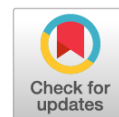


DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>



非光动力治疗非侵入性膀胱癌的方法

Bahtijar G. Kasymov¹, Nasrulla A. Shanazarov¹, Timur M. Muratov¹, Gulnur D. Daniyarova¹, Akylbek M. Zhumakayev², Pavel S. Kyzlasov³, Anastasia A. Kazhera³, Margarita N. Slesarevskaya⁴, Igor V. Kuzmin⁴, Salman Kh. Al-Shukri⁴

¹ Medical Centre Hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² Multidisciplinary medical center of the akimat of the city of Nur-Sultan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

本文就光动力学在非肌层浸润性膀胱癌诊断中的应用作一综述。本文介绍了这种治疗方法的机理和发病基础、实施方法、所用光敏剂的优缺点以及临床研究结果。已经表明,术中光动力疗法显著降低了经尿道前列腺切除术后膀胱癌复发的发生率,包括*carcinoma in situ*和尿路上皮肿瘤多灶性生长的患者。

关键词: 膀胱癌; 光敏剂; 光动力疗法; 治疗学。

引用本文:

Kasymov BG, Shanazarov NA, Muratov TM, Daniyarova GD, Zhumakayev AM, Kyzlasov PS, Kazhera AA, Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Al-Shukri SKh. 非光动力治疗非侵入性膀胱癌的方法. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(4):355-363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

收稿日期: 2021年11月15日

审稿日期: 2021年12月16日

出版时间: 2021年12月29日

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Review

Photodynamic methods of treatment of nonmuscular-invasive bladder cancer

Bahtijar G. Kasymov¹, Nasrulla A. Shanazarov¹, Timur M. Muratov¹, Gulnur D. Daniyarova¹, Akylbek M. Zhumakayev², Pavel S. Kyzlasov³, Anastasia A. Kazhera³, Margarita N. Slesarevskaya⁴, Igor V. Kuzmin⁴, Salman Kh. Al-Shukri⁴

¹ Medical Centre Hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² Multidisciplinary medical center of the akimat of the city of Nur-Sultan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The review article is devoted to the application of photodynamic therapy for non-muscle invasive bladder cancer. The data on the mechanism and pathogenetic bases of the application of this method of treatment, the method of its implementation, the advantages and disadvantages of the photosensitizers and the results of clinical studies are presented. It has been shown that intraoperative photodynamic therapy significantly reduces the rate of recurrence of bladder cancer after transurethral resection, including in patients with carcinoma in situ and multifocal growth of urothelial tumors.

Keywords: bladder cancer; photosensitizer; photodynamic therapy; theranostics.

To cite this article:

Kasymov BG, Shanazarov NA, Muratov TM, Daniyarova GD, Zhumakayev AM, Kyzlasov PS, Kazhera AA, Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Al-Shukri SKh. Photodynamic methods of treatment of nonmuscular-invasive bladder cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(4):355-363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Received: 15.11.2021

Accepted: 16.12.2021

Published: 29.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Обзорная статья

Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Б.Г. Касымов¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.М. Муратов¹, Г.Д. Даниярова¹, А.М. Жумакаев²,
П.С. Кызласов³, А.А. Кажера³, М.Н. Слесаревская⁴, И.В. Кузьмин⁴, С.Х. Аль-Шукри⁴

¹ Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан на праве хозяйственного ведения, Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан, Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья посвящена применению фотодинамической терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Приведены данные о механизме и патогенетических основах применения данного метода лечения, методике его проведения, преимуществах и недостатках используемых фотосенсибилизаторов, представлены результаты клинических исследований. Показано, что интраоперационное проведение фотодинамической терапии существенно снижает частоту рецидивирования рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции простаты, в том числе у пациентов с *carcinoma in situ* и при мультифокальном росте уротелиальных опухолей.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; фотосенсибилизатор; фотодинамическая терапия; тераностика.

Как цитировать:

Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Кажера А.А., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 4. С. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

膀胱癌(BC)是泌尿道最常见的恶性肿瘤,具有复发和进展的趋势。在肿瘤疾病的总体结构中,膀胱癌在男性中排名第7,在女性中排名第17[1]。男性膀胱癌的发病率和死亡率分别是女性的4.1和3.5倍[2]。当定位于黏膜[Ta期, *carcinoma in situ* (CIS)]或黏膜下层(T1期)时,膀胱癌被称为非肌肉浸润性(NMIBC)。在诊断时,大约75%的患者检测到NMIBC[3]。根据目前的临床指南, NMIBC的治疗应从膀胱肿瘤的经尿道切除术(TUR)开始,只有在膀胱完全受损的情况下,才进行根治性膀胱切除术[4]。TUR后,进一步的治疗策略取决于复发和肿瘤进展的可能性。同时,无论风险组如何,所有患者均在TUR后6小时内接受单次膀胱内化疗药物给药[5]。然后对低风险组的患者进行动态观察,对中高风险组的患者进行辅助膀胱内卡介苗或化疗[5]。

TUR后NMIBC患者的肿瘤复发率非常高[6]。即使采用辅助治疗,两年内发生BC复发的概率也达到60%,疾病进展为侵袭性形式的概率为25%[7]。除了与缺乏治疗效果相关的医学方面,经济方面也很重要。由于复发率高,BC患者需要进行昂贵的研究,包括侵入性研究,并随后进行重复的手术干预。据估计,与治疗其他类型的癌症相比,治疗BC患者的总费用是最高的[8,9]。

肿瘤复发和进展的高频率、高风险决定了提高NMIBC患者治疗效果的相关性。这方面的研究选择之一是研究光动力疗法(PDT)的可能性。PDT的历史可以追溯到一个多世纪前。1900年初,首次使用“光动力反应”一词Hermann von Tappeiner教授,慕尼黑药理学研究所所长。在此之前,他和他的研究生奥斯卡拉布(Oscar Raab)发现了荧光染料吡啶橙对微生物的氧依赖性毒性作用,这种作用的严重程度取决于光照强度。在1903年Hermann von Tappeiner与皮肤科医生Albert Jesionek一起提出使用光动力效应治疗皮肤病,包括肿瘤[10]。这一刻可以被认为是医学新方向的诞生,现在被称为PDT。然而,几十年来,这种治疗方法并没有被积极使用,直到20世纪下半叶,人们对它的兴趣才再次复苏。从这一时期开始,积极研究PDT在临床医学各个领域的可能性,对其治疗效果的基本原理进行研究,开发治疗方法,合成新的光敏剂(PS)[11]。到1980年代PDT已经理所当然地被认为是治疗包括癌症在内的各种疾病的有效方法。

PDT的临床应用基于三个主要元素的相互作用:氧气、PS和光辐射。PS可以选择性地积聚在

肿瘤组织中。当暴露在与该PS最大吸收对应的特定波长的光下时,其被激活,并且在受照射的肿瘤中发生光化学反应,导致癌细胞受损。同时,邻近的健康细胞保持完整。PDT抗肿瘤作用的主要机制是:对肿瘤细胞的直接作用、血管内皮细胞损伤导致肿瘤血液供应中断,以及激活非特异性免疫反应[12]。

临床实践中使用PDT的许多方面尚不清楚。同时,毫无疑问,PDT的治疗作用机制相当复杂,不可能找出任何一个导致肿瘤细胞死亡的单一因素。所进行的研究有可能证明,PS分子在氧气存在下吸收光子是实现光动力效应的关键,这导致两种类型的光化学反应—无毒的三重态氧转化为单线态(第一种反应)和大量含氧活性自由基的形成(第二种反应)。单线态氧在肿瘤及其供血血管的破坏中起主导作用[13]。众所周知,单线态氧在生物系统中的寿命很短不超过0.04 ms,细胞毒性作用半径约为20 nm[12]。尽管如此,即使是少量单线态氧也会引发一系列生化和分子反应,对肿瘤细胞产生细胞毒性作用。肿瘤细胞的死亡通过三种主要机制发生:凋亡、坏死和自噬,这些过程可以单独或同时激活[14]。

PDT期间对肿瘤细胞的细胞毒性作用由几个参数决定,主要参数包括使用的PS类型、细胞外或细胞内PS累积、PS剂量、辐射功率以及给药和暴露于光之间的时间间隔[15]。PS积累的主要细胞靶点是线粒体、高尔基体、内质网、溶酶体和细胞膜[15]。渗透到细胞和细胞内靶点的方法由PS的亲脂性决定[16]。如果线粒体成为PS应用的场所,它们更有可能诱导细胞凋亡,而那些针对细胞质膜的PS将主要促进其坏死[17]。除了PS的类型外,肿瘤细胞死亡(凋亡或坏死)的性质还取决于PS的浓度以及辐射剂量。高剂量的光能导致坏死的发生,当用低剂量的光能进行PDT时,就会触发凋亡机制[18]。

在癌症患者的治疗中,PDT被用作一种独立的方法,或与肿瘤的手术、放疗或药物治疗相结合[19]。对于NMIBC患者,目前建议将PDT作为第二线抗肿瘤治疗,以防之前的治疗无效,包括在预约卡介苗后[5,20]。

1976年首次探讨在膀胱癌中使用PDT的可能性报道J.F.Kelly和M.E.Snell血卟啉被用作PS[21]。1983年H.Hisazumi日本研究人员和合著者[22]报道了使用血卟啉衍生物和氩激光的PDT治疗9名患者的46个浅表Ta-T1膀胱肿瘤。作者注意到临床效果对肿瘤大小和辐射能量剂量的依赖性。

因此,对于直径为1厘米或更小的膀胱肿瘤,暴露于能量密度为100-250焦/平方厘米的激光辐射导致6名接受治疗的患者中有5名肿瘤完全消退。对于直径大于2厘米的肿瘤,作者建议使用以下PDT参数:光能剂量为300兆瓦/平方厘米,曝光时间为5-10分钟或更长,总光剂量能量强度为100焦/平方厘米或更高。同时,如果肿瘤大小超过2厘米,则在任何情况下都不会完全破坏肿瘤[22]。

T.Uchibayashi和合著者[23]发表了在34例难治性膀胱顺式患者中使用血卟啉进行PDT的结果。3个月后25名(73.5%)患者肿瘤完全消退。在2年内,18名接受观察的患者中有14名(77.8%)发现BC复发。作者注意到这些复发性肿瘤的一个特征—其中大多数是浅表的,恶性程度较低,随后在这些患者中成功进行了TUR[23]。

随着使用血红蛋白衍生物使用PDT的数据的积累,数据开始出现这种类型的治疗并不总是令人满意的耐受性。相对经常地,光毒性反应以及由于其总照射引起的膀胱纤维化被记录下来,这显著限制了PDT的广泛使用[24]。这种情况表明需要开发一种更安全的PDT技术来治疗膀胱癌患者。

1987年首次发表了使用5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)作为PS进行光动力诊断和PDT治疗恶性肿瘤的结果[25]。5-ALA的出现进一步推动了将PDT引入临床实践以治疗膀胱癌患者。需要说明的是,5-ALA本身不是PS,而是内源性PS原卟啉IX(PP IX)合成的诱导剂,在630 nm的光波长处有最大吸收峰。当5-ALA在健康细胞中被引入人体时,它会被快速利用,而在肿瘤细胞中,由于缺乏铁螯合酶,以及缺铁,hema-PP-IX生物合成的中间产物会积累。这导致肿瘤细胞和健康细胞之间的PP-IX含量存在显著差异,达到10-15倍[26]。在膀胱内给予5-ALA后1.5-2小时内,PP IX在膀胱肿瘤组织中的积累发生。在一项*in vitro*和*in vivo*动物研究中,使用5-ALA在尿路上皮癌中显示出高抗肿瘤活性,这主要是由于癌细胞的凋亡增加。5-ALK-PDT还会引起肿瘤组织中新生血管内皮细胞的死亡,而对肿瘤周围正常组织的小血管内皮细胞没有影响[27]。

许多临床研究的结果证实了实验中在PDT期间使用5-ALA治疗膀胱癌的阳性结果[28-31]。R.Waidelich和合著者[30]根据总能量剂量为100焦/平方厘米膀胱内给药5-ALA后2-4.5小时,对12名复发性BC pTa G1-3和Cis患者的膀胱整个表面进行PDT,肿瘤灶多灶定位。照射后立即进行组织的组织学检查。无论如何,在怀疑存在肿瘤

的扁平病灶的活检标本中都没有发现活的癌细胞,而在乳头状结构的活检标本中却检测到了这些细胞。12例接受治疗的患者中有11例进行了对照检查,平均随访时间为18个月。在7名顺式患者中的3名和4名乳头状肿瘤患者中的2名中,未检测到BC。治疗耐受性令人满意。没有患者出现全身副作用,也没有膀胱容量下降。作者得出结论,使用5-ALA的PDT治疗膀胱癌是有效且安全的[30]。

一项俄罗斯多中心临床试验的结果证实了膀胱肿瘤TUR联合术中PDT的有效性[31]。45名从NMIBC患者在手术前1.5小时向膀胱内注射了50 ml 3%的Alasens®溶液,其中含有5-ALA。在TUR结束后立即进行一次PDT疗程,使用切除的肿瘤床的局部照射和整个膀胱粘膜的扩散照射(局部照射的能量密度,100焦/平方厘米;扩散照射,20焦/平方厘米)。治疗耐受性良好,未出现并发症。12个月内在接受这种技术治疗的35名(78%)患者中观察到,膀胱癌没有复发。因此,使用Alasens的术中PDT可以将TUR后第一年NMIBC的复发率降低至22%。研究结果得出结论,TUR联合PDT后NMIBC的复发频率至少与膀胱肿瘤的标准辅助治疗一样好[26]。

在PDT期间用于膀胱内给药的另一种PS是六氨基乙酰丙酸盐(HAL, hexylaminolevulinate)。与5-ALA相比,这种药物更亲脂,其特点是被尿路上皮细胞快速均匀地吸收[21]。GAL直接在肿瘤细胞中转化为5-ALA。与使用5-ALA本身相比,使用HAL在肿瘤细胞中产生更高浓度的PP-IX[32]。

基于5-ALA的FS的主要缺点是它们在膀胱内给药时穿透深度小(2-3毫米),因此,这些药物的范围受到用于光动力诊断以及浅表性膀胱癌的PDT的限制在对患者进行手术治疗后,在单模式和辅助模式下使用PDT,BC具有高复发风险[33]。在这方面,基于二氢卟吩e6(Photoditazine®)和e6、p6和红紫素5(Radachlorin®)的组合的第二代PSs被开发并引入临床实践。它们具有低光毒性,最大吸收波长为662 nm的光能,并且在深度达22毫米的组织中产生光动力效应[34]。这些药物的一个显著特点是静脉给药途径。

使用Photoditazine进行PDT的第一个结果证明了其在NMIBC治疗中的高效性[35,36]。2015年在圣彼得堡州立医科大学泌尿科诊所,I.P.Pavlova院士对75例NMIBC患者使用光动力疗法的有效性进行了研究。所有患者均行膀胱肿瘤TUR和术中PDT。在手术前1.5小时,

以0.8毫克/公斤体重的剂量静脉注射光敏素。在膀胱肿瘤TUR结束时,用波长为662nm的激光局部照射切除区和周围组织。光能剂量为300–600焦/平方厘米,辐射功率为1–2瓦特。PDT疗程的持续时间取决于肿瘤的大小,并针对每位患者分别计算。术后期间,所有患者均未出现PDT的任何局部或全身并发症。对接受治疗的患者进行了36个月的随访,在此期间,主组(TUR+PDT)中12%的患者检测到BC复发,而对照组(仅TUR)中34.4%的患者检测到BC复发[37]。

J.Y.Lee和合著者[38]分析了34例(22男12女)对卡介苗治疗无效且拒绝膀胱切除的高级别NMIBC患者的PDT结果。在PDT前2–3小时静脉注射Radachlorin(0.5–0.6毫克/公斤)。激光辐射参数如下:波长662 nm,输出功率1.8 W,光剂量15焦/平方厘米。PDT的持续时间从16到30分钟不等,具体取决于照射区域。在对照研究中,90.9%的患者在12个月后膀胱癌没有复发,24个月后为64.4%,30个月后为60.1%。没有患者报告治疗有严重的副作用。根据获得的结果,作者得出结论,对于对BCG治疗耐药或存在个体对BCG疫苗不耐受的NMIBC患者,静脉注射PS Radachlorin的PDT是首选方法。

在S.V.Salnikova和合著者[39]握住比较分析PDT与传统方法治疗NMIBC的效果。主要组包括接受光动力诊断的膀胱TUR和辅助PDT的患者。后者根据以下方案进行。在TUR前2–3小时,以1–1.5毫克/公斤的剂量静脉内施用PS(二氢卟吩e6),药物蓄积后,对检测到的肿瘤进行TUR。然后,再次进行光动力诊断,并对癌症可疑区域进行重复TUR。之后,使用输出功率为2W、波长为662nm、光能为200–300焦/平方厘米的发射器进行PDT。在根据该方案治疗的患者中,在3年后的对照检查中,78.2%的膀胱癌没有复发,5年后—76%没有复发。获得的数据明显优于单独

接受TUR的患者,以及TUR后接受膀胱内化疗的患者[39]。

在共和国国营企业“哈萨克斯坦共和国总统医疗中心医院”的基础上,根据以下方案使用PDT治疗NMIBC患者。所有患者均接受膀胱肿瘤TUR。术前静脉注射PS 30分钟,给药后2小时,使用输出功率0.1W的Lakhta-Milon激光装置进行静脉血液光修饰,照射时间30分钟。PS注射后3–4小时,以100–600焦/平方厘米的剂量进行一次局部肿瘤照射,波长为660–670 nm。TUR术后3个月进行的对照膀胱镜检查显示,所有病例的肿瘤完全消退,无疾病复发[40,41]。

目前,PDT的使用,就包括在NMIBC的治疗中,已经证明了它的有效性。PDT RMP的主要优势:1)盈利能力;2)影响的选择性;3)良好的耐受性;4)多次重复的可能性;5)光动力诊断与治疗相结合的可能性[33]。最后一个方向,光动力治疗学,似乎非常有前途,因为它可以减少诊断错误的数量,确定肿瘤边界,考虑膀胱癌的多中心生长,并进行术中PDT作为抗复发治疗[42]。

多年使用PDT治疗NMIBC患者的经验证明,PDT具有高效性和安全性。目前,许多国家正在进行研究,旨在提高PS的选择性,因为它们与对肿瘤组织有亲和力且具有细胞毒性的分子结合。新PDT技术的引入将进一步提高这种有希望的治疗方法的有效性。

附加信息

作者贡献。所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

资金来源。作者声称这项研究没有资金支持。

REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Tan WS, Rodney S, Lamb B, et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: A comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia. *Cancer Treat Rev*. 2016;47:22–31. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.05.002
4. Babjuk M., Burger M., Compérat E., et al; European Association of Urology. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guideline. [Internet]. 2021. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7>. Cited: 2022 Jan 12.
5. Rak mochevogo puzyrja. Klinicheskie rekomendacii MZ RF [Internet]. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_2. Cited: 2022 Jan 12.
6. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 2005;174(6):2134–2137. DOI: 10.1097/01.ju.0000181799.81119.fc
7. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, et al. Urologic Diseases in America Project. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis. *Cancer*. 2013;119(17):3219–3227. DOI: 10.1002/cncr.28147

8. Avritscher EB, Cooksley CD, Grossman HB, et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology*. 2006;68(3):549–553. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.062
9. Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*. 2009;27(3):295–300. DOI: 10.1007/s00345-009-0395-z
10. Jesionek A, von Tappeiner H. On the treatment of skin carcinomas with fluorescent substances. *Dtsch Arch Klin Med*. 1905;82: 223–226. (In German)
11. Filonenko EV, Serova LG. Photodynamic therapy in clinical practice. *Biomedical Photonics*. 2016;5(2):26–37. (In Russ.)
12. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol*. 1991;53(4):549–553. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb03669.x
13. Akopov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A. The mechanisms of photodynamic action for treating of cancer patients. *Photodynamic therapy and photodiagnosis*. 2015;4(2):9–16. (In Russ.) DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16
14. Mroz P, Yaroslavsky A, Kharkwal GB, Hamblin MR. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2516–2539. DOI: 10.3390/cancers3022516
15. Oleinick NL, Evans HH. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. *Radiat Res*. 1998;150(5): S146–S156.
16. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(1):1–23. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X
17. Nowis D, Makowski M, Stokłosa T, et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochim Pol*. 2005;52(2):339–352.
18. Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem Photobiol Sci*. 2002;1(1):1–21. DOI: 10.1039/b108586g
19. Zharkov VV, Pristupa DV, Mal'kevich VT. Photodynamic therapy in oncology. Photodynamic therapy for lung cancer. *Onkologicheskij zhurnal*. 2015;9(1):84–93. (In Russ.)
20. Alsaab HO, Alghamdi MS, Alotaibi AS, et al. Progress in Clinical Trials of Photodynamic Therapy for Solid Tumors and the Role of Nanomedicine. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2793. DOI: 10.3390/cancers12102793
21. Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1976;115(2):150–151. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59108-9
22. Hisazumi H, Misaki T, Miyoshi N. Photoradiation therapy of bladder tumors. *J Urol*. 1983;130(4):685–687. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)51403-2
23. Uchibayashi T, Koshida K, Kunimi K, Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma *in situ* of the bladder. *Br J Cancer*. 1995;71(3):625–628. DOI: 10.1038/bjc.1995.122
24. Yamamoto S, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:101999. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101999
25. Malik Z, Lugaci H. Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins. *Br J Cancer*. 1987;56(5):589–595. DOI: 10.1038/bjc.1987.246
26. Kasymov BG, Shanazarov NA, Muratov TM, et al. Photodynamic diagnostics of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2021;11(2):163–174 (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved58165
27. Inoue K, Fukuhara H, Kurabayashi A, et al. Photodynamic therapy involves an antiangiogenic mechanism and is enhanced by ferrochelatase inhibitor in urothelial carcinoma. *Cancer Sci*. 2013;104(6): 765–772. DOI: 10.1111/cas.12147
28. Shackley DC, Briggs C, Gilhooley A, et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic. *BJU Int*. 2002;89(7):665–670. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02743.x
29. Berger AP, 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. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02123-4
30. Waidelich R, Beyer W, Knüchel R, et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. *Urology*. 2003;61(2):332–337. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02164-7
31. Filonenko EV, Kaprin AD, Alekseev BY, et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;16:106–109. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
32. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives. *Photochem Photobiol*. 2006;82(4):994–1015. DOI: 10.1562/2006-02-03-IR-794
33. Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Kuzmin IV. Photosensitizer in diagnostic and treatment of oncological diseases. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(4):10–13. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved3410-13
34. Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Photodynamic therapy (PDT): The main principles and mechanism of action. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(3):24–28. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved2324-28
35. Yagudajev DM, Geinitz AV, Martov AG, Sorokatiy AE. The first results of PDT used for urinary bladder cancer. *Laser Medicine*. 2004; 8(3):242 (In Russ.)
36. Kagan OF, Kheifets VKh, Plekhanov AYU. Experience with a novel photodynamic therapy technique for superficial bladder carcinoma. *Oncourology*. 2011;3(3):80–85. (In Russ.)
37. Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Experience of application of photodynamic therapy in the combined treatment of superficial bladder cancer. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(4):12–15. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved2412-15
38. Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol*. 2013;190(4):1192–1199. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.077
39. Salnikova SV, Ivanchenko LP, Lopyrev AI, et al. Place of photodynamic therapy in the complex treatment of muscular non-invasive urothelial cancer. *Kremlin Medicine Journal*. 2020;1(1):16–21. (In Russ.) DOI: 10.26269/t8xc-wd12
40. Shanazarov NA, Sholokh PI, Akhmetzakirov RR, et al. Opyt primeneniya fotodinamicheskoy terapii pri lechenii poverkhnostnykh form raka mochevogo puzrya. *Onmystik kazakhstan meditsina akademiyasy khabarshy*. 2019;3(3):68. (In Russ.)
41. Benberin VV, Shanazarov NA, Sholokh PI, et al. Opyt primeneniya fotodinamicheskoy terapii pri lechenii poverkhnostnykh form raka mochevogo puzrya. Proceedings of the VII Congress of Oncologists of Kazakhstan with international participation (2019 Oct 17–18, Nur-Sultan). *The Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2019;(Suppl.):68 (In Russ.)
42. Babaev AB, Loran OB. Photodynamic therapy with the domestic fluorescent video system of non-muscle invasive bladder cancer. *Russian Medical Journal*. 2019;27(2):61–66. (In Russ.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur J Cancer*. 2013. Vol. 49, No. 6. P. 1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin*. 2017. Vol. 67, No. 1. P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Tan W.S., Rodney S., Lamb B., et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: A comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia // *Cancer Treat Rev*. 2016. Vol. 47. P. 22–31. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.05.002
4. Babjuk M., Burger M., Compérat E., et al; European Association of Urology. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guideline [Интернет]. 2021. Режим доступа: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>. Дата обращения: 20.12.2021.
5. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации МЗ РФ [Интернет]. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_2. Дата обращения: 20.12.2021.
6. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy // *J Urol*. 2005. Vol. 174, No. 6. P. 2134–2137. DOI: 10.1097/01.ju.0000181799.81119.fc
7. Chamie K., Litwin M.S., Bassett J.C., et al. Urologic Diseases in America Project. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis // *Cancer*. 2013. Vol. 119, No. 17. P. 3219–3227. DOI: 10.1002/cncr.28147
8. Avritscher E.B., Cooksley C.D., Grossman H.B., et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications // *Urology*. 2006. Vol. 68, No. 3. P. 549–553. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.062
9. Sievert K.D., Amend B., Nagele U., et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? // *World J Urol*. 2009. Vol. 27, No. 3. P. 295–300. DOI: 10.1007/s00345-009-0395-z
10. Jesionek A., von Tappeiner H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen // *Dtsch Arch Klin Med*. 1905. Vol. 82. P. 223–226. (In German)
11. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics*. 2016. Vol. 5, No. 2. P. 26–37.
12. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen // *Photochem Photobiol*. 1991. Vol. 53, No. 4. P. 549–553. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb03669.x
13. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015. Vol. 4, No. 2. P. 9–16. DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16
14. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // *Cancers (Basel)*. 2011. Vol. 3, No. 2. P. 2516–2539. DOI: 10.3390/cancers3022516
15. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms // *Radiat Res*. 1998. Vol. 150, No. 5. P. S146–S156.
16. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005. Vol. 2, No. 1. P. 1–23. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X
17. Nowis D., Makowski M., Stokłosa T., et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy // *Acta Biochim Pol*. 2005. Vol. 52, No. 2. P. 339–352.
18. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how // *Photochem Photobiol Sci*. 2002. Vol. 1, No. 1. P. 1–21. DOI: 10.1039/b108586g
19. Жарков В.В., Приступа Д.В., Малькевич В.Т. Фотодинамическая терапия в онкологии. Фотодинамическая терапия рака легкого // *Онкологический журнал*. 2015. Vol. 9, No. 1. P. 84–93.
20. Alsaab H.O., Alghamdi M.S., Alotaibi A.S., et al. Progress in Clinical Trials of Photodynamic Therapy for Solid Tumors and the Role of Nanomedicine // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 2793. DOI: 10.3390/cancers12102793
21. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // *J Urol*. 1976. Vol. 115, No. 2. P. 150–151. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59108-9
22. Hisazumi H., Misaki T., Miyoshi N. Photoradiation therapy of bladder tumors // *J Urol*. 1983. Vol. 130, No. 4. P. 685–687. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)51403-2
23. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K., Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma *in situ* of the bladder // *Br J Cancer*. 1995. Vol. 71, No. 3. P. 625–628. DOI: 10.1038/bjc.1995.122
24. Yamamoto S., Fukuhara H., Karashima T., Inoue K. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020. Vol. 32. P. 101999. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101999
25. Malik Z., Lugaci H. Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins // *Br J Cancer*. 1987. Vol. 56, No. 5. P. 589–595. DOI: 10.1038/bjc.1987.246
26. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., и др. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Урологические ведомости*. 2021. Т. 11, № 2. С. 163–174. DOI: 10.17816/uroved58165
27. Inoue K., Fukuhara H., Kurabayashi A., et al. Photodynamic therapy involves an antiangiogenic mechanism and is enhanced by ferrochelatase inhibitor in urothelial carcinoma // *Cancer Sci*. 2013. Vol. 104, No. 6. P. 765–772. DOI: 10.1111/cas.12147
28. Shackley D.C., Briggs C., Gilhooly A., et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic // *BJU Int*. 2002. Vol. 89, No. 7. P. 665–670. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02743.x
29. 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. Vol. 61, No. 2. P. 338–341. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02123-4
30. Waidelich R., Beyer W., Knüchel R., et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source // *Urology*. 2003. Vol. 61, No. 2. P. 332–337. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02164-7
31. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer

- (results of multicenter trial) // Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016. Vol. 16. P. 106–109. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
- 32.** Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives // Photochem Photobiol. 2006. Vol. 82, No. 4. P. 994–1015. DOI: 10.1562/2006-02-03-IR-794
- 33.** Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Кузьмин И.В. Фотосенсибилизаторы в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний // Урологические ведомости. 2013. Т. 3, № 4. С. 10–13. DOI: 10.17816/uroved3410-13
- 34.** Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия // Урологические ведомости. 2012. Т. 2, № 3. С. 24–28. DOI: 10.17816/uroved2324-28
- 35.** Ягудаев Д.М., Гейниц А.В., Мартов А.Г., Сорокатый А.Е. Первые результаты применения фотодинамической терапии при раке мочевого пузыря // Лазерная медицина. 2004. № 3. С. 242.
- 36.** Каган О.Ф., Хейфец В.Х., Плеханов А.Ю. Опыт нового метода фотодинамической терапии поверхностного рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2011. № 3. С. 80–85.
- 37.** Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Опыт применения фотодинамической терапии в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2012. Т. 2, № 4. С. 12–15. DOI: 10.17816/uroved2412-15

AUTHORS' INFO

- *Pavel S. Kyzlasov**, Dr. Sci. (Med.);
address: 23, Marshala Novikova st., Moscow, 123098, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>;
eLibrary SPIN: 6806-7913; Scopus: 57196124148;
e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru
- Bahtijar G. Kasymov**, Urologist;
e-mail: b_kasymov@bk.ru
- Nasrulla A. Shanazarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist;
eLibrary SPIN: 6224-3395; e-mail: nasrulla@inbox.ru
- Timur M. Muratov**, Cand. Sci. (Med.),
Urologist; e-mail: nasrulla@inbox.ru.
- Gulnur D. Daniyarova**, Specialist of the Center for Robotic Surgery;
e-mail: gulnur_011091@mail.ru
- Akylbek M. Zhumakayev**, Urologist, Oncologist;
e-mail: Akylbek_89@mail.ru
- Anastasia A. Kazhera**, urologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-4066>;
eLibrary SPIN: 5053-0440; e-mail: Kazhera@inbox.ru
- Margarita N. Slesarevskaya**, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru
- Igor V. Kuzmin**, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300; e-mail: kuzminigor@mail.ru
- Salman Kh. Al-Shukri**, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837; Scopus: 6506423220; e-mail: alshukri@mail.ru
- * Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

- 38.** Lee J.Y., Diaz R.R., Cho K.S., et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy // J Urol. 2013. Vol. 190, No. 4. P. 1192–1199. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.077
- 39.** Сальникова С.В., Иванченко Л.П., Лопырев А.И., и др. Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно-неинвазивного уротелиального рака // Кремлевская медицина. 2020. № 1. С. 16–21. DOI: 10.26269/t8xc-wd12
- 40.** Шаназаров Н.А., Шолох П.И., Ахметзакиров Р.Р., и др. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря // Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының хабаршысы. 2019. № 3. С. 68.
- 41.** Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Шолох П.И., и др. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря / Сборник тезисов VII съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием (17–18 октября 2019 г., г. Нур-Султан) // Онкология и радиология Казахстана. 2019. № 5. С. 68.
- 42.** Бабаев А.Б., Лоран О.Б. Фотодинамическая терапаностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // РМЖ. 2019. Т. 27, № 2. С. 61–64.

ОБ АВТОРАХ

- *Павел Сергеевич Кызласов**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>;
eLibrary SPIN: 6806-7913; Scopus: 57196124148;
e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru
- Бахтияр Галыулы Касымов**, врач-уролог;
e-mail: b_kasymov@bk.ru
- Насрулла Абдуллаевич Шаназаров**, д-р мед. наук,
профессор, врач-онколог; eLibrary SPIN: 6224-3395;
e-mail: nasrulla@inbox.ru
- Тимур Муратулы Муратов**, канд. мед. наук,
врач-уролог; e-mail: ttimeke@mail.ru
- Гулнур Даниярқызы Даниярова**, специалист Центра роботизированной хирургии; e-mail: gulnur_011091@mail.ru
- Акылбек Муратбекович Жумакаев**, врач-уролог,
врач-онколог; e-mail: Akylbek_89@mail.ru
- Анастасия Андреевна Кажера**, врач-уролог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-4066>;
eLibrary SPIN: 5053-0440; e-mail: Kazhera@inbox.ru
- Маргарита Николаевна Слесаревская**, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru
- Игорь Валентинович Кузьмин**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300; e-mail: kuzminigor@mail.ru
- Сальман Хасунович Аль-Шукри**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837; Scopus: 6506423220; e-mail: alshukri@mail.ru