

7. SENSIBILIZUOTA FLUORESCENCIJA

Siekiant geresnio sveikų ir pažeistų audinių fluorescencijos kontrasto, į organizmą įterpiamos egzogeninės fluorescuojančios medžiagos, geriau besikaupiančios navikiniuose audiniuose. Dažniausiai tos medžiagos – tai tie patys fotosensibilizatoriai, kurie taikomi fotosensibilizuotai navikų terapijai (FNT) (Rotomskis ir kt., 2002). FNT – naujas navikų gydymo metodas, grįstas į organizmą įterpto fotosensibilizatoriaus sužadinimu šviesa, taip sukeliant citotoksines reakcijas. Fluorescencinės diagnostikos atveju sensibilizuotas poveikis – aktyvių deguonies formų generavimas ir jų sukeltos citotoksinės pažeidimos – yra nepageidaujamas, tad naudojamos daug mažesnės sensibilizatorių ir šviesos dozės. Verta paminėti, kad fluorescencinės diagnostikos metodo ir aparatūros kūrimas bei tobulinimas darė ir tebedaro ženklų poveikį FNT metodo raidai. Naviko ir aplinkinių sveikų audinių fluorescencinio kontrasto vaizdinimas paskatino pirmųjų FNT metodikų kūrimą (Schwartz, 1992; Lipson, 1960; Lipson ir kt., 1967; Gray ir kt., 1967). Fluorescencijos *in vivo* ir *ex vivo* matavimai suteikė daug informacijos apie fotosensibilizatorių farmakokinetiką (Braichotte ir kt., 1995a; Braichotte ir kt., 1995b; Gottfried ir kt., 1995; Furukawa ir kt., 1996; Abels ir kt., 1997), o sensibilizatoriaus kaupimosi ir blukimo stebėjimas matuojant fluorescencijos pokyčius buvo labai naudingas optimizuojant fotosensibilizuotos terapijos dozes (Braichotte ir kt., 1996; Jongen ir Sterenborg, 1997; Wilson ir kt., 1997; Rotomskis ir kt., 1998).

Sensibilizuotai fluorescencinei diagnostikai, panašiai kaip ir FNT, sensibilizatorius įterpiamas į organizmą sistemiškai arba taikomas išoriškai. Po kelių ar keliolikos valandų (nelygu sensibilizatoriaus prigimtis) daugiau sensibilizatoriaus susikaupia naviko pažeistuose audiniuose. Sužadinus tinkamo bangos ilgio šviesa navike gausiau susikaupusį sensibilizatorių, matoma jo fluorescencija padeda aptikti naviką ir nustatyti jo ribas.

Sensibilizuota fluorescencija gali būti taikoma:

- navikiniam dariniui aptikti *in vivo*;
- navikiniam dariniui vaizdinti *in vivo* tiek sensibilizuotos terapijos, tiek chirurginės operacijos metu;
- sensibilizatoriaus koncentracijai nustatyti įvairiuose audiniuose *in vivo*;

- sensibilizatoriaus blukimui fotosensibilizuotos terapijos metu įvertinti, taip apskaičiuojant “veikliąją terapijos dozę”;
- susikaupusio sensibilizatoriaus kiekiui įvertinti *ex vivo* iš audinių paimtuose mėginiuose;
- sensibilizatoriaus pasiskirstymo audiniuose arba ląstelėse tyrimui fluorescencinės mikroskopijos metodu.

7.1. Istorinė apžvalga

Pirmasis savaiminę eksperimentinių navikų fluorescenciją pastebėjo ir teisingai priskyrė ją navike susikaupusiam porfirinui prancūzas Polikardas (Policard, 1924). Selektyvus egzogeninio hematoporfirino kaupimasis navikiniame audinyje ir jo fluorescencija buvo pastebėti eksperimentuojant su gyvūnais 1942 metais Vokietijoje (Auler ir Banzer, 1942). Šis atradimas paskatino tolesnius selektyvaus porfirinų kaupimosi navikiniame audinyje tyrimus (Figge ir Weiland, 1948), tikintis panaudoti jį diagnostikai ir gydymui. Autoriai tyrė, kaip eksperimentinėms pelėms įskiepytuose navikuose kaupiasi įvairūs porfirinai: hematoporfirinas (Hp), cinko hematoporfirinas, koproporfirinas ir protoporfirinas. Visų tirtųjų porfirinų fluorescencija navikuose buvo aptikta praėjus 24-48 val. po jų suleidimo. Sveikuose audiniuose, išskyrus limfmazgius, taukinę ar gyjančias žaizdas, porfirinų fluorescencijos nebuvo aptikta. 1955 metais Rassmussan-Taxdal’as ir bendradarbiai prieš navikų šalinimo operaciją pacientams į veną suleisdavo Hp tirpalo (Rassmussan-Taxdal et al, 1955). Būdinga raudona Hp fluorescencija buvo matoma septyniuose iš aštuonių tirtų piktybinių navikų. Fluorescencijos intensyvumas didėjo proporcingai porfirino dozei: suleidus didesnes sensibilizatoriaus dozes, pavyko aptikti krūties naviką per odą ir adenokarcinomą per žarnos sienelę. Autoriai tikėjosi, kad šie atradimai bus pravartūs navikų diagnostikai.

Tiriant pastebėta, kad suleidus Hp fluorescuoja ne tik navikiniai ir limfiniai audiniai, bet ir tulžies pūslė bei takai. Šis reiškinys buvo imtas plačiau tirti eksperimentuojant su gyvūnais, o vėliau ir pacientais, tikintis juo pasinaudoti darant chirurgines operacijas (Peck ir kt., 1955). Visų stebėtų gyvūnų tulžies pūslės ir tulžies

takų raudona fluorescencija buvo tokia intensyvi, kad ją buvo galima nufotografuoti. Penkiems ligoniams suleidus nedideles (30-120 mg) Hp dozes trims iš jų navikų nebuvo aptikta. Tačiau padidinus dozę iki 1000 mg, dar dviem pacientams buvo nustatyta navikų lokalizacija. Hp metabolizmas buvo tirtas suleidus jo 40 mg į veną ir surinktuose frakcionuotuose tulžies mėginiuose nustatant Hp kiekį spektrofluorimetriškai. Didžiausias Hp kiekis tulžyje rastas praėjus 2–3 val. po suleidimo. Autoriai (Peck ir kt., 1955) padarė išvadą, kad tulžis gali būti vaizdinama sušvirkštus į veną Hp; tam reikia mažesnių dozių ir trumpesnio laiko tarpo po suleidimo, negu diagnozuojant navikus.

Kitas amerikietis S.Schwartz'as, sekdamas Figge darbais, tyrinėjo porfirinų kaupimąsi pelių navikuose. Naudodamas tuo metu vienintelį dideliais kiekiais gaminamą porfiriną – hematoporfiriną, jis greitai įsitikino, kad šis komercinis preparatas yra labai nešvarus ir grynas Hp jame tesudaro 30–65% (Schwartz, 1992). Tačiau išvalytas preparatas blogiau kaupėsi navikuose. Daug geriau kaupėsi mišinio, iš kurio jau buvo išskirtas Hp, liekanos. Toliau buvo kuriami nauji porfirinų preparatai, iš kurių tinkamiausias pasirodė acto ir sieros rūgštimis apdorotas mišinys, vėliau pavadintas hematoporfirino dariniu (HpD), galiausiai tapęs vaistu fotofrinu. S.Schwartz'as savo rezultatų spaudoje nepaskelbė, bet paragino R. Lipsoną iš JAV Mayo klinikos panaudoti HpD fluorescencinei navikų diagnostikai (Lipson ir kt., 1961).

7.2. Fluorescencinė diagnostika naudojant HpD

Pirmosios kartos sensibilizatoriai, porfirininės kilmės junginiai – HpD, fotofrinas, fotosanas, pasižymi specifinėmis spektrinėmis savybėmis. Žadinami 360–440 nm bangų ilgio šviesa šie sensibilizatorius fluorescuoja raudonai. 7.1 paveiksle pavaizduoti HpD molekulės energiniai šuoliai ir su jais susiję sugerties ir fluorescencijos spektrai. HpD sugerties spektro maksimumai yra maždaug ties 400, 500, 530, 570 ir 620 nm, fluorescencijos maksimumai – ties 630 nm ir 670 nm. Molekulių dimerizacija ir agregacija, labai būdinga porfirininės kilmės sensibilizatoriams, mažina fluorescencijos kvantinį našumą. Biologiniame audinyje susikaupusių sensibilizatorių fluorescencijos intensyvumas I_{fl} išreiškiamas:

$$I_{fl} = K \varphi I_0 (1 - T) = K \varphi I_0 (1 - 10^{-\epsilon c l}); \quad (7.1)$$

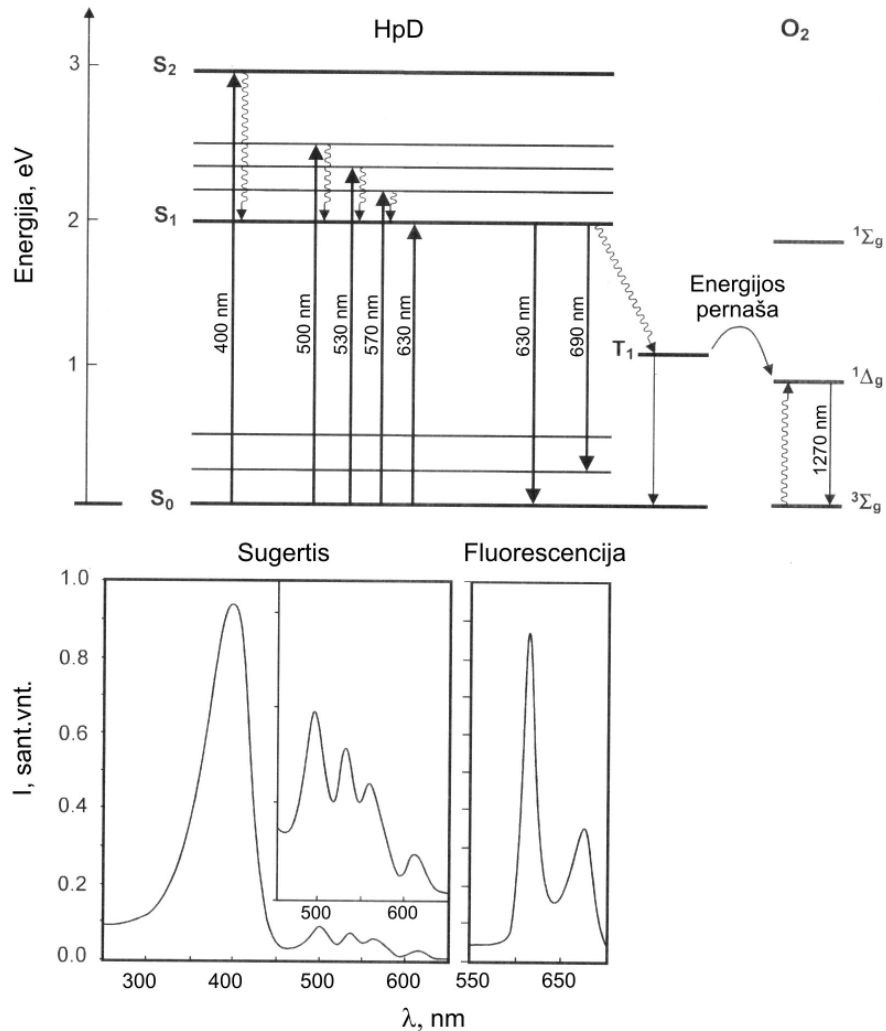
I_{fl} – fluorescencijos intensyvumas, proporcingas I_0 bandinį krintančios šviesos intensyvumui, fluorescencijos kvantiniam našumui ϕ ir monochromatinės šviesos sugerčiau ($1 - 10^{ecl}$). Aparatūrinė konstanta K priklauso nuo surenkamos šviesos erdvinio kampo, monochromatoriumi ar šviesos filtru riboto spektro pločio ir šviesos imtuvo jautrio. Kai bandinių optiniai tankiai nedideli, tenkinamos silpnai sugeriančio bandinio sąlygos, galima naudoti supaprastintą fluorescencijos intensyvumo išraišką

$$I_{fl} = I_0 K \phi \epsilon c l, \quad (7.2)$$

kuri gaunama (7.1) lygtį skleidžiant Teiloro eilute ir naudojant tik pirmąjį šio skleidimo narį, kitus atmetant kaip mažus ir neturinčius įtakos. Taigi, kai bandinių optiniai tankiai maži, fluorescencijos intensyvumas proporcingas fluorofotų koncentracijai bandinyje.

Kadangi sensibilizatorių koncentracija *in vivo* yra maža, manoma, kad didesnė jų dalis yra monomerų pavidalo, tad ir jų fluorescencijos žadinimui naudojama monomerų sugertį atitinkančio bangos ilgio šviesa.

H_pD fluorescencijos kvantinis našumas nedidelis, fluorescencinei diagnostikai naudojamos koncentracijos yra mažos, tad fluorescencijos signalas taip pat nėra stiprus. Tiriant vidaus organus padėtį sunkina fluorescencijos signalo surinkimas ir nuostoliai, patiriami signalui sklindant šviesolaidžiais. Raudoną egzogeninių porfirinų fluorescenciją maskuoja endogeninių porfirinų ir kitų junginių savitoji fluorescencija. Taigi tikrojo navikuose susikaupusio egzogeninio porfirino fluorescencijos signalo išskyrimas yra sunki ir techniškai sudėtinga procedūra. Iš formulės (7.1) išeina, kad fluorescencijos intensyvumas didėja didinant žadinimo šviesos intensyvumą, tačiau jo didinimą riboja sensibilizatoriaus fotoblukimas ir pavojus sukelti fotosensibilizuotą poveikį.



7.1 pav. Hematoporfirino darinio sugerties ir fluorescencijos spektrai ($C = 10^{-5}$ M; pH = 7,2)

Pirmieji Lipsono darbai patvirtino, kad HpD gali būti taikomas navikų diagnostikai. Buvo atliktas išsamus grupės pacientų, kuriems buvo įtariamas bronchų ar stemplės vėžys, tyrimas (Lipson ir kt., 1961). HpD fluorescencijos žadinimui buvo naudojama filtrais išskirta gyvsidabrio lempos šviesa (400 nm), šviesolaidžiu įvesta į endoskopą. Naviko fluorescencija buvo stebima per filtrą, kuris eliminavo atspindėtą gyvsidabrio lempos šviesą. Buvo tiriama 15 pacientų, kuriems 3 val. prieš endoskopiją į veną buvo suleidžiamas HpD (dozė – 2mg/kg kūno svorio). Dešimčiai pacientų fluorescencinės diagnostikos būdu buvo aptiktos piktybinės pažaidos. Histologiniai tyrimai piktybines ligas patvirtino 14 pacientų. Tai, kad nepavyko visų histologiškai nustatytų navikų aptikti fluorescenciniu metodu, buvo paaiškinta tuo, kad kai kurie

navikai buvo nepasiekiami šviesai. Šis darbas buvo pirmasis, parodęs fluorescencinės diagnostikos galimybes klinikoje.

Kitame darbe, atliktame 1967 metais, Lipsonas su bendradarbiais tyrė fluorescencinės bronchoskopijos galimybes (Lipson ir kt., 1967). Buvo tirta 50 ligonių; 32-uose iš 34 bronchoskopu pasiekiamų piktybinių darinių buvo matoma raudona HpD fluorescencija. Nepiktybinės pažaidos ne fluorescavo. Tais pačiais metais buvo atliktas tyrimas, skirtas gimdos kaklelio ir makšties pažaidų fluorescencinei diagnostikai (Gray ir kt., 1967). Fluorescencija buvo matoma 33-uose iš 34 tirtų piktybinių pažaidų; tačiau fluorescavo ir daugiau nei pusė (13 iš 23) nepiktybinių pažaidų. Vis dėlto tolesniais histologiniais tyrimais daugelyje šių pažaidų nustatyta karcinoma *in situ* arba ryški displazija. Dar po metų paskelbta išsami HpD sensibilizuotos fluorescencinės diagnostikos studija (Gregorie ir kt., 1968). Ištyrus 226 ligonius (173 piktybinius ir 53 nepiktybinius navikus), fluorescavo 84% adenokarcinomų, 77% plokščialąstelių karcinomų ir 62,5% sarkomų. Intensyviausiai fluorescavo plokščialąstelės pažaidos, silpniau – adenokarcinomos ir sarkomos. Tik 22% nepiktybinių pažaidų buvo pastebėta silpna fluorescencija. Ir nors šio tyrimo duomenimis gautas ženklus piktybinių ir nepiktybinių pažaidų fluorescencijos skirtumas, autoriai daro išvadą, kad metodo jautrumas ir specifiškumas nepakankamas patikimai diagnozuoti navikams. Tačiau jie siūlo fluorescenciniu metodu nustatyti naviko išplitimo ribas, ypač atliekant endoskopinius tyrimus.

1971 metais paskelbta galvos ir kaklo navikų HpD fluorescencinės diagnostikos studija (Leonard ir Beck, 1971). Ištyrus 40 pacientų paaiškėjo, kad būdingą raudoną HpD fluorescenciją skleidė 29 navikai, kurių piktybiškumas buvo patvirtintas histologiškai. Penkiems ligoniams HpD fluorescencija padėjo aptikti pažaidas ir nustatyti vietas, iš kur paimti mėginius. Du biopsijos mėginiai, kurie buvo klasifikuoti kaip sveiki, fluorescavo. Manoma, kad fluorescavo limfinis audinys, kurio buvo patekę į mėginį. Tad autoriai laiko, kad padidėjęs HpD kaupimasis limfiniame audinyje gali trukdyti tiksliai diagnozuoti galvos ir kaklo navikus.

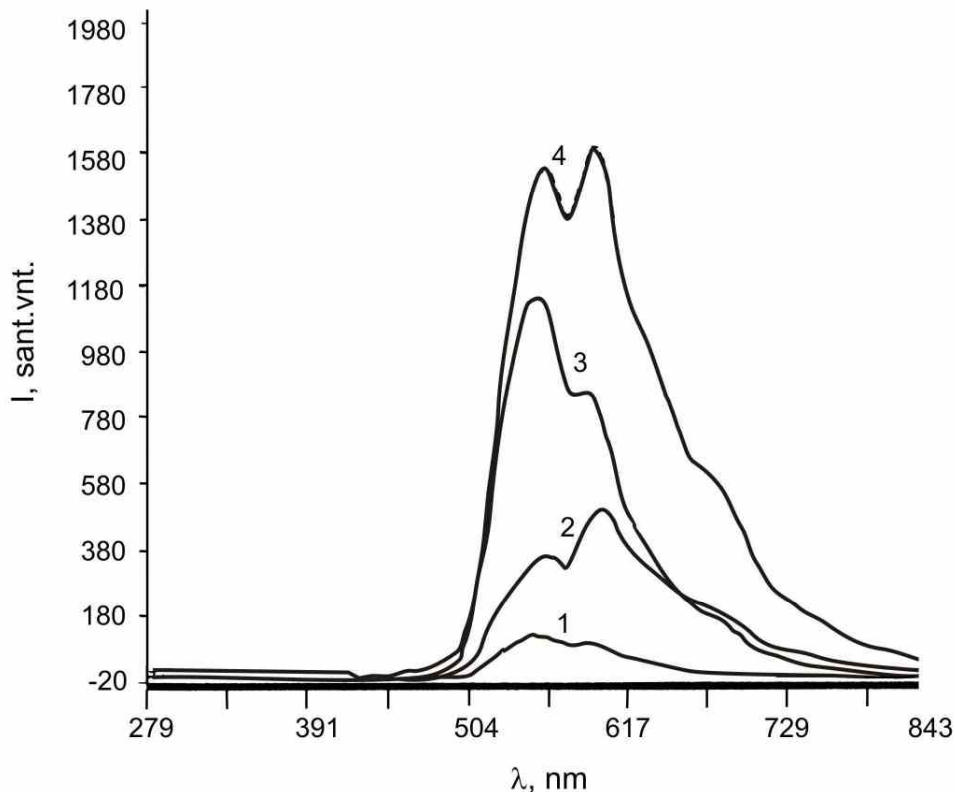
Nepaisydami įvairių metodo taikymo sunkumų Lipsonas su bendradarbiais tęsė fluorescencinės diagnostikos tyrimus ir gavo sėkmingų rezultatų tirdami ankstyvus gimdos kaklelio piktybinius pokyčius (Kyriazis ir kt., 1973). Dar po kelių metų tos pačios

Mayo klinikos darbuotojai pritaikė HpD fluorescenciją ankstyvų stadijų plaučių vėžiui diagnozuoti (Kinsey ir kt., 1978; Cortese ir kt., 1979). Geri rezultatai diagnozuojant karcinomą *in situ* gauti violetinę fluorescencijos žadinimo šviesą kaitaliojant balta šviesa. Taip buvo matoma naviko fluorescencija ir endoskopinis vaizdas baltoje šviesoje. Pritaikius HpD fluorescenciją 11 pacientų šlapimo pūslės karcinomai diagnozuoti, visos 11 pažaidų fluorescavo (Kelly ir Snell, 1976).

1979 metais, sukūrus kriptono jonų lazerį, jo spinduliuotė (405 nm) buvo pritaikyta HpD žadinimui apžiūrint endoskopiškai (Profio ir Doiron, 1979). Šio metodo galimybės ankstyvam plaučių vėžiui aptikti pirmiausia buvo tirtos eksperimentuojant su gyvūnais (Hayata ir Dougherty, 1983), o vėliau taikytos ir ligoniams, sergantiems bronchų vėžiu (Hayata ir kt., 1982). Suleidus 36 ligoniams HpD ir apžiūrint endoskopiškai, buvo nustatytos trys labai ankstyvos ir 33 kiek vėlesnės stadijos pažaidos.

Tiriant iš šlapimo pūslės įtartinų vietų paimtus mėginius, gauta gera fluorescencinių ir histologinių rezultatų koreliacija (Benson ir kt., 1983). Sveikos šlapimo pūslės sienos ne fluorescavo; geriausias kontrastas tarp sveikų ir pažeistų audinių buvo praėjus 2-3 valandoms po HpD suleidimo.

Aštuntojo dešimtmečio pabaigoje, kai buvo pradėti išsamūs eksperimentiniai ir klinikiniai FNT tyrimai (Rotomskis ir kt., 2002), HpD sensibilizuotos fluorescencijos taikymas navikų diagnostikai taip pat įgavo gana platų mastą. Netrukus pasirodė daug išsamių HpD sudėties tyrimo darbų, nes tai nėra vienalytės sudėties medžiaga (Dougherty ir kt., 1984; Boyle ir kt., 1987; Kessel ir kt., 1985; Land ir kt., 1986). Rinkoje atsirado vaistinė HpD forma – fotofrinas II (gamintojas – Quadra Logic Technologies, Inc., Kanada).



7.2 pav. Metastazių pažeistų limfinių mazgų fluorescencijos spektrai sušvirkštus lignonui į veną fotofrino II: 1 – sveikas audinys; 2 – fibrozinis audinys; 3 – aneurizma; 4 – sukalkėjimas (Papazoglou, 1995)

7.2 paveiksle pateikti metastazių pažeistų limfinių mazgų fluorescencijos spektrai, išmatuoti po 48 val. sušvirkštus lignonui į veną fotofrino II (dozė 0,75 mg/kg), žadinant He-Cd lazerio spinduliuote (442 nm). Spektrus sudaro plačios savitosios fluorescencijos juostos, turinčios hematoporfirino dariniams būdingas dvi smailes (Papazoglou, 1995).

Tinkamas fluorescencinei diagnostikai šis sensibilizatorius yra dėl emisijos raudonojoje spektro srityje 630–700 nm ruože (7.1 pav.) ir gana ilgos – 16 ns –

fluorescencijos gyvavimo trukmės. Tačiau jis turi ir nemažų trūkumų: jo sudėtis nehomogeninė, fluorescencijos kvantinis našumas gana mažas, kaupimosi navikiniuose audiniuose selektyvumą nedidelis ir ilgai išlieka susikaupęs odoje, dėl to ligonis turi vengti šviesos.

Tokių trūkumų neturinčių junginių poreikis skatino naujų – antrosios kartos – sensibilizatorių paieškas.

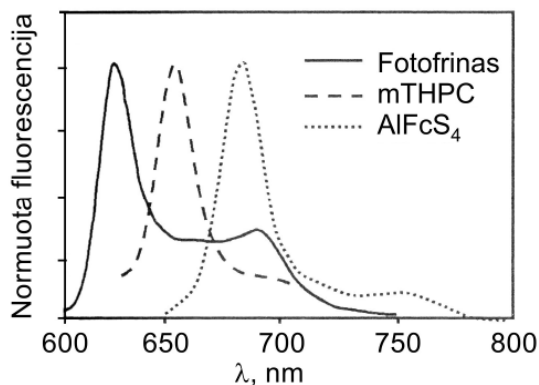
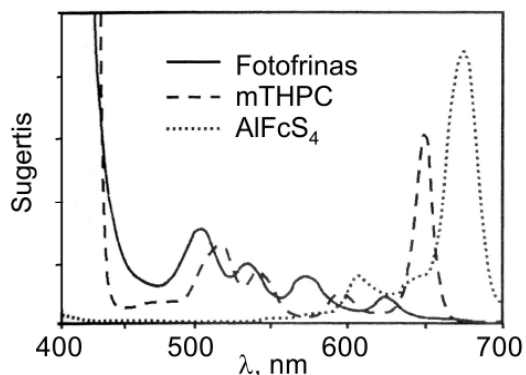
7.3. Antrosios kartos sensibilizatoriai ir jų taikymas fluorescencinei diagnostikai

Dauguma fluorescencinei diagnostikai naudojamų egzogeninių sensibilizatorių pirmiausia buvo kuriami fotosensibilizuotai terapijai. Todėl jiems būdinga gera sugertis raudonojoje spektro srityje ir didelis tripletinės būsenos užpildos kvantinis našumas. Jų specifiskumas navikiniams audiniams dažniausiai nėra didelis. Tokios savybės nėra optimalios egzogeniniams fluoroforams, nes labai svarbu, kad fluoroforai būtų pakankamai specifiški, t. y. geriau kauptųsi navikiniuose dariniuose negu sveikuose audiniuose. Taip pat svarbios tokių junginių fotofizikinės savybės. Pageidautina, kad jų fluorescencijos signalas būtų stiprus ir ženkliai viršytų savitosios fluorescencijos intensyvumą. Parinkti optimalų laiko tarpą tarp sensibilizatoriaus suleidimo ir fluorescencijos matavimo sudėtinga dėl to, kad didžiausias signalo intensyvumas ir kontrastas skirtinguose audiniuose pasiekiamas skirtingu laiku (Braichotte ir kt., 1995). Idealaus fluorescencinei diagnostikai sensibilizatoriaus savybės pateikiamos 7.1 lentelėje.

7.1 lentelė. Idealaus sensibilizatoriaus fluorescencinei diagnostikai savybės

Savybės	
<i>Fizikinės-cheminės</i>	Cheminis grynumas
	Geras tirpumas fiziologiškai tinkamuose tirpikliuose
	Didelis ekstinkcijos koeficientas ties žadinimo bangos ilgiu
<i>Fotofizikinės</i>	Didelis fluorescencijos kvantinis našumas
	Mažas singuletinio deguonies generavimo kvantinis našumas
	Kuo didesnis skirtumas tarp žadinimo ir fluorescencijos bangų ilgio

	Kuo mažesnis fluorescencijos spektro persiklojimas su savitosios fluorescencijos spektru
	Fotostabilumas
<i>Farmakologinės</i>	Veiksmingas ir selektyvus kaupimasis navikinėse ląstelėse
	Greitas pasišalinimas iš serumo ir sveikų audinių
	Mažas sisteminis toksiškumas
<i>Fototerapinės</i>	Minimalios fotopažaidos



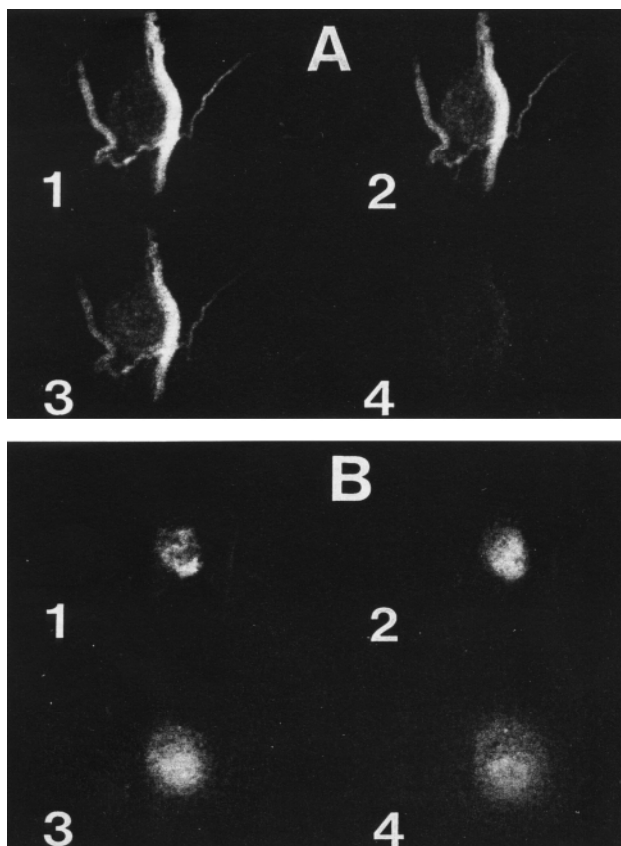
7.3 pav. Fotofrino ir antrosios kartos sensibilizatorių meta-tetrahidroksifenilchlorino ir aliuminio ftalocianino tetrasulfonato sugerties ir fluorescencijos spektrai

Dauguma šiuo metu sensibilizuotai terapijai ir fluorescencinei diagnostikai taikomų antrosios kartos sensibilizatorių yra policiklinės struktūros dariniai, gerai sugeriantys raudonosios spektro srities šviesą (650–850 nm) ir atitinkamai ją fluorescuojantys (7.2 lentelė ir 7.3 pav.). Ilgesnių bangų diapazone fluorescuojantys sensibilizatoriai, pavyzdžiui, ftalocianinai, fluorescencinei diagnostikai tinkami labiau, nes jų fluorescencijos spektrai mažiau persikloja su audinių savitosios fluorescencijos spektrais.

7.2 lentelė. Kai kurių sensibilizatorių, naudojamų fluorescencinei diagnostikai, optinės savybės

Sensibilizatorius	$\lambda_{\text{sugerties}}, \text{ nm}$	$\lambda_{\text{fluorescencijos}}, \text{ nm}$	Ekstinkcijos koeficientas, $\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$	Fluorescencijos kvantinis našumas
Fotofrinas (HpD)	420, 530	630, 690	3×10^3	<0,1
Benzoporfirinas	413	690	3×10^5	0,1–0,2
Feoforbidai	660–670	>670	-	<0,2
Ftalocianinai	670	740	10^5	0,3–0,5
Naftalocianinai	740–780	>800	3×10^5	0,2

Fluorescuojantys sensibilizatoriai dažniausiai yra makrociklinės struktūros molekulės, kurių fluorescencinės ir farmakokinetinės savybės priklauso nuo šoninių pakaitų prigimties ir padėties bei nuo molekulės centre prijungto metalo jono. Šiuo požiūriu gana išsamiai yra ištirti ftalocianinai (Boyle ir Dolphin, 1996; Allemann ir kt., 1997; Daziano ir kt., 1996). 6.4 paveikslas (Van Leengoed ir kt., 1993) iliustruoja, kaip keičiasi sensibilizatoriaus savybės, pasikeitus molekulės centre esančiam metalo jonui. Chloraliuminio ftalocianino tetrasulfonatas (AlS_4FcC), vandenyje tirpus junginys, gerai kaupiasi navikuose ir greit pasišalina iš kraujotakos, o cinko ftalocianino disulfonatas (ZnS_2Fc), taip pat tetrasulfonatai ir monosulfonatai, priešingai, gana silpnai kaupiasi



7.4. pav. Eksperimentinės žiurkių pienliaukės karcinomos, sensibilizuotos cinko ftalocianino disulfonatu (A) ir aliuminio ftalocianino tetrasulfonatu (B), fluorescencija ($\lambda_{\text{žad}}=610 \text{ nm}$). Vaizdai 1–4 gauti praėjus atitinkamai 5, 10, 60 ir 360 min. po sensibilizatoriaus sušvirkštimo

navikiniuose audiniuose, tačiau ilgai išlieka kraujo induose.

Daug naujų antrosios kartos sensibilizatorių, skirtų fotosensibilizuotai navikų terapijai, bandoma taikyti ir fluorescencinei diagnostikai. Pavyzdžiui, liutecio tekasfirinas (netetrapirolinės kilmės junginys, turintis išplėstą koordinacinę sritį), kurio sugerties maksimumas yra ties 732 nm, pasirodė gerai tinkantis fluorescencinei diagnostikai. Žadinant 450 nm bangos ilgio šviesa eksperimentinių navikų liutecio tekasfirinu sensibilizuota fluorescencija buvo matoma per navikus dengiantį odos sluoksnį (Woodburn, 1997). Feoforbido *a* ir savitosios fluorescencijos derinimas buvo sėkmingai taikytas eksperimentinio kasos vėžio vaizdinimui (Tassetti ir kt., 1997). Derinant hipericino (smailė ties 603 nm) ir savitąją (smailė ties 535 nm) fluorescenciją klinikoje, buvo sėkmingai diagnozuojamas skrandžio ir stemplės vėžys (Dets ir kt., 1996). Sensibilizuotos ir savitosios fluorescencijos derinimo diagnostiniai rezultatai buvo ženkliai geresni, negu taikant tik savitąją fluorescenciją.