

FOTOSENSIBILIZUOTA NAVIKŲ TERAPIJA

Skyriaus pradžioje trumpai supažindinama su vėžio atsiradimo aiškinimo teorijomis ir šiuolaikine samprata apie tai, kas yra vėžys. Apžvelgiama naujo vėžio gydymo metodo – fotosensibilizuotos navikų terapijos – kūrimo istorija, išdėstyti jo veikimo principai ir sensibilizuotos terapijos poveikis in vivo. Skyrius baigiamas singuletinio deguonies vaidmens fotosensibilizuotoje terapijoje nagrinėjimu.

Iš to, kas aptarta ankstesniuose skyriuose aiškėja, kad, tarpininkaujant fotosensibilizatoriams, ląstelės ar organizmai tampa jautrūs šviesai ir gali žūti. Taigi fotosensibilizuotos reakcijos gali būti sėkmingai taikomos gydant tam tikras ligas. Jau XX amžiaus pradžioje, vos ėmus moksliskai tyrinėti fotosensibilizacijos reiškinį, buvo suprasta, kokios didelės jo galimybės taikant įvairioms ligoms tarp jų ir vėžiui gydyti ir buvo imtas kurti naujas onkologinių ligų gydymo metodas – fotosensibilizuota navikų terapija (FNT). Kadangi fotosensibilizuoti vyksmai iki šiol plačiausiai taikomi būtent vėžiui gydyti, prieš pradėdami gilintis į FNT mechanizmus, trumpai susipažinsime su vėžio liga.

Istorinė kancerogenezės teorijų apžvalga. Vėžys yra žinomas nuo tada, kai žmonių visuomenė pirmą kartą įamžino savo veiklą. Vėžį pažino jau senovės egiptiečiai ir vėlesnės civilizacijos, tačiau dėl gana trumpos žmonių gyvenimo trukmės iki XIX amžiaus svarbiausia mirties priežastimi buvo infekcinės ligos. Dabar, kai dėl visuomenės sveikatos ir medicinos priežiūros pažangos infekcinės ligos yra gerai kontroliuojamos, padaugėjo žmonių, galinčių susirgti vėžiu. Nors mūsų senstančioje visuomenėje širdies ir kraujagyslių ligos dar yra pagrindinė mirties priežastis, piktybiniai navikai taip pat yra viena svarbiausių sveikatos apsaugos problemų pasaulyje: kasmet įregistruojama apie 10 mln. vėžiu susirgusių žmonių.

Beveik prieš 140 metų J. Muelleris įrodė, kad vėžys yra sudarytas iš ląstelių. Šis atradimas paskatino mokslininkus ieškoti pokyčių, padedančių nustatyti skirtumus tarp normalių ir navikinių ląstelių.

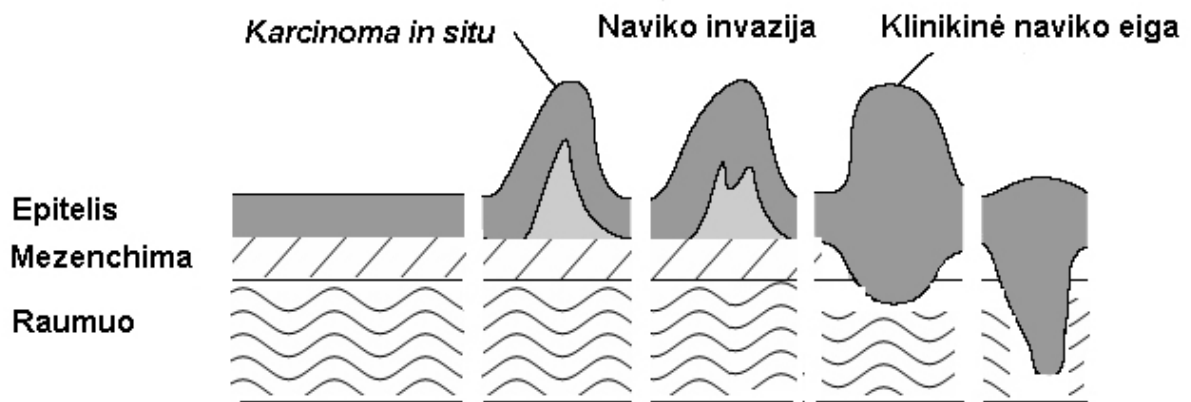
Klausimas, kodėl ir kaip atsiranda vėžys, nuo seno domino ir medikus, ir visuomenę. Sukurtos įvairios teorijos: R. Virchovo 1856 m. – vėžys atsiranda dėl lėtinio mechaninio ar cheminio ląstelių dirginimo; J. Conheimio 1878 m. – vėžys susidaro iš embrioninių ląstelių, kurios išlieka primitivios būklės diferencijuotuose organizmo audiniuose ir pradeda

daugintis veikiant išoriniams ar vidiniams veiksniams; V. Riberto 1904 m. – vėžys kyla iš ląstelių, kurios dėl įvairių priežasčių (traumos, uždegimo) embrioniniu ar poembrioniniu laikotarpiu nustoja diferencijuotis ir išlieka primityvios; mutagenezės teorija, paskelbta T. Boveri 1911 m. – ląstelių supiktybėjimas yra mutacijų somatinėse ląstelėse rezultatas; A. Fischer-Vaselso 1926 m. – vėžys atsiranda iš „navikinio prado“, kuri sudaro pakitusios embrioninės ar subrendusių audinių ląstelės; virusogeninė, paskelbta L. Zilberio 1946 m., – kancerogenezė prasideda virusui patekus iš aplinkos į organizmą ir integravusis į jo genomą. F. Burneto 1950 m. paskelbta koncepcija, pagal kurią piktybinio naviko atsiradimas yra imuniteto disbalanso rezultatas. Tarp kitų teorijų ar hipotezių yra ir kelios rusų mokslininkų pasiūlytos teorijos: polietiologinė, pasiūlyta N. Petrovo 1954 m., pasak kurios, nėra vienos specifinės piktybinio naviko augimo priežasties, taip kaip nėra vieningos regeneracijos, uždegimo ar sklaidos trūkumų priežasties; „trofinė teorija“, pasiūlyta L. Larionovo 1958 m., – ląstelės dėl nepakankamos mitybos per ilgesnį laiką įgauna naujų metabolizmo ypatumų ir pradeda naikinti normalias ląsteles; V. Emanuelio 1958 m. paskelbta laisvųjų radikalų hipotezė, pagal kurią ląstelė malignizuojausi dėl aktyvių ir agresyvių endogeninių junginių – laisvųjų radikalų poveikio. Didžiausio būrio sekėjų visose šalyse sulaukė cheminės kancerogenezės teorija, kurios vienas iš žymiausių atstovų yra L. Šabadas 1969 m.; 1979 m. Be žinomų egzogeninių kancerogeninių medžiagų, L. Šabadas įvardijo ir endogenines medžiagas.

Viena iš naujausių kancerogenezės teorijų yra evoliucinio rezistentiškumo teorija, 1963 m. paskelbta Lietuvos mokslininkės profesorės E. Moncevičiūtės-Eringienės. Ji teigia, kad malignizacijos esmė yra bendrabiologinio rezistentiškumo išraiška, kai dėl kenksmingo poveikio pažeistos, bet nežuvusios ląstelės supaprastėja, kad, esant nepalankioms sąlygoms, išsaugotų gyvybę. Jos grįžta į vienaląsčių organizmų egzistencijos būdą ir įgyja potencialą neribotai daugintis. Tai yra bendras pirminis ląstelių išlikimo mechanizmas, atsiradęs primityviose ląstelėse – bakterijose, kurioms patekus į nepalankias sąlygas susidaro jų L formos. Šiam natūraliam gamtos dėsniui evoliucijos eigoje tapo pavaldžios ir daugialąsčių organizmų, tarp jų ir žmogaus, ląstelės. Specifiniai kancerogenezės procesai – pokyčiai genome – priklauso antriniams kancerogenezės mechanizmui, atsirandančiam pirminių ląstelių rezistencijos apraiškų fone.

Kiekviena kancerogenezės teorija atspindėjo savo laikotarpio biologijos, medicinos ir patologijos žinias, tačiau visos jos padėjo iškelti pagrindinius klausimus vėžio problemą sprendžiantiems XXI amžiaus mokslininkams.

Kas yra vėžys? Pirmieji pokyčiai malignizacijos metu vyksta ląstelėje. Ląstelė transformuotis pradeda tada, kai normalios populiacijos ląstelėje įvyksta genų mutacijos. Mutacijos didina ląstelės polinkį dalytis, kai normaliomis sąlygomis ji turėtų būti ramybės būklės. Pakitusi ląstelė ar jos palikuonys vis dar atrodo normaliai, tačiau dalijasi per daug ir per greitai – vyksta hiperplazija. Praėjus kuriam laikui viena ar kelios iš šių ląstelių patiria vėlesnes mutacijas, kurios dar labiau sutrikdo ląstelės ir organizmo tarpusavio sąveiką bei ląstelių dalijimosi kontrolę. Šios ląstelės pradeda dar greičiau augti ir dalytis, kinta jų forma – vyksta displazija. Vėlesnės mutacijos dar labiau keičia ląstelių elgseną. Mutavusios ląstelės tampa vis netaisyklingesnių formų ir dydžių. Formuojasi ikiinvazinis arba *in situ* vėžys, kuris paprastai neįsiskverbia į ribas tarp audinių. Toks navikinis darinys gali išlikti ilgą laiką, tačiau, įvykus kitoms mutacijoms, ląstelės įgyja naujų savybių ir ima skverbtis į aplinkinius audinius arba metastazuoti (5.1. pav.).

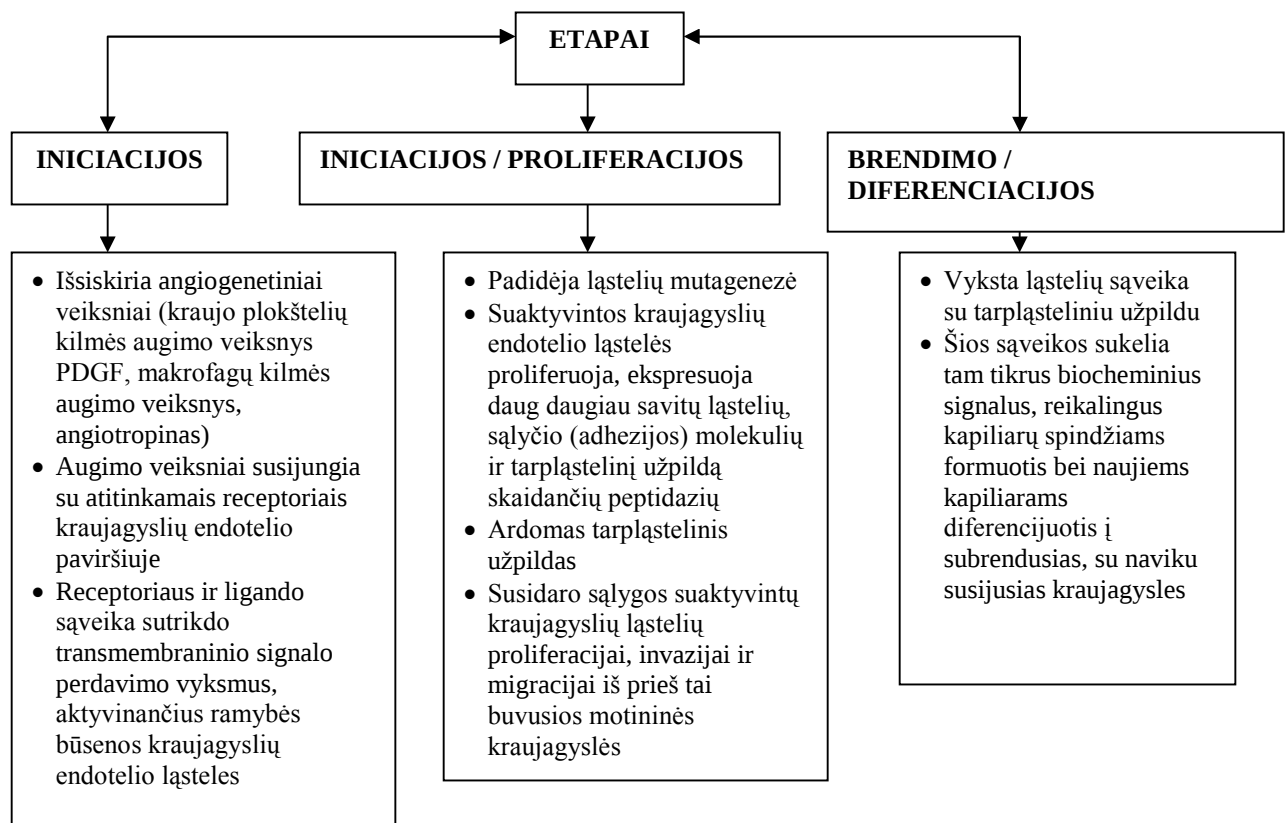


5.1 pav. Piktybinio naviko formavimosi schema

Svarbu pažymėti, kad piktybiniai navikai paprastai pradeda formuotis pakitusiame nesveikame audinyje. Tokie patologiniai audinių ir organų pakitimai, iš kurių gali susidaryti piktybiniai navikai, vadinami ikinavikiniais (*praeblastoma*) arba ikivėžiniais (*praecarcinoma* ir *praesarcoma*). Įvairių organų ikinavikiniai procesai yra skirtingi: odoje ar lūpoje – diskeratozės, kai kurios pigmentinės dėmės, skrandyje – atrofinis rigidinis gastritas, polipai,

randėjančios opos, gimdos kaklelyje – pseudoerozijos, diskeratozės. Nepiktybiniai navikai taip pat gali supiktybėti. Tarp tokių nepiktybinių navikų yra odos, gerklų, šlapimo pūslės papilomos, kiaušidžių cistadenomos ir kt.

Ląstelių piktybinė transformacija – tik pati naviko augimo pradžia. Kad transformavusios ląstelės galėtų augti, jas būtina aprūpinti krauju. Todėl svarbus vaskuliarizacijos procesas – kraujagyslių susidarymas ir plitimas. Be kraujagyslių navikas gali augti iki labai nedidelių matmenų. Didėjant navikui ir trūkstant deguonies dėl atitinkamų genų mutacijų tarpląsteliniam užpilde (matrikse) atsiranda cheminių junginių – angiogeninių veiksnių ir citokinų, kurie stimuliuoja naujų kapiliarų atsiradimą ir jų įaugimą į navikinį audinį – prasideda angiogenezė. Angiogenezė – tai sudėtingas vyksmas, kurio metu iš jau esančių kraujagyslių formuojasi naujos. Šis procesas skiriasi nuo vaskuliogenezės tuo, kad pastarosios metu naujos kraujagyslės atsiranda iš ląstelių pirmtakių – angioblastų. Navikų angiogenezė gali būti suskirstyta į 3 etapus (5.2 pav.).



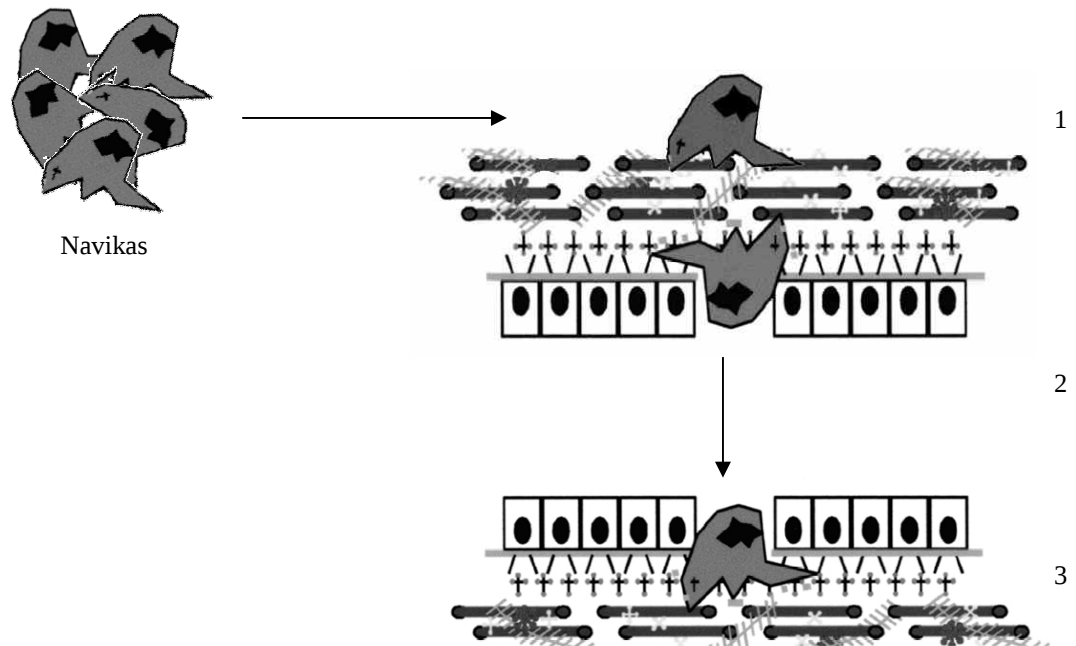
5.2 pav. Navikų angiogenezės etapai

Naujos kraujagyslės aprūpina augantį naviką deguonimi ir kitomis reikalingomis medžiagomis. Atsiradus kraujagyslėms, navikinėms ląstelėms atsiveria keliai per jas patekti į kitus organus – metastazuoti.

Yra keli piktybinių navikų metastazavimo keliai: limfinis, kai patekusios į limfos srovę navikinės ląstelės keliauja į sritinius limfmazgius bei veninį kraują; kraujas, kai tiesiai į kraują patekusios ląstelės su jo srove nukeliauja į aukščiau esančius organus – kepenis, plaučius ir kt.; perineurinis, kai ląstelės plinta plyšiais pagal nervų kamienus; ir kontaktinis, kai navikinės ląstelės atsiduria kitų organų paviršiuje ir pradeda dalytis. Nustatyta, kad augančio piktybinio naviko ląstelės cirkuliuoja kraujyje net nesiformuojant metastazėms. Taigi, kad navikinės ląstelės „apsistotų“ ir daugintųsi, būtina, jog jų gyvybingumas būtų didesnis už to audinio galimybes gintis. Infiltruoja kitus audinius arba metastazuoja paprastai piktybiniai navikai, tačiau pusiau piktybiniai navikai, kurie daugeliu atveju panašūs į nepiktybinius, augdami taip pat ardo aplinkinius audinius.

Navikui augant, centrinės naviko dalies ląstelės virsta hipoksinėmis (gauna mažiau deguonies) ir, kaip jau buvo minėta, navikas pradeda formuoti savo kraujagyslių sistemą. Šis vyksmas vadinamas angiogeniniu persijungimu ir siejamas su įvairių angiogeninių veiksnių sekrecija bei angiogenezės slopiklių inhibicija. Vėliau dėl besitęsiančių genetinių pokyčių navikinėse ląstelėse susidaro ląstelių klonai, kurie pasižymi invazyviu fenotipu. Invazyvios naviko ląstelės keičia ląstelių sąlytį (adheziją), ląstelių susijungimą su tarpląstelinio užpildu bei daro įtaką jo proteolizei, keičia užpildą. Šie pokyčiai didina ląstelių judrumą ir jų sugebėjimą atsiskirti nuo visos naviko ląstelių masės. Naviko ląstelės kraujagyslėmis ar limfagyslėmis pasiekia limfinius mazgus ir juose apsistoja. Dažnai navikinės ląstelės palieka kraujagysles prieš pradėdamos proliferuoti (5.3 pav.). Palikusios kraujotaką, navikinės ląstelės gali proliferuoti arba likti ramybės būsenos. Tolesnis metastazių aktyvumo potencialas priklauso nuo angiogenezės. Susiformavęs naujas kraujagyslių tinklas didina metastazinį potencialą. Metastazinio židinio ląstelės privalo išvengti imuninio atsako, kuris gali būti nukreiptas prieš navikines ląsteles. Vienas iš pagrindinių kovos su naviko ląstelėmis imuniteto elementų – T limfocitai. Šios ląstelės gali sekretuoti citokinus, pavyzdžiui, interleukiną 2, α interleukiną, navikų nekrozės veiksnį (TNF α). Navikines ląsteles sutinka ir T helperiai – pagalbininkai vykstant kitoms imuninėms reakcijoms, citotoksiniai T limfocitai, natūralūs žudikai ir suaktyvinti makrofagai. Visi šie imuninės sistemos elementai sudėtingais

mechanizmais bando slopinti kancerogenezę. Yra nuomonė, kad imuninė sistema gali sunaikinti 10^6 piktybinių ląstelių, bet jų dažniausiai būna daugiau.



5.3 pav. Piktybinių navikų metastazavimo schema. Atsiskyrusi nuo bendros naviko masės, ląstelė infiltruoja aplinkinio audinio stromą (1), patenka į kraujagysles ar limfagysles (2) ir pasiekia limfinius mazgus ar atitinkamą organą (3). Čia ji gali žūti, likti ramybės būklės ar proliferuoti ir formuoti metastazę

Taigi piktybinių navikų atsiradimas ir plėtojimasis yra daugiaveiksmis ir daugiaetapis, trunkantis dešimtis metų vyksmas, kurio metu atsiranda pokyčių ląstelės genome, ląstelėje ir organizme. Vėžio formavimąsi veikia daugybė veiksnių, tarp jų aplinkos kancerogenai, jonizuojančioji spinduliuotė, virusai ir kiti veiksniai bei organizmo ypatumai, pavyzdžiui, individo amžius bei paveldėtas polinkis sirgti vėžiu.

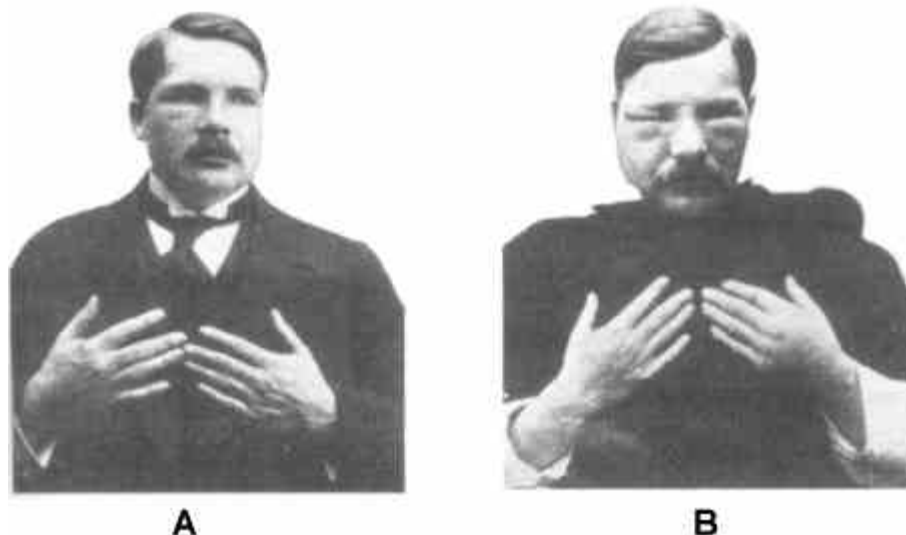
Amžiaus įtaka piktybiniais navikams formotis aiškinama įvairiai: laikui bėgant, susiduriama su kancerogenų mažų dozių poveikiu; atrodo, yra reikalingas laikas genetiniams pokyčiams susikaupti; senstant kinta imuninė sistema, silpnėja antioksidacinės sistemos veikla, susilpnėja DNR reparacijos mechanizmai, dėl to greičiau susidaro mutacijos. Vyresnio amžiaus žmonėms mažiau veiksmingai, palyginti su jauno amžiaus žmonėmis, taisoma UV spinduliuotės sukelta žala. Šiandien jau kalbame apie DNR polimorfizmą,

susijusį su paveldimu polinkiu sirgti kai kurių lokalizacijų navikais. Sukauptas didžiulis informacijos kiekis apie įvairių lokalizacijų piktybinių navikų rizikos veiksnius. Vykdamas žmogaus genomo projektą, labai išstobulėjęs genų nukleotidų sekos nustatymo metodas leido palyginti daugelio sergančių vėžiu pacientų ir jų artimųjų genus, svarbius kancerogenezei bei nustatyti skirtumus net tada, kai genų sekos skiriasi tik vienu nukleotidu.

Naujo navikų gydymo metodo aptarimą pradėsime nuo trumpos istorinės jo atsiradimo ir vystymosi apžvalgos.

Trumpa fotosensibilizuotos navikų terapijos istorinė apžvalga. Mokslinio fotosensibilizacijos reiškinių tyrimo ir taikymo gydyti pradžia laikomi 1900 m., kai buvo pastebėta, kad, įdėjus į ląstelių kultūrą kai kurių organinių pigmentų ir apšvitinus šviesa, ląstelės žūva. Nei pigmentai, nei šviesa atskirai ląstelių neveikė. Greitai buvo suprasta, kad pigmentai sugeria šviesą ir po apšvitinimo susidaro toksiškos medžiagos, dėl kurių poveikio ląstelės žūva (Raab, 1900). Jau po kelių metų tyrėjai konstatavo, kad toks fotosensibilizuotas procesas vyksta tik dalyvaujant deguoniui (Tappeiner ir Jodlbauer, 1907; Jodlbauer ir Tappeiner, 1904). Tie patys autoriai pasiūlė taikyti šį procesą įvairioms odos ligoms gydyti. Taip buvo padėti pagrindai fotochemoterapijai. Tolesni tyrimai patvirtino nuomonę, kad fotosensibilizuota terapija yra atskiras fotochemoterapijos atvejis, kai šviesos veikiamas fotosensibilizatorius gali sukelti ląstelių ar audinių pažeidimą tik dalyvaujant deguoniui.

Nuo 1911 m., kai V. Hausmannas pirmasis pastebėjo sensibilizuojantį hematoporfirino poveikį (Hausmann, 1911), susidomėta tetrapirolinės prigimties sensibilizatoriais. Kad porfirinai veikia kaip geri fotosensibilizatoriai žmogaus organizme, 1912 m. pademonstravo vokiečių F. Meyer-Betzas, susileidęs sau 200 mg hematoporfirino. Jau po kelių minučių tos kūno vietos, kurios buvo apšviestos, smarkiai ištinę ir buvo labai skausmingos (5.4 pav.) (Meyer-Betz, 1913).



5.4 pav. A. F.Meyer-Betz'as prieš eksperimentą. **B.** Susileidęs 200 mg hematoporfirino ir pabuvęs saulės šviesoje (Meyer-Betz, 1913)

Jautrumas šviesai truko maždaug 2 mėnesius.

Tarpukario metais buvo padaryti du svarbūs atradimai, daug prisidėję prie FNT pažangos. 1924 m. prancūzas A. Policardas pastebėjo eksperimentinių navikų savaiminę fluorescenciją ir teisingai priskyrė ją navike susikaupusiam porfirinui (Policard, 1924). Selektyvus hematoporfirino kaupimasis navikiniame audinyje ir naviko nekrozė po švitinimo kvarco lempa buvo pastebėti 1942 m. Vokietijoje (Auler ir Banzer, 1942). Autoriai tyrinėjo hematoporfirino kaupimąsi eksperimentinių gyvūnų navikuose ir pastebėjo, kad jis tikrai selektyviai kaupiasi navikiniame audinyje, o po švitinimo navikai greičiau nekrotizuoja. Taip pirmą kartą buvo nustatytas sensibilizuojantis hematoporfirino poveikis navikams.

Po karo, 1948 m., JAV buvo tiriamas hematoporfirino kaupimasis pelių navikuose ir pastebėta raudona sensibilizuotų navikų fluorescencija (Figge ir kt., 1948). Naudojant tuo metu vienintelį dideliais kiekiais gaunamą porfiriną – hematoporfiriną – greitai buvo įsitikinta, kad šiame komerciniame preparate yra labai daug priemaišų ir grynas porfirinas jame tesudaro 30–65 % (Schwartz, 1992). Išvalius preparatą paaiškėjo, kad švarus hematoporfirinas blogiau kaupėsi navikuose. Daug geriau kaupėsi mišinio, iš kurio jau buvo išskirtas hematoporfirinas, liekanos. Toliau dirbant buvo kuriami nauji porfirinų preparatai, iš

kurių tinkamiausias pasirodė acto ir sieros rūgštimis apdorotas mišinys, vėliau pavadintas hematoporfirino dariniu (HpD), galiausiai tapęs vaistu fotofrinu.

Darbai buvo atliekami JAV Mayo klinikoje ir pagamintas HpD pirmiausia buvo taikytas fluorescencinėje navikų diagnostikoje (Lipson ir kt., 1961; Gregory ir kt., 1968). Tačiau labai greitai buvo suprasta, kokias puikias gydomąsias galimybes teikia šio junginio fotosensibilizacinis poveikis, ir 1966 m. Mayo klinikoje taikant FNT metodą pirmą kartą buvo gydytas krūties vėžys (Lipson ir kt., 1967).

Naujojo metodo taikymas plėtėsi. 1976 metais buvo paskelbta, kad gauti geri rezultatai gydant pacientą, sergantį šlapimo pūslės vėžiu, FNT metodu naudojant sensibilizatorių HpD (Kelly ir Snell, 1976). Tais pačiais metais mokslininkų grupė, susibūrusi JAV Roswell parko vėžio institute, ėmėsi išsamių tyrimų, gydymą įvairių tipų gyvūnų navikus FNT metodu ir naudodama gerai besikaupiantį navikiniame audinyje sensibilizatorių HpD ir tinkamesnę dėl geresnės skvarbos į audinius raudoną šviesą (Dougherty ir kt., 1975). Netrukus, 1978 metais, buvo paskelbti 25 pacientų, sergančių įvairių lokalizacijų navikais gydymo FNT duomenys (Dougherty ir kt., 1978). Ši grupė iki šiol yra viena aktyviausiai dirbančių šioje srityje, nors šiuo metu FNT domimasi daugelyje pasaulio šalių. 1980 metais japonai pirmieji pritaikė optinius šviesolaidžius plaučių navikams švitinti (Hayata ir kt., 1982). Susidomėjimas šiuo gydymo metodu ypač sustiprėjo, kai devintojo dešimtmečio viduryje HpD buvo chromatografiškai išgrynintas. Atskyrus monomerines frakcijas, liko oligomerų mišinys, kuris pasirodė esąs daug veiksmingesnis FNT. Ši medžiaga buvo pavadinta fotofrinu ir netrukus rinkoje pasirodė vaistas fotofrinas® (*Photofrin*®).

Klinikinių FNT tyrimų rezultatai, gauti gydant sergančiuosius įvairių lokalizacijų navikais, patvirtino metodo efektyvumą ir saugumą. 1993 metais pirmą kartą oficialiai leista taikyti FNT gydant šlapimo pūslės navikus, naudojant fotosensibilizatorių fotofriną. Vėliau į klinikinę praktiką įdiegti ir kiti fotosensibilizatoriai (5.1 lent.). Šiuo metu FNT metodas leidžiamas naudoti klinikoje keliolikoje šalių įvairių lokalizacijų navikams gydyti. Šis metodas įdiegtas į klinikinę praktiką ir Lietuvoje.

5.1 lentelė. Leisti vertoti klinikoje fotosensibilizatoriai

Fotosensibilizatoriaus komercinis pavadinimas	Cheminis pavadinimas	Indikacija	Fotosensibilizatorių gaminanti kompanija
FOTOFRINAS (<i>Photofrin</i> ®)	Hematoporfirino darinys (HpD)	Šlapimo pūslės, skrandžio, gimdos kaklelio, stemplės, plaučių ir bronchų vėžys	<i>Axcan Pharma Inc., Mont-Saint-Hilaire, Kanada</i>
BPD-MA (<i>Visudyne</i> ®)	Benzoporfirino darinys (verteporfinas)	Senatvinė geltonosios dėmės degeneracija	<i>QLT Inc. and Novartis Ophthalmics, Kanada</i>
LEVULANAS (<i>Levulan</i> ®)	5-Aminolevulino rūgštis, ALA	Odos vėžys	<i>DUSA Pharmaceuticals Inc., Wilmingtonas, MA, JAV</i>
METVIKSAS (<i>Metvix</i> ®)	5-Aminolevulino rūgšties metilo esteris	Odos vėžys	<i>Photocure ASA, Oslas, Norvegija</i>
FOSKANAS (<i>Foscan</i> ®)	Mezo-tetra-hidroksi-fenil-chlorinas, mTHPC, temoporfinas	Galvos ir kaklo navikai (paliatyvi terapija)	<i>Biolitec, Pharma Ltd, Dublinas, Airija</i>
FOTOHEMAS (<i>Photohem</i>)	Monomerinių ir oligomerinių Hp frakcijų mišinys	Įvairių lokalizacijų piktybiniai navikai	Maskva, Rusija <i>TIMTEC, JAV</i>

Fotosensibilizuotos navikų terapijos principai. FNT vyksta keliais etapais (5.5 pav.): sensibilizatorius suleidžiamas į organizmą, po kelių ar keliolikos valandų (nelygu sensibilizatoriaus prigimtis) gydoma vieta apšvitinama šviesa, kurią gerai sugeria fotosensibilizatoriaus molekulės. Šviesos sužadintas sensibilizatorius inicijuoja fotochemines reakcijas, kurių padarinys – žalingų ląstelių veiklai produktų susidarymas ir navikinių audinių irimas. Tokia, atrodytų, nesudėtinga yra fotosensibilizuotos terapijos eiga. Tačiau, kad gydymas būtų sėkmingas, nuo sensibilizatoriaus suleidimo iki navikinio audinio nekrozės turi įvykti ilga fiziologinių, biocheminių, fotofizikinių ir fotocheminių vyksmų seka.

- **Fotosensibilizatoriaus pernaša ir pasiskirstymas organizme.** FNT metu sensibilizatorius gali būti suleidžiamas į organizmą keliais būdais. Dažniausiai reikiamos koncentracijos fotosensibilizatoriaus tirpalo suleidžiama pacientui į veną. Patekęs į kraujotakos sistemą, sensibilizatorius išnešiojamas po visą organizmą ir jame pasiskirsto. Dėl

5.5 pav. FNT eigos etapai

navikinių audinių specifiškumo ir tam tikrų sensibilizatoriaus savybių po kurio laiko didesnis jo kiekis susikaupia navikiniame audinyje. Pagal cheminę struktūrą, sensibilizatoriai gali būti lipofiliniai arba hidrofiliniai, ir tai lemia jų lokalizaciją audiniuose ir ląstelėse. Tinkamai parenkant reikiamų savybių sensibilizatorius galima sukelti pažaidas įvairiose ląstelių organelėse.

Fotosensibilizatoriaus tirpalo gali būti suleidžiama į sritinę kraujagyslę – arteriją. Sensibilizatorių į organizmą galima duoti ir per skrandį. Šie du pagrindiniai sensibilizatoriaus davimo būdai taikomi atsižvelgiant į naviko lokalizaciją organizme. Suprantama, kad virškinamojo trakto navikams gydyti tinkamesnis yra davimo per skrandį būdas. Kai navikas yra gerai krauju aprūpinamoje organizmo srityje, labiau tinka intraveninis būdas. Išoriniams navikams gydyti naudojamos ant odos tepamos emulsijos, kurių sudėtyje yra sensibilizatoriaus. Sensibilizatoriai per odą įsiskverbia į organizmą ir selektyviai susikaupia navikiniame darinyje. Gydant kvėpavimo takų, burnos ertmės, bronchų ir plaučių navikus, naudojamas aerozolio pavidalo sensibilizatorius.

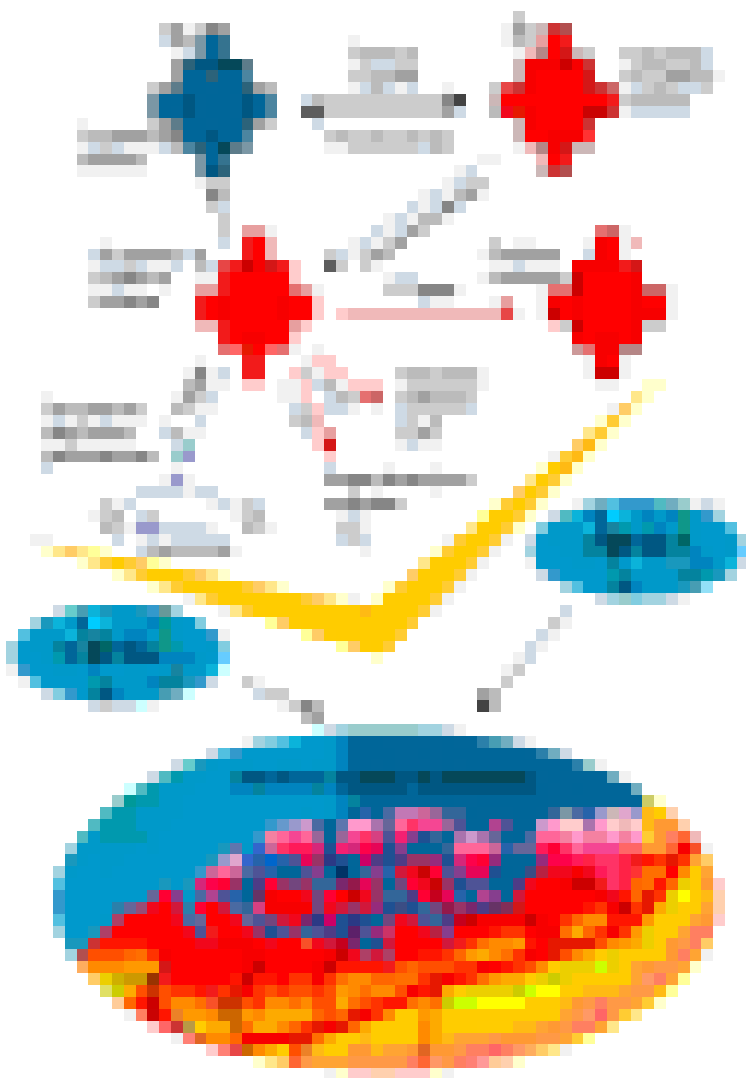
- **Fotosensibilizatoriaus susikaupimas ir išsilaikymas navike.** Selektyvus sensibilizatoriaus susikaupimas navikiniame audinyje yra vienas iš pagrindinių veiksnių, dėl

kurių navikas sėkmingai suardomas, o sveiki audiniai pažeidžiami minimaliai. Jis priklauso nuo daugelio veiksnių ir nėra iki galo aiškus. Į organizmą patekęs sensibilizatorius kaupiasi ir sveikuose, ir pažeistuose audiniuose, tačiau po tam tikro laiko sensibilizatoriaus molekulės iš sveikų audinių pasišalina, o navikiniuose audiniuose išlieka ilgiau. Tas laikotarpis priklauso nuo daugybės įvairių fiziologinių ir biologinių parametrų, taip pat nuo fotosensibilizatorių farmakokinetinių savybių. Kiekvienam sensibilizatoriui yra nustatoma optimali laiko trukmė tarp sensibilizatoriaus suleidimo ir švitinimo – švitinama tada, kai sensibilizatoriaus kiekio sveikame ir navikiniame audinyje kontrastas maksimalus.

- **Fotosensibilizatoriaus fotosužadinimas.** Patekusios į organizmą fotosensibilizatoriaus molekulės yra neaktyvios ir, kol nėra sužadintos, jokių vyksmų sukelti negali. Tačiau kai sensibilizatoriaus molekulės apšvitinamos tokio bangos ilgio šviesa, kurią jos sugeria, įvyksta fotosužadinimas, t. y. molekulės peršoka į sužadintą didesnės energijos būseną. Iš sužadintos singuletinės būsenos sensibilizatoriaus molekulės interkombinacinės konversijos keliu gali peršokti į tripletinę būseną. Šios būsenos sensibilizatorius jau gali inicijuoti fotocheminius vyksmus, sukeliančius vėlesnę ląstelės žūtį (5.6 pav.).

- **Sužadinimo energijos pernaša biomolekulėms, chemiškai aktyvių tarpinių darinių generavimas.** Kai sužadintas ir tapęs tripletinės būsenos sensibilizatorius sąveikauja su audinio biomolekulėmis, galimi du pagrindiniai reakcijų tipai – pirmasis (I) ir antrasis (II). Pirmojo tipo reakcijose sensibilizatoriui tiesiogiai sąveikaujant su biomolekule vyksta elektrono arba vandenilio atomo pernaša ir susidaro laisvieji radikalai. Antrojo tipo reakcijose sužadintosios tripletinės būsenos sensibilizatorius sąveikauja su audinių molekulinio deguonimi, perduodamas jam sužadinimo energiją (plačiau apie fotosensibilizuotų reakcijų mechanizmus skaitykite 4 skyriuje).

- **Biomolekulių fotooksidacija.** Dėl sužadinimo energijos pernašos susidarę laisvieji radikalai yra labai aktyvūs ir inicijuoja įvairias biomolekulių oksidacijos reakcijas, sukeliančias vėlesnę ląstelių žūtį. Sužadinta deguonies molekulė taip pat yra chemiškai labai aktyvi, oksiduoja biomolekules ir taip sutrikdo ląstelių metabolizmą bei sukelia jų žūtį. Daugelis fotosensibilizatorių gali generuoti ir laisvuosius radikalus, ir aktyviasias deguonies formas. Tačiau į klausimą, kas vis dėlto sukelia ląstelės žūtį, dar iki galo neatsakyta. Vyrauja



5.6 pav. Sužadinto fotosensibilizatoriaus sukeltos fotocheminės reakcijos ir jų padariniai

nuomonė, kad porfirininių sensibilizatorių fototoksinį poveikį biomolekulėms FNT metu lemia aktyviosios deguonies formos, generuojamos fotosensibilizacijos metu.

- ***Funkciniai ir struktūriniai pokyčiai, ląstelių pažaidos/žūtis ir naviko nekrozė.*** Jei oksiduotos biomolekulės buvo labai svarbios ląstelių gyvybinei veiklai ir reparaciniai mechanizmai nesugeba atkurti normalios jų būklės, sutrinka ląstelėse vykstančios reakcijos, prasideda funkciniai ir struktūriniai pokyčiai, paleidžiami ląstelės susinaikinimo mechanizmai ir jos žūsta – įvyksta naviko nekrozė (apie fotosensibilizacijos poveikį ląstelėms rašoma 7 skyriuje).

- **FNT veikimo mechanizmas in vivo.** FNT efektyvumas *in vivo* priklauso nuo fotosensibilizatoriaus tipo, fotosensibilizatoriaus viduląstelinės lokalizacijos bei jo koncentracijos. FNT efektyvumui turi įtakos švitinimo dozė ir deguonies prieinamumas. Singuletinis deguonis, generuojamas fotocheminių reakcijų metu, viena vertus, gali tiesiogiai naikinti navikines ląsteles apoptozės ir nekrozės būdu kita vertus, gali žaloti kraujagysles, maitinančias naviką bei aplinkinius audinius, ir netiesiogiai naikinti navikines ląsteles, t. y. žaloti jas dėl deguonies trūkumo ir bado. Be to, FNT gali inicijuoti imuninį atsaką, nukreiptą prieš likusias nesunaikintas navikines ląsteles. Spindulinė navikų terapija pasižymi imunosupresiniu poveikiu organizmui, o FNT sukelia ūmų uždegimą, šiluminio šoko sukeltą baltymų raišką, dėl ko naviką infiltruoja leukocitai. Singuletinis deguonis yra labai aktyvus, jo gyvavimo trukmė labai trumpa, todėl fotosensibilizatoriai švitinimo metu turi būti lokalizuoti prie taikinio. Fotosensibilizatoriaus koncentracija nebūtinai atspindi naviko atsaką į FNT poveikį. Matyt, taip yra dėl to, kad navikinės ląstelės gali būti naikinamos ir netiesiogiai – dėl kraujagyslių pažeidų, juolab kad yra duomenų, jog angiogenezės slopinimas didina FNT efektyvumą.

Taigi FNT veikimo priešnavikiniuose mechanizmuose galima išskirti tokio pobūdžio atsakus: ląstelinį, angiogenetinį ir imuninį (5.6 pav.). Atsako pobūdis priklauso nuo:

- fotosensibilizatoriaus prigimties;
- jo lokalizacijos navikinėje ląstelėje ar navikiniame audinyje;
- naviko tipo (vaskuliarizacija, makrofagų kiekis);
- laiko trukmės tarp fotosensibilizatoriaus suleidimo į organizmą ir navikų apšvitinimo.

Labiausiai ištirta tiesioginė navikų ląstelių inaktyvacija ir kraujagyslių destrukcija. FNT imunologiniai mechanizmai šiuo metu plačiai tyrinėjami.

Navikinės ląstelės
nekrozė ir apoptozė

Dendritinės
ląstelės

Uždegimas

8.1 pav. Fotosensibilizuotos navikų terapijos mechanizmas

Kraujagyslės

Neutrofilas

5.6 pav. FNT *in vivo* veikimo mechanizmas. Adaptuota pagal (Castano ir kt., 2006)

Tarp naujų fotosensibilizatorių, kurie šiuo metu tiriama klinikoje, yra alavo etil-etiopurpurinas (SnET), mono-L-aspartilo chlorinas e6 (Npe6), benzoporfirino darinys (BPD), liutecio teksafirinas (Lu-Tex), kurių šviesos sugerties maksimumai yra atitinkamai ties 660 nm, 664 nm, 690 nm ir 732 nm. Pažymėtina, kad jų liekamasis odos jautrumas šviesai yra nežymus.

Naudojant šiuos naujus fotosensibilizatorius, atliekami I ir II fazės klinikiniai tyrimai. Jie taikomi FNT gydant odos navikus, ankstyvųjų stadijų plokščiakūstelinį plaučių vėžį bei priešinės liaukos vėžio recidyvus. Benzoporfirino darinio I ir II fazės klinikinių tyrimų rezultatai liudija, kad šis fotosensibilizatorius, esant liposominei jo vaistinei formai, gerai toleruojamas ir veiksmingas gydant pirminius odos navikus bei metastazes odoje. Benzoporfirino darinys veikia naujų kraujagyslių obliteraciją, todėl šį fotosensibilizatorių

(komercinis pavadinimas *verteporfinas*) yra leista vartoti JAV, Kanadoje ir Europos Sąjungoje su amžiumi susijusiai akies tinklainės geltonosios dėmės (makulos) degeneracijai gydyti (Petermeier ir kt., 2006; Tatar ir kt., 2006).

Sėkmingas FNT taikymas priklauso ir nuo tinkamai parinktų šviesos šaltinių. Naujos lazerinės technologijos šiandien jau leidžia „nuvesti“ spinduliuotę nuo šaltinio iki taikinio ir tolygiai paskirstyti audinyje. Tam naudojami optiniai šviesolaidžiai. Pavyzdžiui, burnos ertmės paviršiniams navikams švitinti yra taikomi optiniai šviesolaidžiai su lęšiais galuose, o tuščiavidurių organų (bronchų, stemplės, šlapimo pūslės) navikai, siekiant užtikrinti vienodą šviesos pasiskirstymą organų viduje, švitinami derinant cilindrinis šviesos perdaviklius su pripūstais balionais.

Fotosensibilizuotos kraujagyslių pažaidos. Kai švitinama audinio vieta, kurioje susikaupęs fotosensibilizatorius, joje gali būti ir kraujagyslių. Naviko kraujagyslės yra kitokios negu normalaus audinio (5.7 pav). Jos skiriasi ir savo sandara, ir funkcijomis. Naviko kraujotaka yra heterogeniška tiek erdvės, tiek laiko požiūriu. Mat, augant navikui, silpnėja kraujotaka, tačiau kai kurios sritys, augant naujoms kraujagyslėms, kraujo gauna daugiau, o kitos – mažiau. Pastarosios vadinamos hipoksinėmis, t. y. turinčiomis mažiau deguonies, nes mažiau kraujo reiškia mažiau deguonies ir maisto medžiagų. Kita vertus, naviko kraujagyslės yra panašesnės į gemalo, o ne į suaugusio individo sveiko audinio kraujagysles: naviko kraujagyslių ląstelės dažnai dalijasi; tarpląstelinis užpildas, vadinamoji pamatinė lamina, yra sudaryta iš šiek tiek kitokių molekulių ir yra pralaidesnė.

Jeigu kraujagysles sudarančiose endotelio ląstelėse bus fotosensibilizatoriaus molekulių, po švitinimo susidariusios aktyviosios deguonies formos gali pažeisti tiek endotelio ląsteles, tiek jas supančią pamatinę laminą (LaMuraglia ir kt., 2000). Taip naviko audinys nebegauna kraujo (ischemija), ir ląstelės gali žūti. Tai dar viena priežastis, kodėl fotosensibilizuota terapija atrodo tokia patraukli.

Kraujagyslių pažeidimas gali sukelti fotosensibilizatoriai, kurie kaupiasi endotelio ląstelėse. Dažnai tai galima pasiekti trumpinant laiką tarp fotosensibilizatoriaus suleidimo į organizmą ir švitinimo, kol fotosensibilizatorius dar nespėjo patekti į gilesnius audinio sluoksnius. Tačiau gebėjimas pažeisti kraujagysles priklauso ir nuo fotosensibilizatoriaus cheminės sandaros. Vandenyje netirpius hidrofobinius fotosensibilizatorius, kaip fotofriną, pakaitų neturinčius ftalocianinus, kraujyje suriša lipoproteinai (su lipidais surišti baltymai) ir jie greičiau patenka į navikines ląsteles. Vandenyje tirpius fotosensibilizatorius, tokius kaip keturias sieros rūgšties liekanas turinčius porfirinus ir ftalocianinus, kraujyje suriša gryniesi baltymai – albuminai ir globinai. Kadangi naujų kapiliarų ląstelės turi daugiau albuminų receptorių, vandenyje tirpūs fotosensibilizatoriai ilgesniam laikui „įstringa“ kraujagyslėse.

Pažeidus endotelio ląsteles, prasideda fiziologinių vyksmų kaskada (Krammer, 2001). Pirmiausia dėl plazminės membranos ir mikrovamzdelių pažeidų nutrūksta ryšiai tarp ląstelių. Jos suapvalėja ir atidengia po jomis esančią pamatinę laminą. Endotelio ląstelės sekretuoja molekules, skatinančias leukocitų sąlytį, didinančias kraujagyslių pralaidumą ir susitraukimus. Pro kraujagyslių sienelės į audinį iš kraujo ima veržtis skystis. Be to, kraujagyslių ląstelėms sekretuojant citokinus, toje vietoje ima telktis trombocitai – kraujo ląstelės, formuojančios krešulį (Dolmans ir kt., 2002). Dėl susidariusio krešulio ir skysčių tekėjimo iš kraujagyslių, audinys patinsta, o kraujotaka sustoja. Navike susidaro vadinamosios anoksinės (be deguonies) zonos. Deguonies ir maisto medžiagų trūkumo gali pakakti nužudyti naviko ląsteles. Tiksliai įvykių seka priklauso nuo fotosensibilizatoriaus struktūros ir poveikio principo (Michels ir Schmidt-Erfurth, 2003).

Dėl stipraus poveikio kraujagyslėms, fotosensibilizuota terapija vis plačiau taikoma ir su kraujagyslių pokyčiais susijusioms nevėžinėms ligoms gydyti.

Organizmo imuninis atsakas į fotosensibilizuotas pažeidas. Po FNT naviko audinyje atsiranda neįprastų darinių, į kuriuos organizmas reaguoja kaip į svetimas medžiagas. Tai apoptoziniai kūneliai, kuriuos gaubianti plazminė membrana yra sudaryta

truputį kitaip negu sveikų ląstelių membrana. Tai į tarpląstelinį užpildą patekę citoplazmos komponentai, kurie išsiliejo iš nekrozės būdu žuvusių ląstelių. Tokios ne vietoje atsidūrusios arba „neteisingos“ medžiagos pirmiausia sukelia ūmų uždegimą.

Uždegimas – tai sudėtingas kraujotakos sistemos atsakas į žalingus dirgiklius, kaip patogenus, pažeistas ląsteles arba cheminius junginius. Uždegimas gali būti lėtinis arba ūmus. Dėl lėtinio uždegimo pakinta uždegimo vietoje esančių ląstelių sudėtis, tuo pačiu metu audinys ardomas ir užgydomas. Lėtinis uždegimas gali trukti mėnesius, metus.

Ūmus uždegimas trunka neilgai. Jis prasideda, kai pažaidos (šiuo atveju atsiradusios dėl FNT) vietoje esančios ląstelės, kraujagyslės ir viso organizmo imuninė sistema sureaguoja į žalingą dirgiklį ir sukelia daugybę biocheminių reakcijų, pritraukiančių į pažaidos vietą plazmą ir leukocitus, pastarieji „praryja“ (fagocituoja) žuvusių ląstelių atplaišas. Ūmaus uždegimo apimta vieta patinsta (į ją priplūsta plazmos), parausta (išsiplečia kraujagyslės), pakyla temperatūra (pagreitėja medžiagų apykaita), pradeda skaudėti. Šių reiškinių pagrindas yra padidėjęs kraujagyslių pralaidumas. Po FNT jis padidėja dėl dviejų priežasčių. Pirma, dėl FNT kraujagyslių vidų išklojančios endotelio ląstelės susitraukia, tarp jų susidaro tarpai ir atsiveria pamatinė lamina; pro susidariusius tarpus lengviau prasiskverbia leukocitai. Antra, leukocitus į pažeistą vietą traukia uždegimo citokinai ir chemokinai, kuriuos į tarpląstelinį užpildą išleidžia pažeistos ląstelės. Po FNT tarpląsteliniam užpilde (ir kraujo serume) aptinkama interleukinų IL-6 ir IL-8, kurie yra vieni iš svarbiausių ūmų uždegimą skatinančių citokinų. Taip pat po FNT pradedamas sintezuoti vienas iš uždegiminių eikozanoidų – prostaglandinas PGE2. Būtent jie ir traukia į pažeistą vietą leukocitus ir taip žadina imuninę sistemą.

Imuninė sistema – tai organizme veikiantis priemonių rinkinys, ginantis nuo iš išorės patekusių žalingų mikrobus, nuo pavojingai pakitusių savų ląstelių, pavyzdžiui, vėžinių ar kitų antigenų (medžiagų, aktyvinančių imuninę sistemą). Žmogaus imuninę sistemą sudaro saviti baltymai, savitos ląstelės, saviti audiniai ir saviti organai, kurie sudaro bendrą dinamišką tinklą. Imuniniam atsakui labai svarbūs yra tam tikri kraujo baltymai, vadinamasis komplementas, ir leukocitai. Tiriant imuninį atsaką į FNT, daugiausia duomenų sukaupta apie tam tikrų leukocitų – neutrofilų – pokyčius (Castano ir kt., 2006).

Po FNT neutrofilai prikimba prie kapiliarų sienelių. Kadangi, kaip jau buvo minėta, endotelio ląstelės susitraukia, neutrofilai prikimba prie tarpląstelinio užpildo (pamatinės

laminos) molekulių. Kai eksperimentiniams gyvūnams buvo suleista serumo, kuris surišo neutrofilus, FNT nesustabdė naviko augimo. Padidėjęs neutrofilų kiekis pažaidos vietoje esančiose kraujagyslėse laikėsi 24 val. (De Vree ir kt., 1996). Dar ilgiau – iki 3 parų – laikėsi padidėjusi komplemento baltymo C3 koncentracija kraujyje ir navike. Užblokavus šio baltymo receptorių, sumažėjo FNT veiksmingumas (Cecic ir kt., 2005).

Kitas svarbus FNT poveikis imuninei sistemai yra sustiprėjęs išlikusių naviko ląstelių naikinimas. Čia tiktų priminti, kad idealus vėžio gydymo būdas turėtų ne tik sunaikinti naviką, bet ir sužadinti imuninę sistemą, kad ji atpažintų, pasiektų ir suardytų visas likusias naviko ląsteles, esančias pačiame navike, greta jo ir tolimosiose metastazėse.

Pastebėta, kad panaudojus FNT, kai kuriomis sąlygomis sunyksta ne tik naviko ląstelės, bet ir toli nuo švitinimo vietos buvusios metastazės. FNT geba sustiprinti kai kurių navikinių ląstelių imunogeniškumą, nes žymiai sumažėja tokių ląstelių skiepijimo eksperimentiniam gyvūnui rezultatyvumas ir jo blužnyje padaugėja ląstelių, sekretuojančių interferoną, apsauginį imuninį baltymą. Tokie tyrimų duomenys rodo, kad FNT organizme sukelia imuninį atsaką, nukreiptą prieš naviką, ir galbūt geba sumažinti metastazių plitimo į kitas organizmo vietas galimybę.

Neseniai FNT buvo panaudota priešvėžinei vakcinai gauti. Ląstelės buvo fotosensibilizuotos benzoporfirino dariniu, apšvitintos, o vėliau nužudytos jonizuojančiąja spinduliuote. Po to tokių negyvų ląstelių buvo suleista pelei į navikus. Vieni navikai išnyko ir pelės pasveiko, kiti – ėmė mažėti, o trečiųjų augimas ženkliai sulėtėjo (Korbelik ir Sun, 2005).

Ankstesniame skyriuje buvo kalbama apie II tipo sensibilizuotas reakcijas, kurių metu efektyvūs fotosensibilizatoriai generuoja **singuletinį deguonį**. Daugelio autorių tyrimų duomenys rodo, kad labiausiai tikėtina, jog navikinių audinių destrukcija vyksta veikiant singuletiniam deguoniui ir tik 5% fotosensibilizuotų reakcijų FNT metu vyksta generuojant kitas aktyvias deguonies formas. Singuletinis deguonis yra labai aktyvus ir gali oksiduoti įvairias gyvybiškai svarbias biomolekules – apie tai jau rašyta 4 skyriuje.

Dabar kiek plačiau aptarsime **singuletinio deguonies vaidmenį fotosensibilizuotoje navikų terapijoje**. $^1\text{O}_2$ aktyviai reaguoja su biomolekulių nesočiosiomis jungtimis tarp anglies atomų ir pirminiai tokių oksidacijos reakcijų produktai dažniausiai būna hidroperoksidai. Dėl singuletinio deguonies reakcijų su membranų lipidais ardamos ląstelių

membranos, reakcijos su baltymais sutrikdo gyvybiškai svarbių baltymų funkcijas, o nukleorūgščių oksidacija baigiasi negrįžtamais DNR pažeidimais. Tad biologinėje sistemoje susidariusio $^1\text{O}_2$ inicijuotos fotocheminės reakcijos pradeda seką destruktivių vyksmų, kurie baigiasi ląstelių žūtimi.

Vertinant $^1\text{O}_2$ vaidmenį FNT svarbiausi yra pirminiai vyksmai sensibilizatoriui sugėrus šviesos fotoną. Kad singuletinis deguonis veiktų kaip citototoksinė medžiaga, turi įvykti du fundamentalūs aktai:

- sužadinta fotosensibilizatoriaus molekulė turi perduoti energiją deguonies molekulei ir sužadinti ją į singuletinę būseną;
- singuletinio deguonies molekulė turi reaguoti su substrato taikiniu ir sukelti jame oksidacijos reakcijas.

Kai tinkamo bangos ilgio fotonai pasiekia ląstelėje susikaupusias fotosensibilizatorius molekules ir sužadina jas, tolesnė energijos pernaša ir oksidavimo procesas priklauso nuo reaguojančios poros difuzinių susidūrimų. Sužadinimo energijos pernaša tarp sužadinto sensibilizatoriaus ir O_2 vyksta per elektronų mainus, kurie galimi tik esant mažiems atstumams. Kad sužadinta deguonies molekulė galėtų inicijuoti substrato oksidaciją, reikalingos tinkamos sąlygos – reaguojančios dalelės turi susidurti nespėjusios prarasti sužadinimo energijos kitais būdais. Taigi fotosensibilizuotos substrato oksidacijos efektyvumas priklausys nuo deguonies ir substrato koncentracijos ir nuo fotosensibilizatoriaus tripletinės būsenos bei singuletinio deguonies gyvavimo trukmės. Apie vyksmų seką po sensibilizatoriaus inicijuoto singuletinio deguonies generavimo samprotauti sudėtinga, nes net ir labai nesudėtingoje paprasto tirpalo aplinkoje singuletinis deguonis gali sukelti labai įvairias oksidacijos reakcijas. Tai, kad singuletinis deguonis dalyvauja homogeninių tirpalų oksidacijos procesuose, jau yra patikimai fiksuojama (Krasnovsky, 1979). Apie singuletinio deguonies dalyvavimą gyvuose objektuose vykstančiose fotosensibilizacinėse reakcijose liudija tik gausūs netiesioginiai eksperimentiniai rezultatai. Viena svarbiausių problemų, dėl kurių sunku fiksuoti $^1\text{O}_2$ buvimą biologinėse sistemose, yra gana trumpa jo gyvavimo trukmė, kurią ląstelėse taip pat lemia mažas difuzijos nuotolis, ne didesnis nei 45 nm (Moan ir Boye, 1981). Taigi, kadangi žmogaus ląstelės skersmuo būna nuo 10 iki 100 μm , $^1\text{O}_2$ pažeis tik tas ląstelės vietas, kuriose jis bus generuojamas. Todėl

vertinant, ar sensibilizatorius bus tinkamas vaistas FNT, labai svarbu žinoti jo mikrolokalizaciją ląstelėje.

Singuletinio deguonies dalyvavimą FNT procesuose patvirtina gana gausūs netiesioginiai eksperimentai. Tiriant fotosensibilizuotą įvairių biomolekulių oksidaciją gauti produktai, būdingi oksidacijai singuletniu deguonimi. Singuletinio deguonies dalyvavimas FNT procesuose taip pat įrodomas eksperimentuose panaudojant singuletinio deguonies gesiklius (Henderson ir Miller, 1986). Singuletinio deguonies gyvavimo trukmė labai priklauso nuo terpės: jei vandenyje ji yra apie 4 μ s, tai sunkiajame vandenyje (D_2O) pailgėja iki 67 μ s. Tad D_2O terpėje 1O_2 gyvuoja kur kas ilgiau ir biologinis poveikis, kuris pasireiškia eksperimento metu norint identifikuoti 1O_2 dalyvavimą, turėtų būti efektyvesnis.

Nors abiejų, I ir II tipo, reakcijų mechanizmai yra nustatyti, tačiau kuris iš jų vyraus sudėtingoje biologinėje aplinkoje, nuspėti labai sunku. Įtakos turi ir sensibilizatoriaus lokalizacija audiniuose bei ląstelių organelėse, ir deguonies koncentracija sensibilizatoriaus lokalizacijos vietose, ir dar daug kitų veiksnių. Laikomasi nuomonės, kad jei aplinkoje yra deguonies, FNT vyksta pagal II tipo reakcijų mechanizmą. Tiek I, tiek II tipo reakcijos inicijuoja oksidacinius procesus, sukeliančias ląstelių žūtį lemiančias pažaidas, tad efektyvios FNT požiūriu pradinių reakcijų tipas nėra itin svarbus.

FNT pranašumai, palyginti su kitais onkologijos klinikoje taikomais piktybinių navikų gydymo metodais. FNT apima chemoterapijos (veikia fotosensibilizatorius) ir spindulinės terapijos (apšvitinamas navikas) fragmentus. Kadangi tiesioginis poveikis navikui yra vietinis, FNT gali būti taikoma tik esant lokalizuotiems navikams. Sužadintas fotosensibilizatorius inicijuoja reakcijas, dėl kurių poveikio navikinės ląstelės žūsta. Fotochemiškai paveiktų audinių žūtis apima ne daugiau 10 mm audinio gylio, todėl FNT, kaip pirminis gydymas, gali būti taikoma tik esant nedideliems navikams. Jei navikas didelis, FNT taikoma tik naviką pašalinus chirurginiu būdu. FNT turi pranašumų chirurginio gydymo atžvilgiu, kai navikai lokalizuoti šalia gyvybiškai svarbių audinių. Šiandien modernių optinių šviesolaidžių technologijos leidžia norimo bangos ilgio ir intensyvumo šviesa pasiekti naviką bet kurioje kūno vietoje.

Lokalizavimas, uždengus nuo šviesos gyvybiškai svarbius audinius, veikia tik navikinį audinį, nepažeisdamas aplinkinių audinių, to nepavyksta pasiekti gydant jonizuojančiąja spinduliuote. FNT metu tuojau pat po gydymo audinys išopėja švitinimo

zonoje, vėliau įvyksta minimali fibrozė, po kurios audinio funkcijos visiškai atsikuria ir nelieka randų. Svarbu ir tai, kad FNT gali būti kartojama naviko recidyvo atvejais. Kitaip negu navikų chemoterapijai, dėl FNT poveikio navikinių ląstelių rezistentiškumas šiam gydymo metodui neišsivysto.

Ateities perspektyvos. Siekiant didesnio FNT veiksmingumo būtina optimizuoti ir standartizuoti gydymo režimus. Tai ypač svarbu taikant FNT ertminiuose organuose lokalizuotiems navikams gydyti. Turi būti tikslinamos FNT indikacijos, būtent turi būti atsitiktine tvarka atlikti daugiacentriai klinikiniai tyrimai, patvirtinantys FNT, kaip pirminio gydymo metodo ar kaip pagalbinio gydymo, tinkamumą. Būtina tobulinti šviesolaidžių sistemas ir tikslinti šviesos dozių matavimus.

Reikia toliau aiškintis naviką maitinančių kraujagyslių vaidmens svarbą FNT veikimo mechanizmams. Jei pagrindinis FNT taikiny yra ne navikinės, o kraujagyslių ląstelės, švitinimas turi būti atliekamas tada, kai kraujo plazmoje yra didelė fotosensibilizatoriaus koncentracija.

Svarbios ir naujų fotosensibilizatorių paieškos, kūrimas tokių jų vaistinių formų, kurios gerina fotosensibilizatoriaus skverbimąsi į ląstelę. Svarbu ir toliau tyrinėti FNT derinimo su kitais gydymo metodais galimybes.