

МЕСТО ФОТОДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

С.В Сальникова*, Л.П. Иванченко, А.И. Лопырев, А.А. Павловичев, М.В. Добровольский
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF MUSCULAR NON-INVASIVE UROTHELIAL CANCER

S.V. Salnikova*, L.P. Ivanchenko, A.I. Lopyrev, A.A. Pavlovichev, M.V. Dobrovolsky
Clinical Hospital №1 of Department of Presidential Affairs , Moscow, Russia

E-mail: drsalnikova@mail.ru

Аннотация

Рост заболеваемости уротелиальным раком заставляет искать все новые методы ранней диагностики и эффективной терапии. Фотодинамическая диагностика и адьювантная фотодинамическая терапия мышечно-неинвазивного уротелиального рака являются недостаточно изученными. Исследования проводили на 109 больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря в возрасте от 23 до 92 лет. Основная группа состояла из 69 пациентов. Им выполнена комплексная терапия с применением фотодинамического метода. Был проведен сравнительный анализ результатов лечения этой группы пациентов с контрольной группой (22 пациента, которым проведена только ТУР) и группой сравнения (18 пациентов, которым после ТУР была проведена внутрипузырная химиотерапия). Установлено, что комплексная терапия с фотодинамикой способствовала снижению частоты рецидивирования и прогрессирования болезни, повышению специфической выживаемости и качества жизни больных. Проведение фотодинамической терапии помогло не только выявить дополнительные образования до хирургического вмешательства, но и контролировать качество проведенного хирургического лечения.

Ключевые слова: уротелиальный рак, фотодинамическая терапия, фотодинамическая диагностика, трансуретральная резекция, качество жизни.

Abstract

The increase in the incidence of urothelial cancer leads to attempts to find new methods of early diagnostics and effective therapy. Photodynamic diagnostics and adjuvant photodynamic therapy for non-invasive urothelial cancer have been studied poorly. This trial included 109 patients, aged 23 - 92, with non-invasive muscular bladder cancer. The main group consisted of 69 patients. Patients from this group had a complex cure which included photodynamic therapy (PDT). A comparative analysis on outcomes was made in this group as well as in the controls (22 patients who had only transurethral prostatic resection - TURP) and in the comparison group (18 patients who had intravesical chemotherapy after TURP). It has been shown that the complex therapy with PDT reduced the recurrence rate and disease progression, increased the disease-specific survival rate and the quality of life of patients. Photodynamic therapy not only revealed additional lesions before surgery, but also controlled the quality of surgical treatment.

Key words: urothelial cancer, photodynamic therapy, photodynamic diagnostics, transurethral resection, quality of life.

Ссылка для цитирования: Сальникова С.В., Иванченко Л.П., Лопырев А.И., Павловичев А.А., Добровольский М.В. Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно-неинвазивного уротелиального рака. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 16-21.

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности во всем мире. Ежегодно от этого заболевания умирает около 7.6 млн человек. Согласно прогнозу специалистов, темпы роста заболеваемости раком расцениваются как «тревожные». По данным ВОЗ, среди всех злокачественных заболеваний уротелиальный рак (УР) встречается в 3 % случаев [1]. В России заболеваемость УР имеет тенденцию к постоянному росту. В 2018 г. она составила 2,8 %, среди всех онкологических заболеваний, за последние 10 лет увеличилась

на 16.09 % на 100 000 населения (в 2008 г. – 5.56 %, в 2018 г. – 6.41 %), среди мужчин на 9.65 % и среди женщин на 27.22 %. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет 0.92 % среди мужского и 2.37 % среди женского населения [1].

По гистологической структуре УР в 90-95 % случаев представлен переходно-клеточной формой. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома составляют соответственно 3-5 и 0.5-3 % [2]. Переходно-клеточный рак характеризуется различной степенью инвазии и злокачественности, а также различ-

ными генетическими аберрациями. Развитие его происходит на фоне генерализованной метаплазии всего уретерия. Этим объясняется тенденция к появлению множественных опухолей и их склонность к рецидивированию после резекции. Частота рецидивов при этом варьирует от 50 до 80 % [3-5].

Для лечения УР на современном этапе используют хирургический метод, лучевую терапию, химиотерапию внутривенную или системную, иммунотерапию либо сочетание этих методов [6-11].

Однако, несмотря на многообразие методов лечения, сохраняющийся рост заболеваемости УР требует усовершенствования методов диагностики и разработки новых, эффективных методов терапии.

С этой целью в настоящее время используют фотодинамическую диагностику (ФДД), которая позволяет выявить опухоль мочевого пузыря, невидимую при стандартной цистоскопии в белом свете [4, 5, 12-14].

Методы фотодинамики основаны на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС) – избирательно накапливаться в опухолевой ткани, фиксируясь на мембранах и митохондриях опухолевых клеток. При взаимодействии опухоли, накопившей ФС, с лазером определенной длиной волны (662 нм) происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, обладающий выраженным цитотоксическим действием. Таким образом запускается цепь фотохимических реакций с формированием свободных радикалов [15, 16]. Синглетный кислород вступает в реакцию с биомолекулами клеточной мембранны (ненасыщенные жирные кислоты, холестерин, триптофан, метионин, гистидин), которые считаются первичными мишениями. Это взаимодействие приводит к разрушению клеточной мембранны и гибели опухолевой клетки через апоптоз [5, 17-19]. Вместе с этим наблюдается усиление экспрессии опухоль-ассоциированных антигенов (ООА) и как следствие активация противоопухолевого иммунитета [20]. Местное воздействие ФДТ на опухоль является локальной травмой. В результате за счет хемотаксиса нейтрофилов опухолевая ткань инфильтрируется нейтрофилами, а активация С3-компоненты комплемента приводит к гибели опухолевых клеток. Вместе с этим активация ряда цитокинов запускает каскады иммунных реакций. Таким образом стимулируется неспецифический иммунный ответ. ФДТ способна активировать специфический иммунитет за счет реакции Т- и В-клеточного звена – увеличение абсолютного содержания Т-хелперов (CD3+ CD4+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+ CD4+ HLADR+) и В-лимфоцитов (CD19+ CD3-) [21-23].

Многочисленные исследования показали безопасность ФДТ и ее высокую диагностическую ценность, особенно у пациентов с карциномой *in situ*. Отмечено, что при использовании ФДД по меньшей мере у 15 % пациентов было выявлено по одной дополнительной опухоли [4, 5, 12, 13, 24].

ФДТ используют после ТУР мочевого пузыря в качестве адьювантной терапии [5] или самостоятельного метода лечения [21]. В настоящее время существуют разные методики использования ФДД и ФДТ. Мы применяли собственную методику, позволившую одновременно, за один этап провести ФДД и ФДТ. Однако ФДД и адьювантная ФДТ мышечно-нейнвазивного УР в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Материалы и методы

Целью данного исследования была оценка эффективности ФДТ в комплексном лечении мышечно-нейнвазивного УР.

Под наблюдением находились 109 человек в возрасте от 23 до 92 лет, страдающих неинвазивным УР. Средний возраст пациентов составил 67.5 ± 24.5 года. Из общего числа больных были сформированы 3 группы: основная, контрольная и группа сравнения. Основная группа включала 69 пациентов – 54 мужчины (72.2 %) в возрасте от 30 до 92 лет (средний возраст 63,3 года) и 15 женщин (27.8 %) в возрасте от 23 до 85 лет. Контрольная группа состояла из 22, группа сравнения – из 18 пациентов с мышечно-нейнвазивным УР той же возрастной категории.

Пациентам основной группы была проведена комплексная терапия (КТ) поверхностного УР, состоящая из классической ТУР мочевого пузыря с ФДД и адьювантной ФДТ. Используемый метод позволил выявить не только дополнительные образования, но и глубину поражения и тем самым оценить радикальность выполненной ТУР. За 2-3 ч до хирургического вмешательства пациентам вводили внутривенно ФС (хлорин Е6) в дозировке 1-1,5 мг/кг. После накопления препарата выполняли уретроцистоскопию с ФДД. Проводили классическую ТУР выявленных образований. После чего повторно выполняли ФДД, которая позволяла выявить участки флюоресценции в зоне выполненной резекции и по этому признаку оценить радикальность ТУР. При выявлении таких участков дополнительно выполняли ТУР зоны флюоресценции с последующей ФДТ. Прицельное облучение проводили с использованием излучателя с выходной мощностью 2 Вт с длиной волны 662 нм, световой энергией 200-300 Дж/см². Заключительный флюоресцентный контроль осуществляли до отчетливо-го исчезновения флюоресценции очагов пораже-

ния, выявленных при первичной флюоресцентной диагностике.

В контрольной группе пациентов была выполнена классическая ТУР мочевого пузыря.

Пациентам группы сравнения выполнена ТУР мочевого пузыря с последующим курсом внутрипузырной ХТ Митомицином С.

Во всех группах ТУР выполнялась с захватом мышечного слоя мочевого пузыря.

Диагноз УР верифицировали морфологически. Клиническая диагностика была основана на данных ультразвукового исследования, КТ или МРТ малого таза с контрастированием, цитологического исследования мочи, данных обзорной и экскреторной урографии с нисходящей или ретроградной цистографией, клинического и биохимического анализа крови. Всем пациентам основной группы проводили комплексную терапию: до операции внутривенно вводили ФС, затем проводили фотодинамическую диагностику (ФДД) очагов поражения. Опухолевые очаги максимально под контролем свечения удаляли с помощью ТУР мочевого пузыря, а затем проводили прицельную ФДТ – недельный курс внутрипузырной ХТ Митомицином С в дозе 40 мг еженедельно в течение 6 нед.

Клиническую эффективность лечения УР в группах оценивали в динамике в течение первого года (через 1.5, 3, 6, 9-12 мес). При отсутствии рецидива контрольные цистоскопии проводили 1 раз в 6 мес в течение следующих двух лет, затем 1 раз в год в течение последующих трех лет. Общая длительность наблюдения за пациентами составила 5 лет. Качество лечения в обеих группах оценивали по результатам рецидивирования, прогрессирования опухоли и специфической выживаемости пациентов.

Статистическую обработку данных осуществляли на основе пакета статистических программ SPSS, версия 23.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что высокодифференцированный мышечно-нейнвазивный УР (наиболее благоприятно протекающий) встречался в 2 раза чаще, чем другие формы дифференцировки рака. Так, в наших исследованиях установлено, что высокодифференцированный мышечно-нейнвазивный УР (G1) был выявлен у 66 %, умеренно-дифференцированный (G2) – у 29.4 %, а низкодифференцированный (G3) – у 4.6 % пациентов.

У 46 пациентов основной группы (I основная подгруппа, 66.7 %) имелась одиночная, у 23 пациентов (II основная подгруппа, 33.3 %) – множественная опухоль УР. При проведении КТ у 38 пациентов I основной подгруппы с одиночной опухолью (82.6 %) рецидивов в течение первого года не наблюдали. У 8 человек (17.4 %) отмечали рецидив заболевания. Через 1.5 мес. (при контрольной уретроцистоскопии) рецидива заболевания в основной группе не выявлено. У 2 пациентов (4.3 %) отмечали рецидив УР через 3 мес., еще у 4 пациентов – через 6 мес., еще у 2 – через 9 мес., в связи с чем им была проведена повторная КТ. Безрецидивное течение заболевания в I основной подгруппе в течение 3 лет отмечали у 36 пациентов (78.2 %), а в течение 5-летнего срока наблюдения – у 35 пациентов (76 %).

Во II основной подгруппе (с множественными очагами УР) в течение первого года наблюдения было выявлено 7 рецидивов (30.4 %) – через 1.5 и 3 мес. у 4 пациентов (по 2 рецидива на каждый срок), а через 6, 9 и 12 мес. у 3 пациентов (по 1 рецидиву на каждый срок). На втором году наблюдения у 2 пациентов этой подгруппы наблюдали прогрессирование УР и неоднократные рецидивы заболевания, в связи с чем им трижды провели курс КТ. Безрецидивное течение УР во II основной

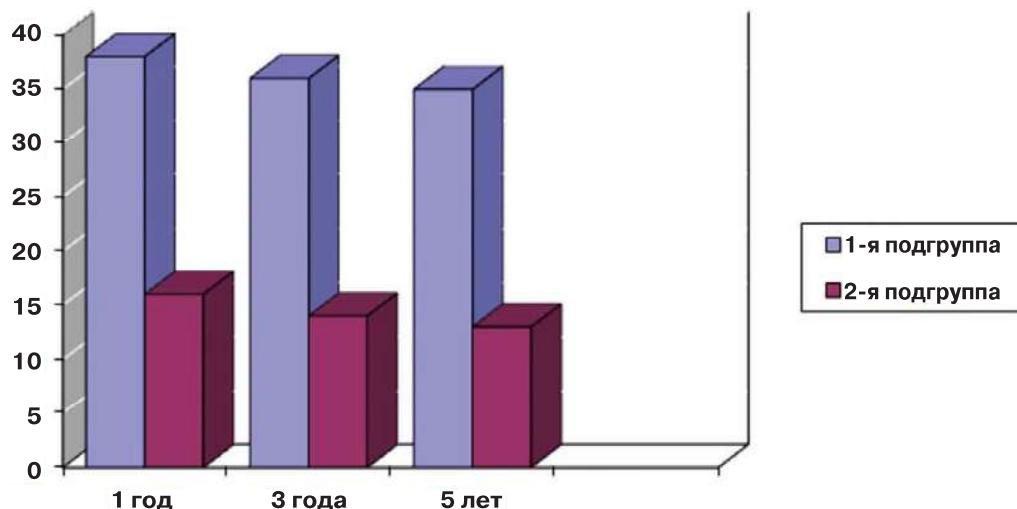


Рис. 1. Результаты безрецидивной выживаемости в основной группе.

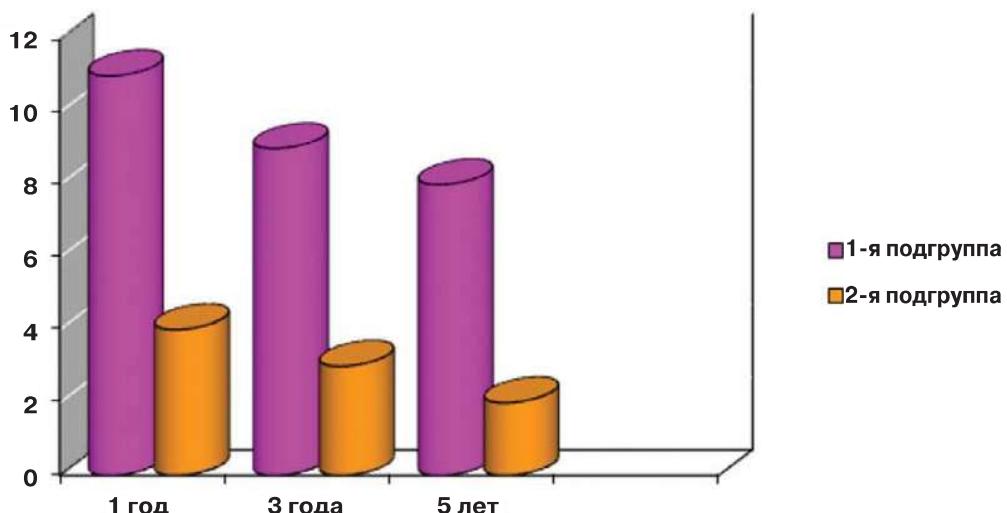


Рис. 2. Результаты безрецидивной выживаемости в группе сравнения.

подгруппе после проведенной КТ составило 60.9 % (через 3 года) и 56.5 % (в течение 5 лет наблюдения). Исследования показали, что после проведения КТ у 66.25 % пациентов основной группы с единичной и множественной опухолью мочевого пузыря на протяжении 5 лет наблюдения отсутствовали рецидивы (рис. 1).

I подгруппа группы сравнения состояла из 4 (22,2%) пациентов с одиночным образованием размером более 3 см, II подгруппа - из 14 (77.8 %) человек с множественным поражением мочевого пузыря. В этой подгруппе у 2 пациентов отмечали рецидив уже в течение первого года (по 1 через 6 и 9 мес). Наблюдение показало, что в течение 5 лет еще у 1 пациента был выявлен рецидив. При проведении внутривыпирной ХТ пациентам с мышечно-нейнвазивным УР безрецидивное течение заболевания за первый год отмечено в 50 %, за 3 года – в 50 %, а за 5 лет – в 25 % случаев.

Во II подгруппе группы сравнения с множе-

ственными опухолями рецидив УР зарегистрировали у 1 пациента через 1.5 мес. после ХТ, у 2 пациентов через 6 мес и еще у одного в течение первого года. Безрецидивное течение болезни в этой подгруппе отмечалось у 71.4 % пациентов в первые 12 мес. наблюдения. Дальнейшее наблюдение за этой группой выявило рецидив заболевания у 2 пациентов (по одному за 3 и 5 лет наблюдения). Безрецидивная выживаемость за 3 года составила 57.1 %, за 5 лет – 50 % (рис. 2).

В контрольной группе одиночная опухоль была выявлена у 15 пациентов (I контрольная подгруппа, 68.2 %), а множественная опухоль – у 7 (II контрольная подгруппа, 32.8 %).

В I контрольной подгруппе у 4 пациентов отмечали рецидив уже в течение первого года (у 1 пациента через 3 мес., у 2 – через 9 мес и еще у одного – через 12 мес.). Наблюдение за этой группой пациентов показало, что у 2 пациентов был выявлен рецидив в течение 3 лет наблюдения и еще у

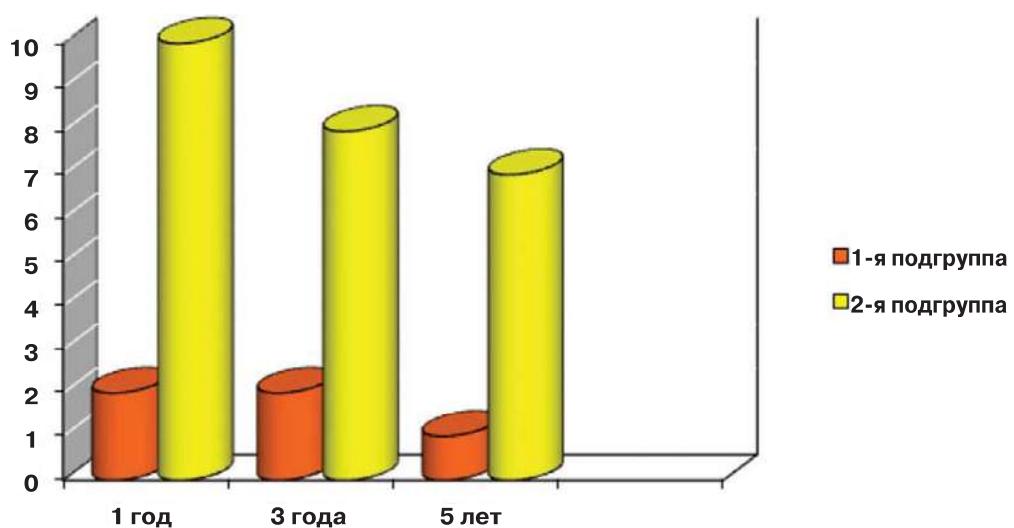


Рис. 3. Результаты безрецидивной выживаемости в контрольной группе.

Результаты лечения мышечно-нейнвазивного УР

Группы пациентов		Безрецидивная выживаемость		
		1-й год	3 года	5 лет
Основная группа 69 пациентов	I подгруппа 46 (66.7 %)	38 (82.6 %)	36 (78.2 %)	35 (76 %)
	II подгруппа 23 (33.3 %)	16 (69.5 %)	14 (60.9 %)	13 (56.5 %)
Контрольная группа 22 пациента	I подгруппа 15 (68.2 %)	11 (73.3 %)	9 (60 %)	8 (53.3 %)
	II подгруппа 7 (32.8 %)	4 (57.1 %)	3 (42.9 %)	2 (28.6 %)
Группа сравнения 18 пациентов	I подгруппа 4 (22.2 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	1 (25 %)
	II подгруппа 14 (77.8 %)	10 (71.4 %)	8 (57.1 %)	7 (50 %)

одного – в течение 5 лет. При проведении традиционного хирургического вмешательства безрецидивное течение у больных неинвазивным УР I контрольной подгруппы в течение первого года отмечали в 73.3 %, за 3 года – в 60 %, а за 5 лет – в 53.3 % случаев.

Во II контрольной подгруппе с множественной опухолью рецидив УР регистрировали у 1 пациента через 1,5 мес после ТУР. У 2 пациентов через 3 и 6 мес, а у одного из этих пациентов в течение первого года наблюдали прогрессирование УР, в связи с чем ему была выполнена радикальная цистэктомия. Безрецидивное течение болезни в этой подгруппе имели 57.1 % пациентов за первые 12 мес, 42.9 % - в течение 3 лет и 28.6 % - в течение 5 лет наблюдения (рис. 3).

В контрольной группе у 6 (27.2 %) из 22 пациентов были обнаружены явления цистита и простатита, что потребовало проведения дополнительной противовоспалительной терапии.

Специфическая выживаемость больных мышечно-нейнвазивным УР при проведении комплексной терапии, включающей фотодинамику, составила 91 %, пациентов, получавших курсы внутрипузырной ХТ, – 86 % и пациентов, получавших только ТУР мочевого пузыря, – 75 % ($p \leq 0.005$) (см. таблицу).

Выводы

1. Таким образом, использование ФДД и ФДТ в комплексном лечении мышечно-нейнвазивного УР, в сравнении с традиционными методами, способствует снижению частоты рецидивирования и повышению специфической выживаемости и качества жизни больных.

2. Представленный метод позволяет в одной процедуре с использованием одного ФС совме-

стить диагностику и терапию, а также повысить радикальность резекции мочевого пузыря путем одновременного визуального контроля зон флюоресценции.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Капрена, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. с. 250 [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V. V., Petrova G.V. editors. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019. p. 250. In Russian].
2. Состояние онкологической помощи населению в 2018 году. Под редакцией А.Д. Капрена, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. с. 236 [State of cancer care for the population in 2018. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. editors. Moscow: P.P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019. p. 236. In Russian].
3. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Бойков Н.А., Поминальная В.М., Соломатников И.А. Отдаленные результаты трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря единым блоком. Онкоурология. 2015; 1: 41-49. [Martov A.G., Ergakov D.V., Boikov N.A., Pominalnaya V.M., Solomatnikov I.A. Long-term results of transurethral en bloc removal of bladder tumors. Oncoururology. 2015; 1: 41-49. In Russian].
4. Сальникова С.В., Славянская Т.А., Авдонина Н.А. Новые подходы и достижения в лечении рака мочевого пузыря. Международный журнал по иммунореабилитации. 2015; 17(2): 87. [Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Avdonina N.A. New approaches and advances in the treatment of bladder cancer. Int. J. Immunorehn. 2015; 17(2): 87. In Russian].
5. Сальникова С.В., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Авдонкина Н.А. Инновационные технологии в лечении рака мочевого пузыря. Аллергология и иммунология. 2016; 17(1): 21-26. [Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Baldueva I.A., Avdonina N.A. Innovative technologies in the treatment of bladder cancer. Allergology and immunology. 2016; 17(1): 21-26. In Russian].
6. Luo Y. Blocking IL-10 enhances bacillus Calmette–Gu rin induced T helper type 1 immune responses and anti-bladder cancer immunity. Oncoimmunology. 2012; 1(7): 1183–1185. doi: 10.4161/onci.20640
7. Matsumoto K., Noguchi M., Satoh T., Tabata K., Fujita T., Iwamura M. et al. A phase I study of personalized peptide vaccination

- for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU Int.* 2011; 108(6): 831-838. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09933.x.
8. Matsumoto K., Kikuchi E., Horinaga M., Takeda T., Miyajima A., Nakagawa K. et al. Intravesical interleukin-15 gene therapy in an orthotopic bladder cancer model. *Hum. Gene Ther.* 2011; 22(11): 1423–1432.
 9. Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loriot Y., Cruz C. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014; 515: 558–562. doi: 10.1038/nature13904.
 10. Sherif A., Hasan M.N., Marits P., Karisson M., Wingqvist O., Thörn M. Feasibility of T-cell-based adoptive immunotherapy in the first 12 patients with advanced urothelial urinary bladder cancer. Preliminary data on a new immunologic treatment based on the sentinel node concept. *Eur. Urol.* 2010; 58: 105–111.
 11. Smith S.G., Koppolu B.P., Ravindranathan S., Kurtz S.L., Yang L., Katz M.D. et al. Intravesical chitosan/interleukin-12 immunotherapy induces tumorspecific systemic immunity against murine bladder cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64(6): 689–696.
 12. Быстров А. А. и др. Адъювантная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2007. № 2. [Bystrov A. A. et al. Adjuvant photodynamic therapy of superficial bladder cancer. *Oncourology.* 2007. №2 In Russian]
 13. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практич. Онкология.* 2007; 8(4): 204–210. [Gelfond M.L. Photodynamic therapy in oncology. Practical oncology. 2007; 8 (4): 204–210. In Russian].
 14. Di Stasi S.M., De Carlo F., Pagliarulo V., Masedu F., Verri C., Celestino F. et al. Hexaminolevulinate hydrochloride in the detection of nonmuscle invasive cancer of the bladder. *Ther Adv Urol.* 2015; 7(6): 339–50. doi: 10.1177/1756287215603274
 15. Красновский А.А. Синглетный молекулярный кислород и первичные механизмы фотодинамического действия оптического излучения. Итоги науки и техники. Современные проблемы лазерной физики. ВНИТИ. 1990; 3: 63–135 [Krasnovsky A.A. Singlet molecular oxygen and primary mechanisms of photodynamic action of optical radiation. Results of science and technology. Modern problems of laser physics VNITI. 1990; 3: 63–135. In Russian].
 16. Bogojeva V., Siksjø M., Saeterbo K.G., Melo T.B., Bjørkøy A., Lindgren M. et al. Photodiagnosis Photodyn Ther. Ruthenium porphyrin-induced photodamage in bladder cancer cells. 2016; 1. pii: S1572-1000(16)30012-6. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.012.
 17. Балдуева И.А., Новик А.П., Кашицкий А.П., Кулева С.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б. и др. Иммунотерапия рака: современное состояние проблемы. Аллергология и иммунология. 2015; 16(4): 354–357. [Baldueva I.A., Novik A.P., Karitsky A.P., Kuleva S.A., Nekhaeva T.L., Danilova A.B. et al. Immunotherapy of cancer: current state of the problem. Allergology and immunology. 2015; 16(4): 354–357. In Russian].
 18. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах. Аллергология и иммунология. 2015; 16(1): 101–107. [Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Kolesnikova N.V., Slavyanskaya T.A., Lomtatidze L.V. Apoptosis in immunological processes. Allergology and immunology. 2015; 16(1): 101–107. In Russian].
 19. Horn T., Laus J., Seitz A.K., Maurer T., Schmid S.C., Wolf P. et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder cancer. *World J. Urol.* 2015; 34(2): 181–7. doi: 10.1007/s00345-015-1615-3.
 20. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Миаснянкин М.Ю., Новик А.В. и др. Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2013; 4(58): 23–27. [Gaftron G.I., Semiletova Y.V., Anisimov V.V., Gelfond M.L., Myashnyankin M.Yu., Novik A.V. et al. Photodynamic therapy in the surgical treatment of patients with skin melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2013; 4(58): 23–27. In Russian].
 21. Bracketta C.M., Golnnick S.O. Photodynamic Therapy Enhancement of Anti-Tumor Immunity. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011; 10(5): 649–652. doi: 10.1039/c0pp00354a.
 22. Gross S.A., Wolfsen H.C. The role of photodynamic therapy in the esophagus Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2010; 20(1): 35–53.
 23. Preise D., Scherz A., Salomon Y. Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP). *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011; 10(5): 681–688.
 24. Di Stasi S.M., De Carlo F., Pagliarulo V., Masedu F., Verri C., Celestino F. et al. Hexaminolevulinate hydrochloride in the detection of nonmuscle invasive cancer of the bladder. *Ther Adv Urol.* 2015; 7(6): 339–50. doi: 10.1177/1756287215603274.