

Фотодинамическая тераностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

А.Б. Бабаев¹, академик РАН О.Б. Лоран^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и частым рецидивированием. Стандарт лечения НМИРМП — трансуретральная резекция (ТУР), однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключая органосохраняющие методы лечения. Проблема выявления данной патологии на начальной стадии и контроль радикальности проведенного лечения на сегодняшний день остаются крайне актуальными. В настоящее время в диагностике и лечении больных НМИРМП широко используются физические факторы воздействия и сочетания физико-химических методов, позволяющие избирательно воздействовать на опухолевую ткань. Одним из них является интраоперационное выполнение фотодинамической диагностики и фотодинамической терапии, получившее название «фотодинамическая тераностика».

Однако в настоящий момент отсутствует оценка эффективности отечественной флуоресцентной видеосистемы с мультиспектральным лазерным воздействием. В данном научном обзоре представлена информация об особенностях использования фотодинамической диагностики и терапии НМИРМП.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, фотодинамическая диагностика, фотодинамическая терапия, фотодинамическая тераностика, флуоресцентная видеосистема, трансуретральная резекция.

Для цитирования: Бабаев А.Б., Лоран О.Б. Фотодинамическая тераностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. РМЖ. 2019;2:61–66.

ABSTRACT

Photodynamic therapy with the domestic fluorescent video system of non-muscle invasive bladder cancer

A.B. Babaev¹, O.B. Loran^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is characterized by a continuously progressing current and frequent recurrence. The standard of NMIBC treatment is transurethral resection (TUR), however, the frequency of recurrences after TUR is extremely high, which, in turn, leads to the progression of the tumor process, excluding organ-preserving treatment methods. The problem of detecting this pathology at the initial stage and control of the radicality of the treatment remains extremely important today. At present, physical factors of influence and combinations of physicochemical methods are widely used in diagnostics and treatment of NMIBC patients, allowing selective influence on tumor tissue, one of them is intraoperative performance of photodynamic diagnostics and photodynamic therapy, called “photodynamic teranostics”. However, at the moment there is no assessment of the effectiveness of the domestic fluorescent video system with multispectral laser exposure. This scientific review presents information on the peculiarities of using photodynamic diagnostics and therapy of NMIBC.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, photodynamic diagnostics, photodynamic therapy, photodynamic teranostics, fluorescent video system, transurethral resection.

For citation: Babaev A.B., Loran O.B. Photodynamic therapy with the domestic fluorescent video system of non-muscle invasive bladder cancer. RMJ. 2019;2:61–66.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак мочевого пузыря (РМП) занимает 11-е место среди злокачественных опухолей, выявляемых у лиц обоих полов. В Европе стандартизированные по возрасту показатели встречаемости составляют 19,1 случая на 100 000 для мужчин и 4,0 случая на 100 000 для женщин. Смертность во всем мире от РМП на 100 000 человек составила 3,2 случая у мужчин и 0,9 у женщин [1]. В России в структуре злокачественных опухолей мочевого тракта доля РМП составляет 70%, в период с 2006 по 2016 г. отмечался прирост заболеваемости РМП на 11,76% [2].

В развитых странах примерно 70% всех пациентов с РМП выявляются на начальной стадии заболевания, это обусловлено яркой манифестацией процесса (макрогематурия и симптомы цистита). Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия T_a, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия T₁); у молодых молодого возраста (<40 лет) этот показатель еще выше [3]. Папиллярные опухоли, ограниченные слизистой и подслизистой оболочкой, объединены под общим названием «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» (НМИРМП).

Традиционным методом лечения НМИРМП является трансуретральная резекция (ТУР). В связи с диффузным характером неопластических изменений в слизистой мочевого пузыря (МП), множественностью опухолевых очагов, наличием невыявленных, скрытых очагов карциномы *in situ* и возможностью имплантации опухолевых клеток во время операции частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (50–90%, в среднем 70%) [4].

Таким образом, неверная оценка опухолевого поражения МП приводит к частым рецидивам после ТУР, что, в свою очередь, ведет к прогрессирующему опухолевому процессу, исключая органосохраняющие методы лечения. В связи с этим важное значение приобретают дополнительные методы лечения и профилактики рецидивов РМП [5, 6].

В диагностике и лечении онкологических заболеваний большое внимание уделяется использованию физических факторов воздействия и сочетания физико-химических методов. Одним из них является фотодинамическая тераностика. Термин «тераностика» (theranostics) возник из сочетания слов «терапия» и «диагностика» (от греч. *thera(peia)* — лечение и *(diag)nostikos* — способный распознавать). Это новый медицинский подход, заключающийся в комплексном решении терапевтических и диагностических проблем путем создания препаратов, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом.

Применение фотодинамической тераностики стало возможным благодаря совершенствованию флуоресцентных видеосистем, а также разработке малотоксичных фотосенсибилизаторов (ФС). Таким образом, можно визуализировать опухоли, которые не определяются во время цистоскопии в белом свете, в т. ч. рак *in situ*. Использование современных ФС в клинической практике основано на их уникальном свойстве избирательно накапливаться в опухолевой ткани.

Фотодинамическую тераностика применяют для лечения и профилактики рецидивов НМИРМП. По данным исследований многих авторов, метод позволяет уменьшить вероятность рецидивирования РМП на 20% [7, 8]. Фотодинамическая тераностика — трехкомпонентный метод воздействия. Два компонента — ФС и свет — являются экзогенными внешними факторами. Третьим обязательным компонентом фотодинамической реакции является эндогенный фактор — кислород, вызывающий гибель клеток опухоли вследствие взаимодействия светового излучения определенных длин волн и ФС [8, 9]. Фотодинамическая тераностика при опухолях МП имеет ряд преимуществ по сравнению со стандартными методами лечения [10].

В отечественной литературе исследования эффективности интраоперационной фотодинамической тераностики при НМИРМП представлены единичными наблюдениями [11], не оценена эффективность применения отечественной флуоресцентной видеосистемы с мультиспектральным лазерным воздействием (разработка ИОФ РАН) (рис. 1).

РАЗВИТИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Основу метода составляет фотодинамический эффект, открытый в 1900 г. О. Raab — аспирантом известного биолога Н. Тарреинер. Изучение этого эффекта и привело к созданию технологии фотодинамической терапии (ФДТ) [12].

За последние десятилетия флуоресцентные методы занимают все более прочные позиции в мировой практике



Рис. 1. Отечественная флуоресцентная видеосистема

при лечении больных злокачественными новообразованиями различных локализаций и некоторыми неопухолевыми заболеваниями. В онкологии ФДТ представляет собой принципиально новую стратегию лечения, основанную на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций [5, 13]. Мировой клинический опыт показывает, что ФДТ (рис. 2) существенно отличается от традиционных методов лечения малой инвазивностью, высокой избирательностью поражения опухоли, низкой токсичностью вводимых препаратов, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений лечения [14].

Kelly в 1976 г. впервые применил ФДТ в онкоурологии, при введении ФС пациентам с карциномой *in situ* МП. Установлено, что препарат локализуется преимущественно в пораженной слизистой оболочке, а не в нормальных тканях МП. При размере опухоли до 1,5 см в 60–70% случаев автором отмечена ее полная деструкция. Флуоресцентные методы могут быть полезны как при диагностике, так и в режиме терапии РМП [15, 16].

РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РМП

Новейшие исследования демонстрируют эффективность фотодинамической диагностики (ФДД) и ФДТ при НМИРМП. В период с 2013 по 2014 г. пациенты с подозрением на НМИРМП прошли скрининг в 30 немецких центрах, где проводились клинические исследования метода ФДД РМП. Их результаты представлены в работе T. Vach et al. [17]. В ходе клинических испытаний у 403 пациентов выполнено 929 биопсий, полученных из зон предполагаемых раковых поражений во время цистоскопии в белом свете или флуоресцентной цистоскопии. Уротелиальный РМП выявлен в 59,5% случаев, из них 6,8% опухолей были выявлены при флуоресцентной цистоскопии. У 10% от общего числа пациентов выявлен 1 участок опухолевого поражения, обнаруженный только при ФДД. В ходе исследования побочных явлений не наблюдалось. Результаты этого ис-

следования показывают, что ФДД значительно повышает выявляемость НМИРМП по сравнению со стандартной цистоскопией в клинической практике в Германии.

М. Rink et al. провели критический обзор публикаций, посвященных использованию ФДД, в PubMed, Medline, Embase и Кокрейновской библиотеке. В 44 исследованиях для ФДД были использованы ФС группы 5-аминолевулиновой кислоты. В ходе одного из исследований выявлено, что ФДД повысила частоту выявления как папиллярных опухолей (на 7–29%), так и плоских карцином *in situ* (на 25–30%) и снизила частоту выявления остаточных опухолей после ТУР МП в среднем на 20% по сравнению со стандартной ТУР. Показатели выживаемости без рецидивов при фотодинамической тераностике были выше, однако данных об уменьшении прогрессирования заболевания нет [18].

В работе X. Song проводился сравнительный анализ цистоскопии в белом свете и флуоресцентной цистоскопии с применением 5-аминолевулиновой кислоты. Описано, что 51 больному, поступившему с гематурией, выполнена ТУР стенки МП в флуоресцентно-положительных и флуоресцентно-отрицательных регионах с аномальным видом тканей при белом свете, с последующей гистологической верификацией. У 47 пациентов были обнаружены 40 уротелиальных карцином и 7 доброкачественных поражений, подтвержденных патологическим обследованием (флуоресценция положительная); в 4 случаях доброкачественных поражений — флуоресценция отрицательная. Флуоресцентно-положительные области были обнаружены вблизи опухоли или в отдаленной области в 19 случаях переходной клеточной карциномы с двумя карциномами *in situ*, не выявленными при стандартной цистоскопии, что было подтверждено гистологией. Отмечено, что интенсивность флуоресценции пораженной ткани была в 5–10 раз выше, чем у доброкачественных поражений. Чувствительность флуоресцентной цистоскопии для диагностики карциномы МП составила 97,1% при ложноположительном показателе 23,6% [19].

В работе D. Takamoto et al. у 71-летнего мужчины, которому по поводу уротелиального рака лоханки правой почки выполнена нефроретерэктомия, развился имплантационный метастаз в МП после проведения смотровой цистоскопии. Выполнена флуоресцентная цистоскопия, выявлены дополнительные патологические очаги свечения, которые не были обнаружены при стандартной цистоскопии, затем выполнена ТУР с интраоперационной ФДД с целью исключения имплантационного метастаза. По данным гистологии, определена неинвазивная папиллярная карцинома (Ta). Рецидива

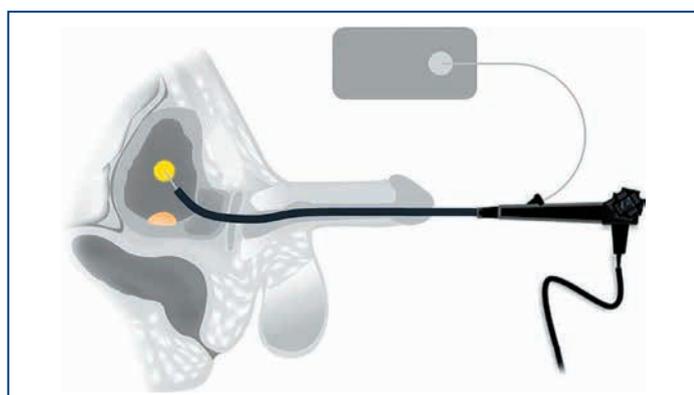


Рис. 2. Схема проведения фотодинамической тераностики [14]

опухоли в течение года после проведенного лечения отмечено не было, что расценено как положительный результат [20].

О. Brunckhorst et al. был проведен систематический поиск публикаций о применении методов визуализации опухолевых поражений в урологии с 1970 г. по сентябрь 2018 г. с использованием базы данных библиотек Medline, Embase и Cochrane. Из 5475 статей, выявленных в ходе скрининга, в 46 статьях сообщалось о том, что только ФДД продемонстрировала последовательное повышение общей диагностической точности (чувствительность — 94–96%). В настоящее время имеется недостаточное количество данных, которые подтверждают эффективность новых методов визуализации. Тем не менее при РМП ФДД демонстрирует наилучшую диагностическую точность, она может дополнительно помочь в принятии интраоперационных решений в режиме реального времени [21].

Т. Uchibayashi [12] проанализировал результаты терапии 34 пациентов с карциномой *in situ*, которым проводили ФДТ с ФС производных гематопорфирина. У 25 из 34 пациентов наблюдался полный ответ на лечение через 3 мес. Рецидивы в течение 2 лет выявлены у 77,8% пациентов, наблюдавшихся до этого момента. Поскольку большинство рецидивирующих опухолей были поверхностными и с низким злокачественным потенциалом, проведения ТУР опухолей МП оказалось достаточным. У 29,4% пациентов при наблюдении в течение 5 лет рецидивов опухоли не выявлено. Использование ФДТ позволяет снизить частоту рецидивов и достичь безрецидивной выживаемости в среднем у каждого второго больного [22].

По данным ряда авторов (Zlatev D.V., Schenkman E.) [23, 24], ФДТ является перспективным методом при РМП, позволяет снизить частоту рецидивов опухоли при сроке наблюдения 2 года.

Голландский ученый А. Van der Heijden, полагаясь на свой многолетний опыт в области флуоресцентных методов диагностики, заявляет, что биомаркеры не могут заменить ФДД РМП, хотя отдает должное микродиагностике повреждения ДНК [25].

В исследовании Т. Filbeck et al. представлены результаты эффективности ФДД. Пациенты разделены на 2 группы: основную группу составил 151 пациент, которым выполняли ТУР с интраоперационной ФДД; группу сравнения составили 150 больных, которым выполняли ТУР. Местных и системных осложнений ФДД не было отмечено ни у одного пациента. Рассчитана скорректированная 2-летняя безрецидивная выживаемость по Каплану — Мейеру. Срок 2 года выбран ввиду того, что подавляющее количество рецидивов заболевания возникает в течение первых 2 лет динамического наблюдения больных. Двухлетняя безрецидивная выживаемость при применении ФДД по сравнению с таковой при традиционной ТУР МП была на 23,7% больше [26].

В исследовании М.А. Dugan [27] показано, что у 33% больных после комбинированного лечения ТУР + ФДТ рецидивы РМП отсутствовали в течение 13 мес., тогда как у 83% пациентов после традиционной ТУР безрецидивный период продолжался в среднем 3 мес.

И. Kausch в группе пациентов, которым выполнялась ФДД + ТУР, безрецидивная выживаемость была выше на 27% через 12 мес. и на 15% через 24 мес., чем у пациентов, которым проводилась только цистоскопия с использованием белого света [28].

А. Stenzl et al. [29] провели крупное многоцентровое проспективное рандомизированное исследование с ФДД + ТУР

и пришли к выводу, что снижение частоты рецидивов через 9 мес. составило 9%, медиана времени до развития рецидива повысилась с 9,4 до 16,4 мес.

М. Burger et al. [30] проанализировали данные 1345 пациентов, которым выполнялась ФДД + ТУР МП: у 24,9% больных была обнаружена одна дополнительная опухоль Та/Т1, у 26,7% больных — карцинома *in situ*. Вывод: частота рецидивов через 1 год значительно ниже при применении ФДД (34,5% против 45,4% по сравнению с традиционной ТУР МП).

В работе Е.В. Филоненко и соавт. [11] представлены и проанализированы результаты терапии 45 пациентов с верифицированным НМИРМП после комбинированного лечения. За 1,5–2 ч перед операцией в МП в виде инстилляции вводили 3% раствор 1,5 г аминолевулиновой кислоты, разведенной в 50 мл стерильного 5% раствора гидрокарбоната натрия. Далее выполняли ТУР и ФДТ с локальным облучением площади резецированной опухоли и диффузным облучением МП. В ходе исследования побочных эффектов не выявлено. У 78% больных, пролеченных по данной методике, отсутствовали рецидивы РМП в течение 1 года наблюдения. Интраоперационная ФДТ с использованием аминолевулиновой кислоты позволяет улучшить результаты ТУР у больных с НМИРМП.

В период с июля 2009 г. по декабрь 2011 г. в клинике Yonsei (Сеул, Республика Корея) проводились клинические исследования ФДТ НМИРМП. В них участвовали 34 пациента, у которых отмечена непереносимость БЦЖ иммунотерапии. Результаты исследований представлены в работе J.Y. Lee. Радахлорин (0,5–2,4 мг/кг) вводили внутривенно за 1–2 ч до начала ФДТ, далее проводилась ТУР очагов свечения с последующим лазерным облучением с длиной волны 662 нм. Выходная мощность луча была отрегулирована до 1,8 Вт. ФДТ проводилась от 16 до 30 мин. Больным после операции каждые 3 мес. выполняли цистоскопию и цитологическое исследование мочи для оценки эффективности лечения и выявления рецидивов РМП. Среднее время наблюдения составило 26,74±6,34 мес. (медиана 28,12). Рецидива заболевания не отмечено у 90,9% пациентов в срок наблюдения 12 мес., у 64,4% — 24 мес., у 60,1% — 30 мес. Тяжелых побочных эффектов после фотодинамической тераностики не выявлено. Фотодинамическая тераностика радахлорином — это безопасный и эффективный метод лечения НМИРМП [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотодинамическая тераностика — неинвазивный, щадящий, локальный метод лечения злокачественных опухолей. Метод позволяет уменьшать число диагностических ошибок, выполнять прицельные биопсии, уточнять границы опухолевого поражения и учитывать мультицентричность роста РМП. При локальном облучении избирательно поражается раковая опухоль, не повреждаются окружающие ткани, таким образом, удается избежать побочных эффектов.

Представленный в данном обзоре клинические результаты исследований убедительно показывают большой потенциал фотодинамической тераностики при НМИРМП. Методика может повышать абластичность проводимой ТУР, что послужит положительным прогностическим признаком. Данный метод займет прочное место в арсенале врача-онкоуролога.

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (Электронный ресурс). URL: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>. Дата обращения: 21.02.2019.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2017. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). M.MNIOI. P. A. Herzen — branch FGBU “NERC” Ministry of health of Russia; 2017 (in Russ.).]
3. Messing E.M., Catalona W. Urothelial tumors of Urinary Tract. Philadelphia, WB Saunders Company; 1998.
4. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая тераностика: новый подход к диагностике и лечению поверхностного рака мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2017;7(15):9–10. [Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Slesarevsky M.N., Sokolov A.V. Photodynamic theranostics: a new approach to the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Urological statements. 2017;7(15):9–10 (in Russ.).]
5. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Лукьянов И.В., Серегин А.В. Рак мочевого пузыря. М.: Медфорум; 2017. [Loran O.B., Veliev E. I., Luk'yanov I.V., Seregin A.V. Bladder Cancer. M.: Medforum; 2017 (in Russ.).]
6. Schubert T., Rausch S., Fahmy O. et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. Ther Adv Urol. 2017;4(9):251–260.
7. Русаков И. Г., Быстров А. А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. Практическая онкология. 2003;4: 214–224. [Rusakov I.G., Bystrov A.A. Surgical treatment, chemo and immunotherapy of patients with superficial bladder cancer. Practical Oncology. 2003;4:214–224 (in Russ.).]
8. Dougherty T. J., Gomer C., Henderson B. et al. Photodynamic therapy. Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(12):889–905.
9. Henderson B. W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work. Journal of Photochemistry and Photobiology. 1992;55:145–157.
10. Babić A., Herceg V., Bastien E. et al. 5-Aminolevulinic Acid-Squalene Nanoassemblies for Tumor Photodetection and Therapy: In Vitro Studies. Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology. 2017;171:34–42.
11. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Аполлихин О.И., Иванова-Радкевич В.И. 5-аминолевулиновая кислота в интраоперационной фотодинамической терапии рака мочевого пузыря (результаты многоцентрового исследования). Фотодиагностика. 2016;16:106–109 [Filonenko E.V., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Ivanova-Radkevich V.I. 5-aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter study). Photodiagnosis. 2016;16:106–109 (in Russ.).]
12. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K. et al. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder. British Journal of Cancer. 1995;71:625–628.
13. Jocham D., Beer M., Baumgartner R. et al. Long-term experience with integral photodynamic therapy of T1S bladder carcinoma. Ciba Foundation symposium. 1989;146:198–205.
14. Axer-Siegel R., Ehrlich R., Rosenblatt I. et al. Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):453–459.
15. Kelly J. F., Snell M. E., Berenbaum M. C. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. British Journal of Cancer. 1975;31:237.
16. Бабаев А.Б., Лоран О.Б., Серегин А.В. и др. Опыт применения фотодинамической терапии с использованием отечественной флуоресцентной видеосистемы в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;12:48–51 [Babaev A.B., Loran O.B., Seregin A.V. et al. Experience of photodynamic therapy application by the domestic fluorescent video system in the treatment of non-invasive bladder cancer. RMJ. Medical Review. 2018;12:48–51.
17. Bach T., Bastian P.J., Blana A. et al. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventive study OPTIC II. World Journal of Urology. 2017;35(5):737–744.
18. Rink M., Babjuk M., Catto J.W. et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. Europe Urology. 2013;64(4):624–638.
19. Song X., Ye Z., Zhou S. et al. The application of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence for cystoscopic diagnosis and treatment of bladder carcinoma. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2007;4(1):39–43.
20. Takamoto D., Kawahara T., Ohtake S. et al. Fluorescent Light-Guided Cystoscopy with 5-ALA Aids in Accurate Surgical Margin Detection for TURBO: A Case Report. Case Rep Oncol. 2018;11(1):164–167.
21. Brunckhorst O., Ong Q.J., Elson D. Novel real-time optical imaging modalities for the detection of neoplastic lesions in urology: a systematic review. Surgical Endoscopy. 2018;12:6578–6581.
22. Berger A.P., Steiner H., Stenzl A. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology. 2003;61(2):338–341.
23. Zlatev D.V., Altobelli E., Liao J.C. Advances in imaging technologies in the evaluation of high-grade bladder cancer. Urologic Clinics of North America. 2015;42(2):147–157.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>