Bazolastelinės karcinomos švytėjimas po metilo aminolevulinato (MAL) aplikacijos; **b)** fluorescencija po 5-aminolevulino rūgšties (ALA) aplikacijos, mažiau ryškios ribos tarp piktybinio audinio ir sveikos odos; **c)** bazolastelinė karcinoma kaktos-smilkinio srityje

Išsiaiškinta, kad užtekdamo kelis kartus mažesnio kiekio MAL nei ALA sąlygoti tokio pat ploto piktybinio židinio tokio pat intensyvumo fluorescencija, tai yra pakakdavo ploniau užtepti MAL kremo, palyginti su ALA.

Lygindami šių metodų charakteristikas nustatėme, kad bazoląstelių karcinomų atžvilgiu MAL-FDD metodas už ALA-FDD metodą jautresnis 6,2% ir specifiškesnis 9,1%. Fluorescencinės diagnostikos metodas plokščialąsteliniam vėžiui nustatyti 4,8% jautresnis ir labai nežymiai – 0,2%

specifiškesnis naudojant 5-aminolevulininę rūgštį. MAL-FDD metodas taip pat ir jautresnis, ir specifiškesnis negu ALA-FDD metodas ikivėžiniams dariniams nustatyti, atitinkamai 19,3% ir 4,0%.

Įvertinus fotodinaminę diagnostiką apibūdinančius parametrus diagnozuojant epitelinius piktybinius odos pažeidimus, nustatyta, kad ALA-FDD yra 1,7% specifiškesnis metodas už MAL-FDD, o MAL-FDD 2,2% jautresnis už ALA-FDD vizualizacijos metodas (25 lent.).

25 lentelė. FDD metodo charakteristikos

Darinys	Bazoląstelinė karcinoma		Plokščialąstelinė karcinoma		Ikvėžinis pažeidimas		Visos karcinomos	
	ALA	MAL	ALA	MAL	ALA	MAL	ALA	MAL
Fotopreparatai								
Jautrumas	89,5	95,7	92,3	87,5	70,0	87,0	92,9	95,1
Specifiškumas	81,9	91,0	97,3	97,1	90,4	95,0	85,7	84,0
Teigiama prognozinė vertė	87,2	90,8	70,6	58,3	56,8	71,4	88,1	88,1
Neigiama prognozinė vertė	85,0	95,3	99,4	99,4	94,4	98,1	85,7	93,2
κ (Kappa) koeficientas	0,718	0,868	0,784	0,683	0,551	0,75	0,626	0,798

5.5. Odos navikų fotodinaminės diagnostikos metodo ypatumai

Plokščialąstelinio vėžio ir karcinomos *in situ* židinių švytėjimas ryškiai avietine spalva intensyvesnis nei kitų tirtų fluorescuojančių odos židinių. Du pacientai, kuriems nustatyta ši patologija, buvo imunodeficitinės būklės dėl gretutinių ligų ir tai galbūt sąlygojo intensyvesnį švytėjimą.

Bazoląstelinės karcinomos – dažniausi odos navikai, diagnozuoti šiuo metodu. Iš viso ištyrėme 207 bazoląstelines karcinomas, iš jų – 17 darinių buvo diagnozuoti tik pagal fluorescenciją. Tirtose srityse nebuvo matoma pažeidimų, būdingų klinikiniam bazoląstelinės karcinomos vaizdai. Atlikus FDD minėti židiniai buvo patvirtinti histologiniu tyrimu kaip bazoląstelinė karcinoma. FDD metodu nustatėme tikslias išplitimo ribas prieš gydymą (patvirtinta morfologiniais tyrimais), tai būtina siekiant gydymo radikalumo. Taip pat 1 židinį iš 5 karcinomų *in situ* aptikome tik pasitelkdami FDD metodu.

Svarbu pažymėti, kad tyrimų metu nustatyta piktybinių odos navikų fluorescencija visada turėjo labai aiškias ribas (švytintį darinį buvo galima išskirti milimetro dalių tikslumu). Įdomu, kad skirtingo histologinio tipo dariniai skleidė kiek skirtingo atspalvio fluorescenciją. Įprastinės violetinės šviesos (skleidžiamos šviesos šaltinio) fone buvo matomas matomas švytėjimas, kurio spalva varijavo nuo avietinio iki alyvinio atspalvio priklausomai nuo tirto darinio – ar tai buvo piktybiniai, ar ikivėžiniai odos dariniai.

Aktininė keratozė – odos ikivėžinė liga – 37 atvejais fluorescavo ir buvo patvirtinta morfologiškai. Ši fluorescencija turėjo labiau alyvinį nei avietinį (būdingą piktybiniams navikams) atspalvį, vienodai sąlygotą ir 5-aminolevulino rūgšties, ir MAL.

“Reaktyvūs pokyčiai” – 45 morfologiniai atsakymai, gauti tiriant medžiagą iš kliniškai įtartinų židinių. Iš jų tik 18 fluorescavo, ir itin neintensyviai, raudonos spalvos fluorescencija taip pat turėjo labiau alyvinį nei avietinį atspalvį. Tai uždegimo židiniai be atipinių ląstelių – gerybiniai odos pokyčiai.

Fotodinaminės diagnostikos metu pacientai nesiskundė skausmu, niežėjimu, deginimo jausmu ar kitais subjektyviais simptomais. Tik vienu atveju užregistravome nepageidaujamą poveikį - tai yra neintensyvų skausmą apšvietus medialinį akies kampą violetine šviesa ir vertinat ALA sąlygotą fluorescenciją. Ši sritis buvo labai deformuota randų po buvusių daugkartinių gydymų. Daugiau nepageidaujamų poveikių nepasireiškė. Tai rodo, kad odos vėžiu sergantys pacientai gerai toleruoja FDD metodo taikymą.

Fotodinaminę diagnostiką naudojome prieš aplikacinę fotodinaminę terapiją, jos metu bei tuoj po jos. Ši diagnostika padėjo įvertinti FDT radikalumą.

Bendrieji odos piktybinių epitelinių navikų fotodinaminės diagnostikos (naudojant fotopreparatus ALA ir MAL) kokybę charakterizuojančių rodiklių rezultatai: jautrumas, specifiškumas, teigiama prognozinė vertė, neigiama prognozinė vertė, pateikiami 26 lentelėje.

26 lentelė. Odos piktybinių epitelinių navikų FDD kokybę charakterizuojantys rodikliai

Jautrumas	Specifiškumas	Teigiama prognozinė vertė	Neigiama prognozinė vertė
94,3%	81,5%	87,7%	90,8%

Odos darinių švytėjimo skirstinys pagal fluorescencijos intensyvumą, sukeltą skirtingų bangos ilgių šviesos, pateikiamas 27 lentelėje. Ištyrus 379 navikus, nustatyta, kad intensyviausiai FDD metu švyti plokščialąstelinė karcinoma (++++), apšviesta 401 nm bangos ilgio šviesa. Ši šviesa taip pat sužadina labai intensyvią (+++) bazoląstelinės karcinomos fluorescenciją. Smailiagalės karpos (*Condyloma acuminata*) ryškiau švytėjo (+++) apšvietus šviesa, kurios bangos ilgis 389 nm. Aktininių keratozių fluorescencija buvo vienodai neintensyvi (++) apšvietus 389 nm bei 401 nm bangos ilgio šviesa. Fotodinaminės diagnostikos metu tirtos seborėjinės keratozės nešvytėjo.

27 lentelė. Židinio pobūdžio ir fluorescencijos priklausomybė

	Fluorescencija						
Šviesos bangos ilgis, nm	378	389	392	401	405	408	426
Morfologija							
Bazolastelinė karcinoma (BLK)	-	++	+	+++	++	+	-
Plokščialastelinė karcinoma (PLK)	-	++	+	+++ +	++	+	-
Smailiagalė karpa	-	+++	-	++	+	-	-
Aktininė keratozė (AK)	-	++	-	++	+	-	-
Seborėjinė keratozė	-	-	-	-	-	-	-

Nustatėme, kad navikinis audinys fluorescuoja ryškiai raudonai avietine spalva, jo ribos melsvai violetiniame sveikų audinių fone aiškios. Kadangi PpIX fluorescencijos pikas – raudona spalva (635 nm), tai leido tiksliai atpažinti navikinius audinius.

Švytėjimo skirtumų tarp skirtingų lokalizacijų darinių nenustatėme, konstatuotas vienodo intensyvumo piktybinių darinių švytėjimas tiek veide, tiek kitose kūno srityse.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

Nemelanominių odos piktybinių ligų ir Lietuvoje, ir visame pasaulyje sparčiai daugėja. Jų ankstyvoji diagnostika ir gydymas tampa viena didžiausių onkodermatologijos problemų. Šie odos pažeidimai įtariamai remiantis klinikiniais ir apčiuopos duomenimis. Įtarus navikinį darinį, atliekama biopsija ir biopatas ištiriamas histologiškai. Kai biopsija negalima, imamos nuograndos iširti citologiškai. Tačiau dažnai būna labai sunku įvertinti odos pažeidimus, kurie vystosi daugybinių saulės pažeidimų srityse ar randuose po buvusių gydymų ir nustatyti tiksliai jau diagnozuoto pažeidimo ribas. Iš kur tokiu atveju imti biopsiją? Tai, kad navikiniuose audiniuose buvo aptikta porfirinų, leido sukurti naują fotovizualizacijos metodą – fotodinaminę diagnostiką. (Ackroyd R ir kt., 2001; Pålsson S ir kt., 2003). FDD ir yra neinvazinis metodas, įsiterpiantis tarp klinikinės paciento apžiūros ir morfologinio audinių tyrimo. Šio darbo tikslas buvo įvertinti FDD diagnostinę vertę. Kiek galima pasitikėti minėtu vizualizacijos metodu, jei juo nustatoma, kad yra odos vėžys, ar jei nustatoma, kad tirtose vietose vėžio nėra? Gauti tyrimo rezultatai parodė, kad piktybinių epitelinių odos navikų fotodinaminės diagnostikos jautrumas – 94,3%, specifiškumas – 81,5%, teigiama prognozinė vertė – 87,7%, neigiama prognozinė vertė – 90,8%. Tokie rezultatai liudija, kad šis vizualizacijos metodas yra pakankamai tikslus. Lyginant mūsų tyrimo rezultatus su užsienio literatūroje aprašytais kitų lokalizacijų fluorescencinės diagnostikos rodikliais, duomenys panašūs. Hoda MR, Popken G (2009), ištyrę 77 pacientus, nustatė inkstų vėžio FDD jautrumą – 95%, specifiškumą – 94%, teigiamą prognozinę vertę – 98%, neigiamą prognozinę vertę – 94%. Nustatytas gerklų plokščiakūstelinio vėžio FDD jautrumas ir specifiškumas atitinkamai siekė 89% ir 100% (Rydell R ir kt., 2008), o burnos ertmės – 99% ir 60% (Leunig A ir kt., 2000). Geri rezultatai aprašomi ir neurochirurgų (atitinkamai 85-98% bei 100%): šis metodas padeda tiksliau nustatyti naviko ribas ir atlikti radikalesnę galvos smegenų operaciją (Hefti M. ir kt., 2008; Bogaards A ir kt., 2004;

Stummer W ir kt., 2006). Šlapimo pūslės vėžio FDD jautrumas – 92,0-97,8 % (Ray ER ir kt. 2009; Hungerhuber E ir kt. 2007).

Užsienio literatūroje neradome aprašyto darbo, kuriame būtų įvertinami bei lyginami ir bazoląstelinio, ir plokščialąstelinio odos vėžio ALA/MAL-FDD metodo veiksmingumo parametrai. Tad užsienio autorių gautus tyrimo rezultatus tenka gretinti su mūsų atliktais tik bazoląstelinės karcinomos fotodinaminės diagnostikos charakteristikų rezultatais. Atlikus mūsų tyrimą gauti panašūs tyrimo kokybę charakterizuojantys rodikliai, palyginti su Won Y. ir jo bendraautorių paskelbtais rodikliais. Ištirus 10-ties ligonių 50 darinių, naudojant fotopreparatą MAL, jų nustatytas bazoląstelinio odos vėžio FDD jautrumas – 94,1%, specifiškumas – 82,6% (Won Y ir kt., 2007). Mūsų tyrime naudojant šį fotopreparatą ištirti 66-ių ligonių 182 dariniai. Nustatytas bazoląstelinio vėžio FDD metodo jautrumas buvo 95,7%, specifiškumas – 91,0%. Taigi mūsų tyrime specifiškumas buvo kiek aukštesnis ir tai galbūt sąlygojo apšvietimui naudotas kelių šviesos bangų ilgių šaltinis, įgalinantis specifiškiau nustatyti bazoląstelinę karcinomą. Pažymėtina, kad minėti autoriai netyrė plokščialąstelinės karcinomos, kuri kliniškai ne visuomet atskiriama nuo bazoląstelinio odos vėžio.

Neus S ir kt. (2009), ištyrę 28 bazoląstelinius vėžius, nustatė, kad ALA-FDD jautrumas ir specifiškumas atitinkamai 79% ir 100%. Mes, ištirtyrę 114 bazoląstelinių karcinomų naudodami 5-aminolevulininę rūgštį, nustatėme, kad ALA-FDD metodo jautrumas ir specifiškumas atitinkamai buvo 89,5% ir 81,9%. Rezultatai skiriasi nežymiai, o šie skirtumai sietini su didesne mūsų darbe tirtų navikų imtimi (matyt, todėl nustatėme mažesnę specifiškumą) ir su netapačiais šviesos šaltiniais. Minėti mokslininkai naudojo tik vieną šviesos šaltinį (Vudo lempą, skleidžiančią plataus spektro - 370-405 nm bangos ilgių šviesą), o mes rinkomės iš 7 labiausiai kiekvienu konkrečiu atveju tinkamų šviesos bangos ilgių, o tai akivaizdžiai padidino ALA-FDD jautrumą.

Mūsų klinikoje naudojami 3 pagrindiniai preparatai (HpD, ALA ir MAL), sąlygojantys fluorescenciją. Didesnių skirtumų tarp jais sąlygotos fluorescencijos nenustatėme, tačiau šiame darbe dėmesį sutelkėme į aplikacinę FDD, kurios metu naudota 5-aminolevulino rūgštis bei jos metilintas esteris, o ne į intraveninę FDD, kurios metu leidžiamas HpD. Šiuo tyrimu, nagrinėdami 5-aminolevulininės rūgšties ir metilo aminolevulinato galimybes odos piktybinių epitelinių navikų fotodinaminėje diagnostikoje, nustatėme, kad abu fotopreparatai yra tinkami nustatyti piktybinio proceso išplitimą ir tikslias ribas. Turint galimybę, tiksliau riboms nustatyti reikėtų rinktis MAL. Tačiau pasirodo duomenų, jog metilo aminolevulinatas labiau linkęs sukelti kontaktines alergines reakcijas nei ALA (Wulf H C ir kt., 2004). Svarbu pažymėti, kad tyrimų metu nustatyta fluorescencija visada turėjo labai aiškias ribas panaudojus MAL ir šiek tiek labiau „išsiliejusias“ panaudojus ALA. Tai būtų galima sieti su didesniu ALA esterių lipofiliškumu, dėl kurio esteriai geriau prasiskverbia pro ląstelės membraną (Kloek J ir kt., 1996), todėl sintetinama daugiau PpIX (Lee JB ir kt., 2008). Taip pat svarbus didesnis esterių specifiškumas pažeistų bei pakitusių ląstelių nei normalios odos atžvilgiu (Fritsch C ir kt., 1998). Tačiau švytintį darinį visais atvejais galima buvo išskirti milimetro dalių tikslumu. Juzeniene A, Juzenas P. ir kt. (2006) tyrė PpIX kaupimąsi sveikoje odoje po ALA ir jos esterių aplikacijos ir nustatė, kad didelės (20%) ALA koncentracijos, sukelia gausesnį PpIX kaupimąsi sveikoje odoje nei tokios pačios MAL koncentracijos. Tuo galima būtų paaiškinti mūsų gautą nežymų skirtumą tarp sveiko ir pažeisto audinio ribų išryškėjimo naudojant ALA ir MAL bei mažesnę metilo aminolevulinato kremo kiekio poreikį, palyginti su 5-aminolevulino rūgšties poreikiu, ryšiam navikinio audinio švytėjimui sąlygoti. Literatūroje pasirodo ir kontroversiškų duomenų, kad kai kuriais tyrimais nenustatytas didelis skirtumas tarp ALA ir MAL transderminės penetracijos odos piktybiniuose audiniuose (Sandberg C ir kt., 2008).

Nustatėme, kad laikant ALA trumpesnę laiką, t.y. 2 val. (Leunig A ir kt., 2002), piktybinių audinių švytėjimas būna panašesnis į naudojant MAL

sąlygotą švytėjimą, t.y. navikiniai audiniai būna ryškiau apriboti nešvytinčios sveikos odos. Tai galima susieti su PpIX švytėjimu, kuris palaipsniui per ilgą laiką atsiranda ir sveikoje odoje, ant jos užtepus 5-aminolevulininės rūgšties (Ibbotson SH ir kt., 2006). Nustatytos fotopreparatų koncentracijos, sąlygojančios pusinį PpIX fluorescencijos maksimumą, tai yra 2% - ALA, 8% - MAL ir 1% - HAL (Juzeniene A ir kt., 2006). Tai iš esmės atitinka mūsų rezultatus: 1) ryškesnės ribos tarp pažeistos ir sveikos odos, naudojant MAL; 2) pakankamai mažesnis MAL kremo kiekis tokio pat intensyvumo fluorescencijai sąlygoti, palyginti su ALA kiekiu; 3) neprailgintas aminolevulino rūgšties aplikacijos laikas prieš FDD, nes naudojamos didelės šio preparato koncentracijos. Tad atliekant fluorescencinę diagnostiką 5-aminolevulino rūgšties tepalą rekomenduotina laikyti užteptą 2-3 val., neviršijant 4 valandų, ryškesnėms riboms tarp sveiko ir pažeisto audinio nustatyti. Nustatėme, kad MAL kremo užtenka užtepti ant pažeisto audinio plonesniu sluoksniu negu ALA, kad kiltų identiškas švytėjimas FDD metu. Tokias pat išvadas paskelbė mokslininkai, lyginę ALA ir heksilintą jos formą (Dögnitz N ir kt. 2008).

Prieš atliekant fotodinaminę diagnostiką dariniai nebuvo specialiai ruošiami pašalinant keratozinius sluoksnius kiurete ar kitu būdu, išskyrus tuos atvejus, kai buvo vertinamas švytėjimas po jau atliktos naviko lazerinės destruktijos. Nenustatėme ryškių švytėjimo skirtumų tarp židinių, padengtų gausesniu ar nežymiu keratoziniu sluoksniu, jei tai buvo odos vėžys. Jis fluorescavo visais atvejais intensyviai. Moseley H, Brancalion L, Lesar AE, Ferguson J, Ibbotson SH (2008), nuosekliai ištyrę 16 bazolastelinio vėžio ir Bovenio ligos židinių, nenustatė žymaus PpIX kaupimosi ir fluorescencijos skirtumo tarp specialiai prieš FDD ir fotodinaminę terapiją ruoštų ir neruoštų odos pažeidimų. Tokius pat rezultatus pateikė Sandberg C ir kt. (2008), ištyrę 27 bazaliomas. O Kleinpenning MM ir kt. (2006) tyrinėdami gerybinius odos pokyčius – žvynelinę, nustatė, kad prieš FDD būtinas šių darnių kiuretažas. Tai prieštaringi duomenys, tačiau pirmieji gauti tiriant piktybines, o antrieji gerybines odos ligas.

Nustatėme, kad skirtingo histologinio tipo odos dariniai skleidė kiek skirtingo atspalvio ir intensyvumo fluorescenciją. Jau žinoma, kad atskirų žmonių odos savitosios fluorescencijos spektrai yra skirtingi (Rotomskis R ir kt., 2004), tai būdinga ir skirtingo histologinio tipo dariniams. Atlikę 379 odos gerybinių ir piktybinių darinių aplikacinę fluorescencinę diagnostiką, nustatėme, kad piktybinių navikų audinys fluorescuoja ryškiai raudonai avietine spalva ir švytintis plotas melsvai violetiniame sveikų audinių fone išsiskiria aiškiomis ribomis. Piktybiniai dariniai švyti rausvai avietiniu atspalviu, o daug mažiau intensyvus gerybinių darinių švytėjimas kitokio raudonos spalvos atspalvio, tai yra alyvinio, ir mažiau kontrastingas sveikų audinių melsvam fonui. Plokščialąstelinio vėžio švytėjimas intensyvesnis, palyginti su bazoląstelinio, o fluorescencijos spalva nesiskiria.

Išplitusio ar besikartojančio vėžio audinius neretai būna sunku atskirti nuo granuliomų bei randų, sukeltų prieš tai atliktų chirurginių procedūrų. Papildant naują gydymo metodą (FDT) odos ir gleivinių ląstelių fotodinaminis sužadinimas vis plačiau naudojamas ir kaip fotodinaminės diagnostikos metodas (FDD). Porfirinų fluorescencija labai efektyviai parodo navikinį darinį ir navikinių audinių ribas (Fritsch C ir kt., 2006; Ackermann G ir kt., 2000), tai padeda anksti nustatyti mažus vėžio židinius. Ši diagnostika daugeliu atvejų padėjo įvertinti FDT radikalumą.

Atliekant FDD būtina atkreipti dėmesį ir į menką švytėjimą. Tai gali padėti aptikti tik prasidedantį vėžį ar *in situ* pažeidimą odoje ir gleivinėse (Csanady M. ir kt., 2004). Mūsų darbe iš tirtų 379 odos darinių 29 piktybiniai, 27 ikivėžiniai ir 29 gerybiniai dariniai švytėjo neintensyviai. Tad nustačius menką švytėjimą jokių būdų negalima jo ignoruoti, būtina nuodugniai ištirti židinį, atliekant biopsiją ryškiausiai fluorescuojančioje darinio srityje ir bioptato histologinį ištirimą, kad nebūtų paliktas nediagnozuotas beprasidedantis odos vėžys. Taigi papildoma informacija nustatant tik prasidedantį vėžį ar *in situ* pažeidimą odoje, gauta šiuo vizualizacijos metodu (FDD), nepaprastai vertinga.

Šiuolaikinė šviesos šaltinių, fotografijos srities technologijų pažanga sparčiai panaudojama ir medicinoje (Yang XD ir kt., 2003). Mūsų darbe daug dėmesio buvo skiriama šviesos šaltiniams, naudojamiems fluorescencinėje diagnostikoje, o daugumoje panašių darbų labiau susitelkta palyginti fotosensibilizaciją sukeliančius preparatus, mažiau kreipiant dėmesį į apšviečiančios šviesos bangos ilgių efektyvumą FDD, kas ne mažiau svarbu tyrinėjant šį metodą. Kiti autoriai fotodinaminei diagnostikai naudoja tik vieną šviesos šaltinį, skleidžiantį plataus bangos ilgių spektro šviesą: arba Vudo lempą (370-405 nm), arba nekoherentinį šviesos šaltinį, skleidžiantį mėlyną šviesą, arba 405 nm violetinę šviesą skleidžiantį šaltinį, arba kitus (Rydell R ir kt., 2008; Hungerhuber E ir kt., 2007). Mes, savo darbe naudodami diodinį šviesos šaltinį, skleidžiantį 7 skirtingų bangos ilgių šviesas, ištyrėme, kuris bangos ilgis yra veiksmingiausias FDD. Yra ištirta ir gerai žinoma, kad porfirinai turi penkis stiprius absorbcijos pikus. Jų absorbcijos spektro maksimumas pasireiškia ties 400 – 405 nm bangos ilgio šviesa (Soreto banga) ir ties keturių mažiau intensyvių bangų šviesa regimojoje spektro srityje nuo 500 nm iki 635 nm (Q-bangos) mažėjančia tvarka. Fluorescencinėje diagnostikoje naudojama šviesa visada artima 405 nm (Rydell R ir kt., 2008; Fritsch C ir kt., 2003). Mes išanalizavome fluorescencijos skirtumus, kuriuos sukėlė skirtingo bangos ilgio šviesa, naudojama FDD – ji buvo labai artima absorbcijos maksimumui. Šia šviesa buvo tiriamos įvairios histologinės struktūros odos navikai. Todėl mūsų tikslas buvo išnagrinėti šio aukščiausio piko (Soreto bangos) artimųjų šviesų atskirai sukeltą fluorescenciją. Tyrėme 405 nm bangos ilgio šviesos ir jai artimų bangos ilgių šviesos sukeltą fluorescenciją skirtinguose odos histologinių tipų navikuose.

Tirdami skirtingų bangos ilgių šviesos šaltinių panaudojimą FDD, nustatėme, kad tinkamiausias bangos ilgis piktybiniais epiteliniams odos navikams diagnozuoti yra 401 nm. Apšvietus šios bangos ilgio šviesa, matoma ryškiausia piktybinių audinių (ryškiai avietinė) fluorescencija. Apšvietus būtent šio bangos ilgio šviesa geriausiai išryškėja ribos tarp pažeistų ir sveikų audinių, – nepažeista oda ir gleivinės nešvyti, tai yra ir lieka apšviesti violetine šviesa.

Lygindami mūsų tiriamų septynių artimų bangos ilgių (370-420 nm) šviesos veiksmingumą diagnozuojant skirtingų tipų navikus, nustatėme, kad nepiktybiniais dariniais diagnozuoti tinkamesnė 389 nm šviesa. Įdomu pažymėti, kad tyrę fotosensibilizatorius autoriai nurodo absorbcijos piko susidarymą esant 405 nm šviesos bangos ilgiui (Rydell R ir kt., 2008), o mūsų rezultatai tiriant odos piktybinius darinius parodė ryškiausią fluorescenciją apšvietus darinį 401 nm bangos ilgio šviesa. 405 nm bangos ilgio šviesa taip pat sukelia fluorescenciją, tačiau šiek tiek mažiau intensyvią nei 401 nm ilgio banga. Galbūt organizme odos ir gleivinių piktybinėse ląstelėse fotosensibilizatoriai sudaro absorbcijos piko viršūnę esant 401 nm bangos ilgio šviesai. Čia, matyt, reikalingi tolesni tyrimai.

Įdomus mūsų pastebėjimas – žalsva (samaninio atspalvio) fluorescencija apšvietus 426 nm bangos ilgio šviesa infiltracinę karcinomą, apėmusią gilesnius sluoksnius. Kaip yra aprašęs Yang XD ir kt. (2003), žalios spalvos fluorescencija jų taip pat nustatyta, tačiau kituose audiniuose: jungiamajame - turinčiame daug kolageno ir elastino skaidulų, kaukolės kaule ir kietajame smegenų dangale. Mūsų darbe buvo nustatytas aštuonių darinių švytėjimas žalsva spalva – šešių ALA-FDD metu, o dviejų – MAL-FDD metu. Tai nėra didelis atvejų skaičius, tačiau ši fluorescencija neturėtų likti nepastebėta, ji gali būti labai svarbi, rodanti galimą navikinio proceso plitimą į poodinius sluoksnius. Taigi gilesnius sluoksnius infiltravusių odos navikų fotodinaminėje diagnostikoje perspektyvu naudoti 426 nm šviesą. Būtent ši šviesa sukelia tokių navikų žalsvą švytėjimą.

FDD gana paprastas neinvazinis diagnostinis metodas, be jokių abejonių, turintis savo nišą kasdieniniame klinikiname darbe. Nors anksčiau buvo išreikšta nuomonė (Berg K ir kt., 2005), kad FDD netaps svarbiu tyrimo metodu, jau yra aišku, jog kai kuriais klinikiniais atvejais išsiversti be FDD būna labai sunku (pvz., norint išsiaiškinti gydymo radikalumą po operacijos, o ypač po FDT, taip pat didelės apimties odos pažeidimų atveju, kai kyla

diagnostinių sunkumų). Taigi fotodinaminė diagnostika vis plačiau ir plačiau skverbiasi į kliniką.

Daugumai onkologinių ligonių fotodinaminę diagnostiką atlikome prieš pradėdami piktybinių navikų fotodinaminę terapiją ar operacinį gydymą, todėl galėjome įvertinti FDD tikslumą bei efektyvumą. Fluorescencija labai tiksliai, net milimetro tikslumu leidžia nustatyti odos ir gleivinių pažeidimą; tą patį nustatė Yang XD ir kt. (2003) tirdami smegenų pažeidimus. Taigi FFD gali labai padėti šalinant navikus sunkiai prieinamose ar kliniškai “tyliose” vietose.

Šio tyrimo metu pasireiškė tik vienas nepageidaujamas poveikis – neintensyvus skausmas, apšvietus violetine šviesa akies kampe esantį pažeidimą po ALA aplikacijos. Literatūroje nėra aprašytų skausmo atvejų fotodinaminės diagnostikos metu, tačiau tai būdingas FDT simptomas. Jis atsiranda gydant navikinį pažeidimą intensyvia raudona šviesa. Moloney FJ ir Collins P (2007) atliko tyrimą lygindami skausmą, atsirandantį FDT metu po ALA ir po MAL aplikacijos. Nustatė, kad abu fotopreparatai vienodai efektyvūs lyginant atokiuosius gydymo rezultatus, tačiau gydymo metu sukeltas skausmas dažnesnis ir intensyvesnis po 5-aminolevulininės rūgšties nei po metilo aminolevulinato aplikacijos. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus ir mūsų darbe užfiksuotą vieną neintensyvaus skausmo atvejį atliekant FDD, siūloma jautresniam ligoniui, kuriam bus atliekama fluorescencinė diagnostika šalia akies ar daugybinių randų fone, geriau naudoti MAL aplikaciją. Taip pat negalima pamiršti kitų nepageidaujamų poveikių jautriems pacientams skiriant ALA ar MAL. Šie reiškiniai gali pasireikšti odos jautrumu šviesai (Bloznelytė-Plėšnienė L ir kt., 2007), kuris trunka iki 24 val., kontaktiniu dermatitu (0,4% gydomų Metvix‘u) (Smucler R ir kt., 2008), pykinimu, labai retai gali atsirasti praeinanti bilirubinurija.

7. IŠVADOS

1. Aplikacinės fotodinaminės diagnostikos metodu galima tiksliai nustatyti odos vėžį. Šio tyrimo jautrumas – 94,3%, specifiškumas – 81,5%, teigiama prognozinė vertė – 87,7%, neigiama prognozinė vertė – 90,8%.
 2. Palyginus skirtingų fotopreparatų (5-aminolevulino rūgšties ir metilo aminolevulinato) odos navikuose sąlygotą fluorescenciją nustatyta, kad abiem atvejais fluorescencija vienodo intensyvumo. 30% atvejų tikslesnės ribos tarp naviko ir sveiko audinio nustatytos naudojant metilo aminolevulinatą.
 3. Tinkamiausias odos piktybinių navikų fotodinaminėje diagnostikoje diodinis šviesos šaltinis, kurio bangos ilgis yra 401 nm, o ikivėžinių darinių atveju – 389 nm.
 4. Ikivėžiniai odos dariniai fotodinaminės diagnostikos metu fluorescuoja kaip ir piktybiniai, tačiau mažiau intensyviai ir melsvai raudona spalva.
 5. Fotodinaminė diagnostika padeda nustatyti piktybinių odos navikų ribas milimetrų tikslumu.
- Fotodinaminė diagnostika yra lengvai ligonių toleruojamas, palyginti paprastas ir informatyvus diagnostinis metodas tiek nustatant pirminius, ankstyvuosius piktybinius epitelinius odos navikus ir galimus jų recidyvus po gydymo, tiek tikslinant neaiškias piktybinio proceso išplitimo ribas.

8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- Fotodinaminę diagnostiką rekomenduojama atlikti:
 - 1) prieš visas fotodinaminės terapijos procedūras, jų metu ir po fotodinaminio gydymo – radikalumui pasiekti ir jį įvertinti.
 - 2) esant neaiškiems klinikiškiems atvejams, kai įtariamas odos vėžys, bet kyla abejonių, iš kurios vietos imti biopsinę medžiagą histologiniam ištyrimui;
 - 3) odos piktybinio naviko riboms patikslinti prieš gydymą (chirurginį, lazerdestrukcinį, kriodestrukcinį).
- Intensyviausiai fluorescencijai sužadinti rekomenduojama naudoti vieną veiksmingiausio bangos ilgio šviesą: odos piktybinių navikų atveju – 401 nm, o ikivėžinių pažeidimų atveju – 389 nm.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ackermann G, Abels C, Karrer S, Bäuml W, Landthaler M, Szeimies RM. Fluorescence-assisted biopsy of basal cell carcinomas. *Hautarzt*. 2000;51:920-4
2. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2001;74:656-69.
3. Alkalay R, Alcalay J, Maly A, Ingber A, Fritsch C, Ruzicka T, Enk CD. Fluorescence imaging for the demarcation of basal cell carcinoma tumor borders. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:1033-7.
4. Aleknavičienė B, Aleknavičius E, Characiejus D, Didžiapetrienė J, Gričiūtė L, Kasiulevičius V, Kazlauskaitė N, Letautienė S, Ostapenko V, Smailytė G, Šapoka V, Tamošauskienė J, Uleckienė S, Valuckas PK, Vaičiulienė E. *Onkologija šeimos gydytojui. Onkologijos pagrindai*. Vilnius 2008.
5. Arens C, Reussner D, Woenkhaus J, Leunig A, Betz CS, Glanz H. Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:621-6.
6. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006;16:340-8.
7. Batlle AM. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy--a model for carcinogenesis. *J Photochem Photobiol B*. 1993;20:5-22.
8. Baumgartner R, Fuchs N, Jocham D, Stepp H, Unsöld E. Pharmacokinetics of fluorescent polyporphyrin Photofrin II in normal rat tissue and rat bladder tumor. *Photochem Photobiol* 1992;55:569-74.
9. Berg K, Selbo PK, Weyergang A, Dietze A, Prasmickaite L, Bonsted A, Engesaeter BO, Angell-Petersen E, Warloe T, Frandsen N, Hogset A. Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications. *J Microsc* 2005;218:133-47.

10. Bierontienė D, Griniūtė R, Inčiūra A, Jančiauskienė R, Jaruševičius L, Jievaltas M, Jonaitienė E, Jonaitis L, Juodžbalienė EB, Juozaitytė E, Kiudelis G, Kupčinskas L, Liutkauskienė S, Petrauskas D, Sakalauskas R, Uloza V, Vaidotienė L, Vaitkienė D, Vaitkus S, Valiukevičienė S. Onkologija šeimos gydytojui. Klinikinė onkologija. Kaunas 2008.
11. Bloznelytė-Plėšnienė L, Rutkovskienė L. Photodynamic therapy of malignant and benign tumours in Lithuania. *Acta medica Lituanica* 2007;14:193-200.
12. Bloznelytė-Plėšnienė L, Rutkovskienė L, Plėšnys A. Activation of porphyrins with waves of different spectra: new possibilities in the treatment of malignant tumors. *Biologija*, 2006; 4: 96-9.
13. Bloznelytė-Plėšnienė L, Rutkovskienė L. Radiosensitized treatment of primary or metastatical malignant brain tumors with hematoporphyrin derivative. *Electronics and Electrical Engineering*, 2006; 68: 83-6.
14. Bogaards A, Varma A, Collens CP, Lin A, Giles A, Yang VXD, Bilbao JM, Lilge LD, Muller PJ, Wilson BC. Increased Brain Tumor Resection Using Fluorescence Image Guidance in a Preclinical Model. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004;35:181-190.
15. Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. Epidemiology of epithelial skin cancers. *Rev Med Suisse*. 2009;5:882, 884-8.
16. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:293-302.
17. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:439-51.
18. Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2006;45:489-98.
19. Chatterton K, Ray E, O'Brien TS. Fluorescence diagnosis of bladder cancer. *Br J Nurs* 2006;15:595-7.

20. Claydon PE, Ackroyd R. 5-Aminolaevulinic acid-induced photodynamic therapy and photodetection in Barrett's esophagus Dis Esophagus. 2004;17:205-12.
21. Csanady M, Kiss JG, Kiss GJ, Laszlo I, Jori J. ALA (5-aminolevulinic acid) - induced protoporphyrin IX fluorescence in the endoscopic diagnostic and control of pharyngo-laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2004;261:262-6.
22. De Bruijn HS, Meijers C, van der Ploeg-van den Heuvel A, Sterenborg HJ, Robinson DJ. Microscopic localisation of protoporphyrin IX in normal mouse skin after topical application of 5-aminolevulinic acid or methyl 5-aminolevulinate. J Photochem Photobiol B. 2008;92:91-7.
23. De Leeuw J, van der Beek N, Neugebauer WD, Bjerring P, Neumann HA. Fluorescence detection and diagnosis of non-melanoma skin cancer at an early stage. Lasers Surg Med. 2009;41:96-103.
24. Devirgiliis V, Panasiti V, Curzio M, Gobbi S, Rossi M, Roberti V, et al. Complete remission of nodular basal cell carcinoma after combined treatment with photodynamic therapy and imiquimod 5% cream. Dermatol Online J. 2008;14:25.
25. Dietel W, Pottier R, Pfister W, Schleier P, Zinner K. 5-Aminolaevulinic acid (ALA) induced formation of different fluorescent porphyrins: a study of the biosynthesis of porphyrins by bacteria of the human digestive tract. J Photochem Photobiol B. 2007;86:77-86.
26. Dögnitz N, Salomon D, Zellweger M, Ballini JP, Gabrecht T, Lange N, van den Bergh H, Wagnières G. Comparison of ALA- and ALA hexyl-ester-induced PpIX depth distribution in human skin carcinoma. J Photochem Photobiol B. 2008; 93:140-8.
27. Ericson MB, Sandberg C, Gudmundson F, Rosen A. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. J Photochem Photobiol B 2003;69:121-7.
28. Endlicher E, Gelbmann CM, Knüchel R, Fürst A, Szeimies RM, Gölder SK, Schölmerich J, Lottner C, Messmann H. Hexaminolevulinate-

- induced fluorescence endoscopy in patients with rectal adenoma and cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:449-54.
29. Farhi D, Dupin N, Palangié A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg.* 2007; 33:1207-14.
 30. Fauteck JD, Ackermann G, Birkel M, Breuer M, Moor AC, Ebeling A, Ortland C. Fluorescence characteristics and pharmacokinetic properties of a novel self-adhesive 5-ALA patch for photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol Res.* 2008 Feb;300:53-60.
 31. Frampton JE, Plosker GL. Hexyl aminolevulinate: in the detection of bladder cancer. *Drugs.* 2006;66:571-8.
 32. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of 5-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998; 68:218–221.
 33. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:207-14.
 34. Fritsch C, Ruzicka T. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of skin diseases, Springer Wien New York 2003.
 35. Fritsch C, Ruzicka T. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology from experimental state to clinic standard methods. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;25:425-40.
 36. Gahlen J, Stern J, Laubach HH, Pietschmann M, Herfart C. Improving diagnostic staging laparoscopy using intraperitoneal lavage of aminolevulinic acid (ALA) for laparoscopic fluorescence diagnosis. *Surgery* 1999;126:469-73.
 37. Gannon MJ, Brown SB. Photodynamic therapy and its applications in gynecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1246-54.
 38. Gederaas OA, Holroyd A, Brown SB, Vernon D, Moan J, Berg K. 5-Aminolaevulinic acid methyl ester transport on amino acid carriers in a

- human colon adenocarcinoma cell line. *Photochem Photobiol.* 2001;73:164-9.
39. Goh AC, Lerner SP. Application of new technology in bladder cancer diagnosis and treatment. *World J Urol.* 2009;27:301-7.
 40. Grossman HB. Improving the management of bladder cancer with fluorescence cystoscopy. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2007;26:143-7.
 41. Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Brünig H, Dominicus R, Mensing H, Reinhold U, Reich K, Moor AC, Stocker M, Ortland C, Brunnert M, Szeimies RM. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol.* 2009; 160:1066-74.
 42. Hautmann H, Pichler JP, Stepp H, Baumgartner R, Gamarra F, Huber RM. In-vivo kinetics of inhaled 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in bronchial tissue. *Respir Res.* 2007 Apr 19;8:33.
 43. Hefti M, von Campe G, Moschopoulos M, Siegner A, Looser H, Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly.* 2008 22;138:180-5.
 44. 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.
 45. Hoda MR, Popken G. Surgical Outcomes of Fluorescence-Guided Laparoscopic Partial Nephrectomy Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX. *J Surg Res.* 2009;154:220-5.
 46. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, Kaufmann R, De Rie M, Legat FJ, Stender IM, Solér AM, Wennberg AM, Wong GA, Larkö O Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor

- cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol*. 2003;149:1242-9.
47. Hrudey SE, Leiss W. Risk management and precaution: insights on the cautious use of evidence. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1577-81.
 48. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2007;69:260-4.
 49. Ibbotson SH, Jong C, Lesar A, Ferguson JS, Padgett M, O'Dwyer M, et al. Characteristics of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in human skin in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:105-10.
 50. Inoue K, Kuno T, Fukuhara H, Hamaguchi T, Fukata S, Karashima T, Kamada M, Shuin T, Sakakura N, Kasahara K, Watanabe H, Kozai T, Yasuda M, Kataoka S, Tanimura M, Atsushi K, Furihata M. Clinical experience with transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) guided by photodynamic diagnosis (PDD). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2009;100:661-70
 51. Yang XD, Muller PJ, Herman P, Wilson BC. A multispectral fluorescence imaging system: design and initial clinical tests in intra-operative Photofrin-photodynamic therapy of brain tumors. *Lasers Surg Med* 2003;32:224-32.
 52. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71-96.
 53. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
 54. Jungersted JM, Dam TN, Bryld LE, Agner T. Allergic reactions to Metvix (ALA-ME). *Contact Dermatitis*. 2008;58:184-6.
 55. Juzeniene A, Juzenas P, Ma LW, Iani V, Moan J. Topical application of 5-aminolaevulinic acid, methyl 5-aminolaevulinate and hexyl 5-

- aminolaevulinate on normal human skin. *Br J Dermatol*. 2006; 155:791-9.
56. Karampoiki V, Flores FJ, Altinoz H, Chojnacka M, Karentzou I, Dambrosio M, Colichi C, Oxiuzova T, Kanavoura E, de Sousa BA, Ivanova D, Mauri J, Alexiou G, Mauri D, Kamposioras K, Maragkaki A, Peponi C. Screening Evaluation System--Europe (SESy_Europe) met skin cancer screening. *Cent Eur J Public Health*. 2007;15:71-3.
 57. Karrer S, Abels C, Szeimies RM, Bäuml W, Dellian M, Hohenleutner U, Goetz AE, Landthaler M. Topical application of a first porphycene dye for photodynamic therapy-penetration studies in human perilesional skin and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 1997;289:132-7.
 58. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990 Jun;6(1-2):143-8.
 59. Kleinpenning MM, Smits T, Ewalds E, van Erp PE, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Heterogeneity of fluorescence in psoriasis after application of 5-aminolaevulinic acid: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*. 2006; 155:539-45.
 60. Kloek J, Beijersbergen van Henegouwen MJ. Prodrugs of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1996; 64:994–1000.
 61. Kormeili T, Yamauchi PS, Lowe NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol* 2004;150:1061-9.
 62. Krammer B, Plaetzer K. ALA and its clinical impact, from bench to bedside. *Photochem Photobiol Sci*. 2008;7:283-9.
 63. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstader F, Hofstetter A. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 1996;155:105-10.
 64. Kriegmair M, Zaak D, Stepp H, Stepp H, Baumgartner R, Knuechel R, Hofstetter A. Transurethral resection and surveillance of bladder cancer

- supported by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy. *Eur Urol* 1999;36:386-92.
65. Lee JB, Choi JY, Chun JS, Yun SJ, Lee SC, Oh J, Park HR. Relationship of protoporphyrin IX synthesis to photodynamic effects by 5-aminolaevulinic acid and its esters on various cell lines derived from the skin. *Br J Dermatol*. 2008;159:61-7.
 66. Leunig A, Betz CS, Heinrich P, Janda P, Baumgartner R. Fluorescence staining of oral and laryngeal cancer after application of 5-aminolevulinic acid. *Laryngorhinootologie*. 2002;81:807-14.
 67. Leunig A, Betz CS, Mehlmann M, Stepp H, Arbogast S, Grevers G, et al. Detection of squamous cell carcinoma of the oral cavity by imaging 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence. *Laryngoscope*. 2000;110:78-83.
 68. Liutkeviciute-Navickiene J, Blozelyte-Plesniene L, Mordas A. Topical photodynamic therapy in skin and mucosal lesions. *Acta medica Lituanica Suppl*. 2002;9:73-6.
 69. Löning M, Diddens H, Friedrich M, Altgassen C, Diedrich K, Hüttmann G. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128:311-7.
 70. Luksiene Z, de Witte PA. Hypericin as novel and promising photodynamic therapy tool: studies on intracellular accumulation capacity and growth inhibition efficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39:677-82.
 71. Mayinger B, Neumann F, Kastner C, Degitz K, Hahn EG, Schwab D. Early detection of premalignant conditions in the colon by fluorescence endoscopy using local sensitization with hexaminolevulinate. 2008 ;40:106-9.
 72. Malmstrom PU, Hedelin H, Thomas YK, Thompson GJ, Durrant H, Furniss J. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer

- using hexaminolevulinate: analysis of health economic impact in Sweden. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:192-8.
73. 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.
 74. McLoone N, Donnelly RF, Walsh M, Dolan OM, McLoone S, McKenna K, McCarron PA. Aminolaevulinic acid diffusion characteristics in 'in vitro' normal human skin and actinic keratosis: implications for topical photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:183-90.
 75. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007; 157:87-91.
 76. Morton CA, Brown SB, Collins S. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-67.
 77. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, Ibbotson S, Khemis A, Wolf P. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142:729-35.
 78. Moseley H, Brancalion L, Lesar AE, Ferguson J, Ibbotson SH. Does surface preparation alter ALA uptake in superficial non-melanoma skin cancer in vivo? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:72-5.
 79. Neus S, Gambichler T, Bechara FG, Wöhl S, Lehmann P. Preoperative assessment of basal cell carcinoma using conventional fluorescence diagnosis. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:289-94.
 80. 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; 46:6-10.
81. Pålsson S, Gustafsson L, Bendsoe N, Soto Thompson M, Andersson-Engels S, Svanberg K. Kinetics of the superficial perfusion and temperature in connection with photodynamic therapy of basal cell carcinomas using esterified and non-esterified 5-aminolaevulinic acid. *Br J Dermatol*. 2003;148:1179-88.
 82. Peng Q, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Nesland JM. 5-aminolevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy: Principles and Experimental Research. *Photochemistry and Photobiology*. 1997; 65:235-51.
 83. Pye A, Curnow A. Direct comparison of delta-aminolevulinic acid and methyl-aminolevulinate-derived protoporphyrin IX accumulations potentiated by desferrioxamine or the novel hydroxypyridinone iron chelator CP94 in cultured human cells. *Photochem Photobiol*. 2007;83:766-73.
 84. Profio AE, Doiron DR. Dose measurement in photodynamic therapy of cancer. *Laser Surg Med* 1987;7:71-5.
 85. Pudroma X, Moan J, Ma LW, Iani V, Juzeniene A. A comparison of 5-aminolaevulinic acid- and its heptyl ester: dark cytotoxicity and protoporphyrin IX synthesis in human adenocarcinoma WiDr cells and in athymic nude mice healthy skin. *Exp Dermatol*. 2009;18:985-7.
 86. Rassmussen-Taxdal DS, Ward GE, Figge FJ. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. *Cancer*. 1955;8:78-81.
 87. Ray ER, Chatterton K, Thomas K, Khan MS, Chandra A, O'Brien TS. Hexylaminolevulinate Photodynamic Diagnosis for Multifocal Recurrent Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Endourol*. 2009;23:983-8.
 88. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, Thomas K, Chandra A, O'Brien TS. Hexylaminolaevulinate 'blue light' fluorescence cystoscopy in the

- investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology. *BJU Int.* 2009; 103:1363-7.
89. 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.
90. Rogalski C, Kauer F, Simon JC, Paasch U. Meta-analysis of published data on incompletely excised basal cell carcinomas of the ear and nose with introduction of an innovative treatment strategy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:118-26.
91. Rotomskis R, Streckytė G. Fluorescencinė diagnostika biomedicinoje. VU 2007.
92. Rotomskis R, Streckytė G. Fluorescencinė navikų diagnostika. (Fluorescence diagnostics of tumors). *Medicina (Kaunas)* 2004;40:1219-30.
93. Sandberg C, Halldin CB, Ericson MB, Larkö O, Krogstad AL, Wennberg AM. Bioavailability of aminolaevulinic acid and methylaminolaevulinate in basal cell carcinomas: a perfusion study using microdialysis in vivo. *Br J Dermatol.* 2008; 159:1170-6.
94. Scott MA, Hopper C, Sahota A, Springett R. Fluorescence photodiagnostics and photobleaching studies of cancerous lesions using ratio imaging and spectroscopic techniques. *Laser Med Sci* 2000;15:63-72.
95. Silva IS., Cancer epidemiology: principles and methods. Internatiol Agency for research on Cancer, Lyon, France 1999.
96. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugović Mihić L, Bolanca Z, Simić D. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol.* 2008;32:167-70.
97. Skauminas K, Kaškelytė D, Keleras E, Čikotas P, Radžiūnas A, Šidiškis J, Deltuva VP, Tamašauskas A. Centrinės nervų sistemos navikų vaizdinimas Kaunas : Vitae Litera, 2008.

98. Skelton LA. The effective treatment of basal cell carcinoma. *Br J Nurs*. 2009;18:346, 348-50.
99. Smucler R, Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2008;40:153-8.
100. Soergel P, Löning M, Staboulidou I, Schippert C, Hillemanns P. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2008; 27: 307-20.
101. Stalioraitytė E, Ptašekas R, Pangonytė D, Lašienė J, Gričiūtė L, Gailys R, Simanaitis M, Laurinavičius A, Stukonienė Z. *Patologinė anatomija*. Kaunas 2001.
102. Stenquist B, Ericson MB, Strandeberg C, Molne L, Rosen A, Larko O, Wennberg AM. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol* 2006;154:305-9.
103. Stenzl A, Jocham D, Jichlinski P, Junker K, König F, van den Bergh H, Volkmer B, Zaak D, Gschwend JE; Working Group for Oncology of the German Society for Urology. Photodynamic diagnostics in the urinary tract. Consensus paper of the Working Group for Oncology of the German Society for Urology. *Urologe A*. 2008;47:982-7.
104. Stepp H, Beck T, Pongratz T, Meinel T, Kreth FW, Tonn JCh, Stummer W. ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photodynamic treatment. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2007;26:157-64.
105. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006 ;7:392-401.

106. Takizawa H, Kondo K, Toba H, Kenzaki K, Sakiyama S, Tangoku A. Fluorescence diagnosis of lymph node metastasis of lung cancer in a mouse model. *Oncol Rep.* 2009;22:17-21.
107. Thong PS, Olivo M, Kho KW, Zheng W, Mancner K, Harris M, Soo KC. Laser confocal endomicroscopy as a novel technique for fluorescence diagnostic imaging of the oral cavity. *J Biomed Opt.* 2007;12:014007.
108. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;66:50-2.
109. Utsuki S, Miyoshi N, Oka H, Miyajima Y, Shimizu S, Suzuki S, Fujii K. Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study. *Brain Tumor Pathol.* 2007;24(2):53-5.
110. Valuckas PK, Aleknavičienė B. Pagrindinių lokalizacijų piktybinių navikų diagnostikos ir gydymo pagrindai. VUOI, Vilnius 2004.
111. Vereecken P, Da Costa CM, Steels E, De Lathouwer O, Heenen M, De Mey A. Fluorescence diagnosis of face-located basal cell carcinomas: a new dermatological procedure which may help the surgeon. *Acta Chir Belg* 2007;107:205-7.
112. Wang I, Clemente LP, Pratas RM. Fluorescence diagnostics and kinetic studies in the head and neck region utilizing low-dose delta-aminolevulinic acid sensitization. *Cancer Lett* 1999;135:11-9.
113. Witjes JA, Douglass J. The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:542-9.
114. Won Y, Hong SH, Yu HY, Kwon YH, Yun SJ, Lee SC, et al. Photodetection of basal cell carcinoma using methyl 5-aminolaevulinate-induced protoporphyrin IX based on fluorescence image analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:423-9.
115. Wulf H C, Philipsen P. Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not to 5-aminolaevulinic acid after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2004;150:143–145.

116. Zaak D, Sroka R, Khoder W, Adam C, Tritschler S, Karl A, Reich O, Knuechel R, Baumgartner R, Tilki D, Popken G, Hofstetter A, Stief CG. Photodynamic diagnosis of prostate cancer using 5-aminolevulinic acid--first clinical experiences. Urology. 2008;72:345-8.

Informacijos adresai internete:

117. <http://www.vuoi.lt/index.php?457134211>
118. <http://www.hexvix.com/JB2187> How to use guide.pdf
119. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gliolan/H-744-lt1.pdf>
120. http://www.metvix.com/site/SummaryofProcedure_30.asp

10. MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Straipsniai mokslinio darbo tema:

1. Liutkevičiūtė Navickienė J. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. Acta medica Lituanica, 2007; 14 (2): 99-103. ISSN 1392-0138
2. Liutkeviciute-Navickiene J, Mordas A, Rutkovskiene L, Bloznelyte-Plesniene L. Skin and mucosal fluorescence diagnosis with different light sources. European Journal of Dermatology, 2009; 19: 135-40. ISSN 1167-1122

Priimtas spaudai straipsnis:

Liutkevičiūtė Navickienė J, Mordas A, Šimkutė S, Bloznelytė-Plėšnienė L. Odos navikų fluorescencinė diagnostika, naudojant 5-aminolevulininę rūgštį ir jos metilintą esterį. Medicina

Kiti straipsniai:

1. Bloznelytė L, Čeburkovas O, Dambrauskaitė E, Navickienė J, Pakalniškienė L. Odos ir gleivinių navikų aplikacinis fotodinaminis gydymas. Medicina 2000; 36 (8): 800-4. ISSN 1010-660X
2. Liutkevičiūtė-Navickienė J, Bloznelytė-Plėšnienė L, Mordas A. Topical photodynamic therapy in skin and mucosal lesions. Acta medica Lituanica, 2002; Suppl. 9: 73-6. ISSN 1648-3863
3. Bloznelytė-Plėšnienė L, Liutkevičiūtė-Navickienė J, Čepulis V, Rutkovskienė L. Rezistentiškų formų piktybinių navikų chemoterapijos potencijavimas hematoporfirino dariniais. Sveikatos mokslai 2005; 1(38): 39-42. ISSN 1392-6373
4. Liutkevičiūtė Navickienė J. Naujienos onkodermatologijoje. Onkologija, 2008; 2:40-1; 48, ISSN 1822-8623

Tezės:

1. Bloznelytė-Plėšnienė L, Čeburkovas O, Dambrauskaitė E, Pakalniškienė L, Navickienė J. Aplikacinės ALA- ir HpD- fotodinaminės terapijos skirtumai gydant odos bazoląstelinį vėžį. Teoriniai ir praktiniai piktybinių navikų konservatyvios terapijos aspektai, Palanga 1999. p. 143.
2. Liutkevičiūtė-Navickienė J, Bloznelytė-Plėšnienė L, Mordas A. Topical photodynamic therapy in skin and mucosal lesions. In: Abstracts of Third Baltic Congress of Oncology, Vilnius 2002. p. 266. ISBN 9986-784-30-1
3. Bloznelyte-Plesniene L, Novickovas A, Liutkeviciute-Navickiene J, Pakalniskiene L, Zukauskas A, Rotomskis R. Fluorescence diagnosis of different skin and mucosal malignances. IX International Conference on Laser Applications in Life Sciences. Conference Digest, Vilnius 2002. p. 105. ISBN 9986-479-89-4
4. Dukšaitė A, Ulys A, Navickienė J. Antinksčių navikų ultragarsinė diagnostika. Akušerijos ir ginekologijos ultragarsinė diagnostika 2003; 4 (1priedas) : 11. ISSN 1648-0910
5. Liutkevičiūtė Navickienė J, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. In Program and Abstracts of 4th Baltic Congress of Oncology, Tartu 2006. p.149.
6. Liutkeviciute Navickiene J, Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. The European Journal of Cancer Supplements, 2007; 5 (4): p. 399. ISSN 1359-6349
7. Liutkeviciute Navickiene J, Plesniene L, Mordas A. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. AAD 66th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Abstract Book, 2008: p. 18.
8. Bloznelyte-Plesniene L, Liutkeviciute Navickiene J, Mordas A, Cepulis V. Laser treatment of malignant tumors located in ocular adnexa. EJSO- European Journal of Surgical Oncology, 2008; 34 (9): p. 1010. ISSN 0748-7983
9. Liutkeviciute Navickiene J, Mordas A, Rutkovskiene L, Plesniene L. Skin and mucosal fluorescence diagnosis with different light sources. EJSO-

European Journal of Surgical Oncology, 2008; 34 (9): p. 1030. ISSN 0748-7983

10. Rutkovskiene L, Sendiulienė D, Liutkeviciute-Navickiene J, Bloznelyte-Plesniene L. Sensitization of rat C6 glioma cells to ionizing radiation by porphyrins (radiosensitization of tumor cells). In Program and Book of Abstracts of 7th International Meeting on the Effects of Low Doses of Radiation in Biological Systems: New Perspectives on Human Exposure (LOWRAD 2008), Lisbon, 2008: p.121.
11. Liutkeviciute Navickiene J, Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. In Congress Abstracts of 12th World Congress on Cancers of the Skin. www.kenes.com/wccs2009.
12. Liutkeviciute Navickiene J, Bloznelyte-Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. In Book of Abstracts of the 2nd Congress of Baltic Association of Laser Medicine (BALM), 2009. p. 15.
13. Liutkeviciute Navickiene J, Bloznelyte-Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester. European Journal of Cancer Supplements 2009;7 (2): 587. ISSN 1359-6349.

Pranešimai konferencijose:

1. Bloznelytė-Plėšnienė L, Čeburkovas O, Dambrauskaitė E, Pakalniškienė L, Navickienė J. Aplikacinės ALA- ir HpD- fotodinaminės terapijos skirtumai gydant odos bazoląstelinį vėžį. III Lietuvos chemoterapeutų, onkoradiologų ir radioterapeutų kongresas. Palanga 1999 gegužės 5-8 d.
2. Liutkevičiūtė-Navickienė J. ALA galimybės piktybinių ir ikivėžinių darinių diagnostikoje. Vyriausybės remiamos mokslo programos “Lazerinė sensibilizacija navikų terapijoje” seminaras “Fotodinaminių procesų fizikiniai ir medicininiai aspektai”. Vilnius 1999 gruodžio 07 d.

3. Liutkevičiūtė-Navickienė J. Fotodinaminė terapija ir diagnostika, jų pritaikymas neurochirurgijoje. VUMF Neuroangiochirurgijos klinika ir VGPUL paskaitų ciklas. Vilnius 2000 kovo 10 d.
4. Liutkevičiūtė-Navickienė J, Bloznelytė-Plėšnienė L, Mordas A. Topical photodynamic therapy in skin and mucosal lesions. Third Baltic Congress of Oncology, Vilnius 2-4 May, 2002.
5. Bloznelyte-Plesniene L, Novickovas A, Liutkeviciute-Navickiene J, Pakalniskiene L, Zukauskas A, Rotomskis R. Fluorescence diagnosis of different skin and mucosal malignances. IX International Conference on Laser Applications in Life Sciences. Vilnius 7-11 July, 2002.
6. Dukšaitė A, Ulys A, Navickienė J. Antinksčių navikų ultragarsinė diagnostika. Mokslinė- praktinė konferencija “ Ultragarsinė diagnostika 2003”. Palanga, 2003 gegužės 23-24d.
7. Liutkeviciute-Navickiene J. PDD of different types of tumor. International conference on Development of medical buildings and technology. Vilnius 17-20 September, 2004.
8. Liutkevičiūtė-Navickienė J, Bloznelytė-Plėšnienė L, Rutkovskiene L. Lasers in treatment and diagnostic of skin and mucosal lesions. 1st Congress of BALM. Vilnius 7 September, 2005.
9. Liutkevičiūtė Navickienė J, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. 4th Baltic Congress of Oncology. Tartu, Estonia 25-27 May, 2006.
10. Liutkevičiūtė Navickienė J. Odos ir gleivinių navikų fotodinaminė diagnostika. Respublikinė konferencija “Diagnostikos ir gydymo naujovės dermatoonkologijoje”. Vilnius, 2007 balandžio 20d.
11. Liutkeviciute Navickiene J, Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. The European Cancer Conference (ECCO 14) Barcelona, Spain 23-27 September, 2007
12. Liutkeviciute Navickiene J, Plesniene L, Mordas A. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. AAD 66th Annual Meeting of the

American Academy of Dermatology. San Antonio, TX, USA 1-5 February, 2008

13. Bloznelyte-Plesniene L, Liutkeviciute Navickiene J, Mordas A, Cepulis V. Laser treatment of malignant tumors located in ocular adnexa. 14th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO 2008). The Hague, The Netherlands, 10-12 September 2008
14. Liutkeviciute Navickiene J, Mordas A, Rutkovskiene L, Plesniene L. Skin and mucosal fluorescence diagnosis with different light sources. 14th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO 2008). The Hague, The Netherlands, 10-12 September 2008
15. Rutkovskiene L, Sendiuliene D, Liutkeviciute-Navickiene J, Bloznelyte-Plesniene L. Sensitization of rat C6 glioma cells to ionizing radiation by porphyrins (radiosensitization of tumor cells). 7th International Meeting on the Effects of Low Doses of Radiation in Biological Systems: New Perspectives on Human Exposure (LOWRAD 2008). Lisbon, Portugal, 27-29 November 2008
16. Liutkeviciute Navickiene J, Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. 12th World Congress on Cancers of the Skin. Tel Aviv, Israel, May 3-6, 2009.
17. Liutkeviciute-Navickiene J, Bloznelyte-Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Photodynamic diagnostics of skin and mucosal lesions. 2nd Congress of Baltic Association of Laser Medicine (BALM), Vilnius, 4-5 September 2009.
18. Liutkeviciute Navickiene J, Bloznelyte-Plesniene L, Mordas A, Rutkovskiene L. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester. Joint ECCO 15-34th ESMO Multidisciplinary Congress, Berlin, Germany, 20-24 September 2009.

11. PRIEDAI

Lietuvos bioetikos komiteto leidimai



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 188710595, Vilniaus g. 33-230, LT-01119 Vilnius, tel./faks. + (370~5) 212 45 65, www.sam.lt/bioetika

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2006-09-08 Nr.: 38

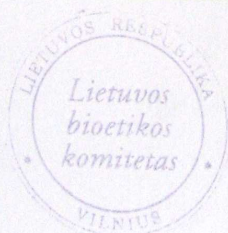
Biomedicininio tyrimo pavadinimas: „Odos ir gleivinių navikų fotodinaminė diagnostika“ Protokolo Nr.: 1 Data: 2006 m. vasario 17 d.
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Versija: 1
Pagrindinis tyrėjas: Habil. m. dr. Laima Plėšnienė
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto Onkologijos institutas Lazerių ir fotodinaminės terapijos laboratorija Įstaigos adresas: Santariškių 1, Vilnius

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio **2006 m. rugsėjo 5 d.**, sprendimu.

Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1	Gyd. Gintarė Breivienė	Pediatrija	taip
2	Gyd. Vytautas Čepulis	Onkologija	taip
3	Doc. Eugenijus Gefenas	Bioetika	taip
4	Doc. Zita Liubarskienė	Filosofija	taip
5	Dr. Andrius Narbekovas	Teologija	taip
6	Prof. Algimantas Raugalė	Pediatrija	taip
7	Doc. Krescentius Stoškus	Filosofija	ne
8	Gyd. Vytautas Tutkus	Mikrochirurgija	ne
9	Dalia Zeleckienė	Teisė	ne

Lietuvos bioetikos komitetas dirba vadovaudamasis Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

Pirmininkas



A.V.

Eugenijus Gefenas



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 188710595, Vilniaus g. 33-230, LT-01119 Vilnius, tel./faks. + (370 -5) 212 45 65, www.sam.lt/bioetika

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2006-12-22 Nr.: 62

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: Odos ir gleivinių navikų fotodinaminė diagnostika. Nr. 2	
Protokolo Nr.:	2
Data:	2006 m. vasario 17 d.
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Versijos Nr.: 1 Data: 2006 m. vasario 17 d.	
Pagrindinis tyrėjas: Med. m. dr., habil. dr. Laima Plėšnienė	
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, Lazerinės ir fotodinaminės terapijos laboratorija Įstaigos adresas: Santariškių g. 1, Vilnius	

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio **2006 m. gruodžio 20 d.**, sprendimu.

Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1	Gyd. Gintarė Breivienė	Pediatrija	taip
2	Gyd. Vytautas Čepulis	Onkologija	taip
3	Doc. Eugenijus Gefenas	Bioetika	taip
4	Doc. Zita Liubarskienė	Filosofija	taip
5	Dr. Andrius Narbekovas	Teologija	ne
6	Prof. Algimantas Raugalė	Pediatrija	taip
7	Doc. Krescentius Stoškus	Filosofija	taip
8	Gyd. Vytautas Tutkus	Mikrochirurgija	taip
9	Dalia Zeleckienė	Teisė	ne

Lietuvos bioetikos komitetas dirba vadovaudamasis Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

Pirmininkas

A.V.



Eugenijus Gefenas

ASMENS INFORMAVIMO FORMA Nr. 1

Gerbiamas Paciente,

Kviečiame dalyvauti moksliniame klinikiniam tyrime:

“ODOS IR GLEIVINIŲ NAVIKŲ FOTODINAMINĖ DIAGNOSTIKA”

Kadangi siūlome Jums dalyvauti šiame tyrime, norėdami padėti suvokti tyrimo esmę, pateikiame Jums šią informaciją. Nedvejodami klauskite, kas pateiktoje informacijoje Jums neaišku, o mes pasistengsime kuo išsamiau viską paaiškinti.

TYRIMO TIKSLAS

Jūs žinote, kad Jums jau nustatyta onkologinė liga ar jos atsinaujinimas. Mes Jums siūlome metodą, kuris galbūt galėtų pagerinti naviko ar jo atsinaujinimo diagnostiką, patikslinti naviko ribas. Tai, ką mes Jums siūlome, yra tik klinikinis tyrimas ir mes negalime duoti jokių garantijų, kad ši diagnostika bus pakankamai efektyvi, nors to ir tikimės.

Tyrimo tikslas - išsiaiškinti fotodinaminės diagnostikos efektyvumą, diagnozuojant Jums įtariamą onkologinę ligą, ar jos atsinaujinimą. Šis tyrimas gali padėti nustatyti naviko tikslias ribas, įvertinti jo piktybiškumą, jo išplitimą, o vėliau, kartojant fotodinaminę diagnostiką po jau atlikto gydymo įvertinti gydymo radikalumą (užbaigtumą). Tai leis mums ateityje įvertinti fotodinaminės diagnostikos jautrumą ir specifiškumą taikant šį diagnostinį metodą onkologijoje ir nustatyti, kokių histologinių formų piktybiniai navikai jautrūs šiam diagnostikos metodui. Ši diagnostikos metodą galima taikyti neribotą kiekį kartų. Informuojame Jus, kad bet kuriame tyrimo etape Jūs galite atsisakyti toliau dalyvavimo šiame tyrime.

TYRIMO EIGA

Jeigu Jūs dalyvausite šiame tyrime, Jums bus atliekamos šios procedūros:

Ant diagnozuotų navikinių pažeidimų bus užtepama fotosensibilizatoriaus – Metvix kremo, kuris bus nuvalomas po 3 val.

Kadangi Jums morfologiškai nustatyti odos ar gleivinių piktybiniai navikai ir taikomas fotodinaminis gydymas, fotodinaminę diagnostiką atliksime prieš aplikacinę fotodinaminę terapiją (FDT), jos metu bei tuoj po jos. Tikimės, kad ši diagnostika kartu padės įvertinti FDT radikalumą.

Fotodinaminė diagnostika atliekama 0,5-3 min., ji visiškai neskausminga. Taikant fotodinaminę diagnostiką audiniai bus apšviečiami mažo intensyvumo tinkamo bangos ilgio šviesa. (Naudojant tokius prietaisus - šviesos diodus, jokių apsaugos priemonių nereikia.) Bus vertinama apšvietimo metu atsirandanti audinių fluorescencija. Ji bus fotografuojama skaitmeniniu fotoaparatu ir duomenys saugomi kompiuteryje.

Aplikacinę fotodinaminę diagnostiką bus galima kartoti kas 24 val., procedūrų skaičius neribojamas. Prieš atliekant fotodinaminę diagnostiką arba jos metu Jums bus atliekama biopsija, tai yra paimamas mažas audinių gabalėlis (0,1-0,5 cm) ar tik paviršius pagrandomas aštriu instrumentu, ir taip gautos ląstelės tiriamos laboratorijoje (atliekamas histologinės sandaros ir/ar ląstelių struktūros ištyrimas). Šis tyrimas visuomet būtinas nustatant ir dokumentuojant onkologinę ligą.

Jeigu Jūsų neatrinksime dalyvauti tyrime, Jums paaiškinsime to priežastis. Jūs negalite dalyvauti šiame tyrime, jeigu Jums nustatytas porfirinų apykaitos sutrikimas.

Mes negalime Jūsų įtraukti į tyrimą, jeigu:

- Jums nustatytas porfirinų apykaitos sutrikimas.
- Jūs alergiškas Metvix kremui.
- Jūs jaunesnis nei 18 metų.
- Jūs laukiatės kūdikio.

TYRIMO RIZIKA

Išspėjame Jus, kad fotodinaminė diagnostika iki šiol, išskyrus VU Onkologijos institutą, niekur Lietuvoje nebuvo taikoma. Po preparato Metvix vartojimo pažeistas odos sritis ir aplinkinę odą reikia saugoti nuo saulės spindulių apytikriai 2 dienas. Mūsų duomenimis, iki šiol jokių su aminolevulinatais susijusių nepageidaujamų reiškinių po fotodinaminės diagnostikos nėra buvę (to nėra aprašyta ir mums prieinamoje literatūroje). Naudojant Metvix kremą fotodinaminei terapijai, Metvix preparato charakteristikų santraukoje nurodomos tokios nepageidaujamos reakcijos: labai dažnos (iki 60%) – odos skausmas, deginimo jausmas, eritema (odos paraudimas); dažnos – parestezija (sutrikęs jutimas), galvos skausmas, odos infekcija, odos išopėjimas, odos tinimas ir kt.; nedažnos – akių tinimas, akių skausmas, kraujavimas iš žaizdos, pykinimas, nuovargis, odos bėrimas ir kt. Manome, kad aprašyti šalutiniai reiškiniai susiję ir su fotodinaminės terapijos metu naudojamų šviesos šaltinių didele galia ir ilgu apšvietimu. Diagnostikos metu naudosisime tą patį preparatą, bet šviesos šaltinio galia bus šimtus kartų mažesnė ir šviesime vos kelias sekundes.

KOKIA GALI BŪTI TYRIMO NAUDA

Jūs galite neturėti jokios naudos dalyvaudami tyrime. Tyrimas gali padėti diagnozuoti onkologinę ligą, patikslinant jos išplitimą, naviko tikslias ribas ir gydymo radikalumą.

Tyrimų metu sukaupta medžiaga leis nustatyti, kokius piktybinius navikus galima nustatyti fotodinaminės diagnostikos metodu. Tyrimo rezultatai gali duoti naudingos informacijos apie šio diagnostinio metodo jautrumą bei specifiskumą.

ALTERNATYVŲ DIAGNOSTIKOS BŪDAI

Jeigu atsisakytumėte dalyvauti šiame tyrime, Jums būtų taikomas įprastinis fotodinaminis gydymas, prieš gydymą ir po jo būtų atliekama akimi įtariamų sričių biopsija ir planine tvarka atliekamas histologinės sandaros ir/ar ląstelių struktūros ištyrimas.

KONFIDENCIALUMAS

Tyrimo metu užrašyti duomenys apie Jus, taip pat apie Jūsų sveikatą visą laiką bus laikomi griežtai konfidencialiais. Tačiau Etikos komiteto nariams ir medicinos priežiūros institucijoms bus leidžiama susipažinti su šiais duomenimis. Pasirašydamas sutikimo formą, Jūs duodate leidimą naudotis duomenimis dabartinio tyrimo metu ir vėliau bet kokiame kitame, su šiuo tyrimu susijusiame tyrime (net jei pasitrauksite iš tyrimo). Mes pasilieiname teisę publikuoti gautus gydymo rezultatus, tiriamųjų fotografijas arba filmuotą medžiagą, nenurodant asmens. Daugumoje atvejų iš fotografijų niekaip nebus įmanoma identifikuoti paciento. Visais kitais atvejais

fotografijos bus naudojamos tik esant raštiškam tiriamojo sutikimui panaudoti jas konkrečiu tikslu.

SAVANORIŠKAS DALYVAVIMAS

Dalyvavimas šiame tyrime yra savanoriškas. Pacientai išsaugo visas savo juridines ir etines teises. Jūs galite be jokio pasiaiškinimo pasitraukti iš tyrimo. Jeigu Jūs pasitraukiate iš tyrimo dėl šalutinio poveikio, prašome apie tai informuoti savo gydytoją. Jeigu gydytojas manys, kad Jums būtų naudingiau nutraukti tyrimą, jis gali tai padaryti bet kuriuo metu be Jūsų sutikimo. Jeigu Jūs pats nutarsite nedalyvauti ar nutraukti tyrimą, tai jokių būdu neatsilieps Jūsų tolesniam gydymui ir priežiūrai. Gydytojas Jums paaiškins dalyvavimo tyrime nutraukimo procedūrą. Kartais mokslinio tyrimo metu sužinoma nauja informacija apie tiriamąjį vaistą. Jeigu taip atsitiktų, gydytojas, atliekantis tyrimą, Jums apie tai praneš ir aptars su Jumis, ar Jūs norėsite toliau dalyvauti tyrime. Jeigu nuspręsite dalyvauti tyrime, paprašysime pasirašyti atnaujintą sutikimo formą.

Dalyvaujant šiame tyrime, esant finansinei būtinybei, kurio nors vieno ar kelių fotodinaminės diagnostikos kursų metu Jums gali tekti pačiam nusipirkti vaistą - fotosensibilizatorių ir bent iš dalies kompensuoti diagnostikos išlaidas.

PAPILDOMA INFORMACIJA

Jeigu turite klausimų apie šio tyrimo riziką, galimas šalutines reakcijas ar Jūsų, kaip paciento, teises arba jei Jūs jaučiate kokius nors simptomus, kurie galėtų būti susiję su tyrimu, ar reikėtų ekstrinės pagalbos, prašom susisiekti su gydytoja Laima Bloznelyte-Plėšniene, tel.: (8 5) 278 68 05 (darbo), (8 5) 231 81 97 (namų). Lietuvos bioetikos komiteto tel.: (8 5) 212 45 65.

ASMENS INFORMAVIMO FORMA Nr. 2

Gerbiamas Paciente,

Kviečiame dalyvauti moksliniame klinikiniam tyrime:

“ODOS IR GLEIVINIŲ NAVIKŲ FOTODINAMINĖ DIAGNOSTIKA”

Kadangi siūlome Jums dalyvauti šiame tyrime, norėdami padėti suvokti tyrimo esmę, pateikiame Jums šią informaciją. Nedvejodami klauskite, kas pateiktoje informacijoje Jums neaišku, o mes pasistengsime kuo išsamiau viską paaiškinti.

TYRIMO TIKSLAS

Jūs žinote, kad Jums jau nustatyta onkologinė liga ar jos atsinaujinimas. Mes Jums siūlome metodą, kuris galbūt galėtų pagerinti naviko ar jo atsinaujinimo diagnostiką, patikslinti jo ribas. Tai, ką mes Jums siūlome, yra tik klinikinis tyrimas ir mes negalime duoti jokių garantijų, kad ši diagnostika bus pakankamai efektyvi, nors to ir tikimės.

Tyrimo tikslas - išsiaiškinti fotodinaminės diagnostikos efektyvumą, diagnozuojant Jums įtariamą onkologinę ligą, ar jos atsinaujinimą. Šis tyrimas gali padėti nustatyti naviko tikslias ribas įvertinti jo piktybiškumą, jo išplitimą, o vėliau, kartojant fotodinaminę diagnostiką po jau atlikto gydymo įvertinti gydymo radikalumą (užbaigtumą). Tai leis mums ateityje įvertinti, fotodinaminės diagnostikos jautrumą ir specifiškumą taikant šį diagnostinį metodą onkologijoje ir nustatyti, kokių histologinių formų piktybiniai navikai jautrūs šiam diagnostikos metodui. Ši diagnostikos metodą galima taikyti neribotą kiekį kartų. Informuojame Jus, kad bet kuriame tyrimo etape Jūs galite atsisakyti nuo dalyvavimo šiame tyrime.

TYRIMO EIGA

Jeigu Jūs dalyvausite šiame tyrime Jums bus atliekamos šios procedūros:

Ant įtariamų ar diagnozuotų navikinių pažeidimų bus užtepama fotosensibilizatoriaus – ALA (5-aminolevulininės rūgšties) tepalo ir nuvaloma po 2-8 val. Burnos gleivinės navikams diagnozuoti bus naudojamas 0,4 proc. 5-ALA tirpalas, juo skalaujama burna. Po 1-2 val. fiksuojama fluorescencija. Kadangi Jums morfologiškai nustatyti odos ar gleivinių piktybiniai navikai ir taikomas fotodinaminis gydymas, fotodinaminę diagnostiką atliksime prieš aplikacinę fotodinaminę terapiją (FDT), jos metu bei tuoj po jos. Tikimės, kad ši diagnostika kartu padės įvertinti FDT radikalumą.

Fotodinaminė diagnostika atliekama 0,5-3 min, ji visiškai neskausminga. Taikant fotodinaminę diagnostiką audiniai bus apšviečiami mažo intensyvumo tinkamo bangos ilgio šviesa. Naudojant tokius prietaisus - šviesos diodus, jokių apsaugos priemonių nereikia. Bus vertinama apšvietimo metu atsirandanti audinių fluorescencija. Ji bus fotografuojama skaitmeniniu fotoaparatu ir duomenys saugomi kompiuteryje.

Aplikacinę fotodinaminę diagnostiką, jei reikia galima kartoti kas 24 val. Prieš atliekant fotodinaminę diagnostiką arba jos metu Jums bus imama biopsija, tai yra paimamas mažas audinių gabalėlis (0,1-0,5 cm) ar tik paviršius pagramdomas aštriu instrumentu, ir taip gautos ląstelės tiriamos laboratorijoje (atliekamas

histologinės sandaros ir/ar ląstelių struktūros ištyrimas). Šis tyrimas visuomet būtinas nustatant ir dokumentuojant onkologinę ligą.

Jeigu Jūsų neatrinksime dalyvauti tyrime, Jums paaiškinsime to priežastis. Jūs negalite dalyvauti šiame tyrime, jeigu Jums nustatytas porfirinų apykaitos sutrikimas.

Mes negalime Jūsų įtraukti į tyrimą, jeigu:

- Jums nustatytas porfirinų apykaitos sutrikimas.
- Jūs alergiškas ALA kremui.
- Jūs jaunesnis nei 18 metų.
- Jūs laukiatės kūdikio.

TYRIMO RIZIKA

Išpėjame Jus, kad fotodinaminė diagnostika iki šiol, išskyrus VU Onkologijos institutą, niekur Lietuvoje nebuvo taikoma. Pavartojus preparatą ALA pažeistas odos sritis ir aplinkinę odą reikia saugoti nuo saulės spindulių apytikriai 2 dienas. Literatūros ir mūsų duomenimis, iki šiol jokių su aminolevulinatais susijusių nepageidaujamų reiškinių po fotodinaminės diagnostikos nėra buvę

KOKIA GALI BŪTI TYRIMO NAUDA

Jūs galite neturėti jokios naudos dalyvaudami tyrime. Tyrimas gali padėti diagnozuoti onkologinę ligą, patikslinti jos išplitimą, naviko tikslias ribas ir padidinti gydymo radikalumą, imant tyrimą iš fluorescuojančių sričių.

Tyrimų metu sukaupta medžiaga leis nustatyti, kokius piktybinius navikus galima nustatyti fotodinaminės diagnostikos metodu. Tyrimo rezultatai gali duoti naudingos informacijos apie šio diagnostinio metodo jautrumą bei specifiškumą.

ALTERNATYVŲS DIAGNOSTIKOS BŪDAI

Jeigu atsisakytumėte dalyvauti šiame tyrime, Jums būtų taikomas įprastinis fotodinaminis gydymas, prieš gydymą ir po jo, būtų imama biopsija iš akimi įtariamų sričių, ir planine tvarka atliekamas histologinės sandaros ir/ar ląstelių struktūros ištyrimas.

KONFIDENCIALUMAS

Tyrimo metu užrašyti duomenys apie Jus, taip pat apie Jūsų sveikatą visą laiką bus laikomi griežtai konfidencialiais. Tačiau Etikos komiteto nariams ir medicinos priežiūros institucijoms bus leidžiama susipažinti su šiais duomenimis. Pasirašydamas sutikimo formą, Jūs duodate leidimą naudotis duomenimis dabartinio tyrimo metu ir vėliau, bet kokiame kitame su šiuo tyrimu susijusiame tyrime (net jei pasitrauksite iš tyrimo). Mes pasilieiname teisę publikuoti gautus gydymo rezultatus, tiriamųjų fotografijas arba filmuotą medžiagą, nenurodant asmens. Daugumoje atvejų iš fotografijų niekaip nebus įmanoma identifikuoti paciento. Visais kitais atvejais fotografijos bus naudojamos tik esant raštiškam tiriamojo sutikimui panaudoti jas konkrečiu tikslu.

SAVANORIŠKAS DALYVAVIMAS

Dalyvavimas šiame tyrime yra savanoriškas. Pacientai išsaugo visas savo juridines ir etines teises. Jūs galite be jokio pasiaiškinimo pasitraukti iš tyrimo. Jeigu Jūs pasitraukiate iš tyrimo dėl šalutinio poveikio, prašome apie tai informuoti savo gydytoją. Jeigu gydytojas manys, kad Jums būtų naudingiau nutraukti tyrimą, jis gali

tai padaryti bet kuriuo metu be Jūsų sutikimo. Jeigu Jūs pats nutarsite nedalyvauti ar nutraukti tyrimą, tai jokių būdų neatsilieps Jūsų tolesniam gydymui ir priežiūrai. Gydytojas Jums paaiškins dalyvavimo tyrime nutraukimo procedūrą. Kartais mokslinio tyrimo metu sužinoma naujos informacijos apie tyrime naudojamą fotosensibilizatorių. Jeigu taip atsitiktų, gydytojas, atliekantis tyrimą, Jums apie tai praneš ir aptars su Jumis, ar Jūs norėsite toliau dalyvauti tyrime. Jeigu nuspręsite dalyvauti tyrime, paprašysime pasirašyti atnaujintą sutikimo formą.

Dalyvaujant šiame tyrime, esant finansinei būtinybei, kurio nors vieno ar kelių fotodinaminės diagnostikos kursų metu Jums gali tekti pačiam nusipirkti vaistą - fotosensibilizatorių ir bent iš dalies kompensuoti diagnostikos išlaidas.

PAPILDOMA INFORMACIJA

Jeigu turite klausimų apie šio tyrimo riziką, galimas šalutines reakcijas ar Jūsų kaip paciento teises arba jeigu jaučiate kokius nors simptomus, kurie galėtų būti susiję su tyrimu ar reikėtų ekstrinės pagalbos, prašom susisiekti su gydytoja Laima Bloznelyte-Plėšniene, tel.: (8 5) 278 68 05 (darbo), (8 5) 231 81 97 (namų). Lietuvos bioetikos komiteto tel.: (8 5) 212 45 65.