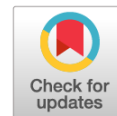


DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved58165>

Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря



© Б.Г. Касымов¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.М. Муратов¹, Г.Д. Даниярова¹, А.М. Жумакаев², П.С. Кызласов³, А.Т. Мустафаев³, 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 диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Приведены современные данные о механизме действия фотосенсибилизаторов, методике выполнения флуоресцентной цистоскопии, представлены результаты клинических исследований применения фотодинамической диагностики в практической медицине. Показано, что фотодинамическая диагностика существенно увеличивает эффективность выявления рака мочевого пузыря по сравнению со стандартной цистоскопией. Особенно ценным представляется применение данного метода в случаях *carcinoma in situ* и мультифокальном росте уротелиальных опухолей. Улучшение диагностики позволяет повысить радикальность хирургического лечения и увеличить длительность безрецидивного периода.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; флуоресцентная цистоскопия; фотосенсибилизатор; фотодинамическая диагностика.

Как цитировать:

Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Мустафаев А.Т., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 2. С. 163–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved58165>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved58165>

Photodynamic diagnostics of nonmuscle invasive bladder cancer

© Bahtijar G. Kasymov¹, Nasrulla A. Shanazarov¹, Timur M. Muratov¹, Gulnur D. Daniyarova¹, Akylbek M. Zhumakayev², Pavel S. Kyzlasov³, Ali T. Mustafayev³, 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 is devoted to the application of photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer. The recent data on the mechanism of action of photosensitizers, the method of performing fluorescence cystoscopy are presented, and the results of clinical studies of the application of photodynamic diagnostics in practical medicine are presented. It has been shown that photodynamic diagnostics significantly increases the efficiency of detecting bladder cancer in comparison with standard cystoscopy. The application of this method is especially valuable in cases of carcinoma in situ and multifocal growth of urothelial tumors. Improvement in diagnostics makes it possible to increase the radicality of surgical treatment and to increase the duration of the relapse-free period.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer; fluorescence cystoscopy; photosensitizer; photodynamic diagnostics.

To cite this article:

Kasymov BG, Shanazarov NA, Muratov TM, Daniyarova GD, Zhumakayev AM, Kyzlasov PS, Mustafayev AT, Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Al-Shukri SKh. Photodynamic diagnostics of nonmuscle invasive bladder cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(2):163-174. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved58165>

Received: 13.01.2021

Accepted: 04.06.2021

Published: 23.06.2021

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее часто диагностируемых новообразований и самая распространенная злокачественная опухоль мочевыводящих путей, занимающая 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин [1]. В Российской Федерации заболеваемость РМП составляет 77,1 случая на 100 тыс. населения в год [2]. Приблизительно у 75 % больных при первичной диагностике обнаруживают поверхностный или немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), что соответствует стадиям T_a, T₁, T_{is}, при которых отсутствует инфильтрация мышечной ткани [3]. У пациентов до 40 лет частота выявления РМП на неинвазивной стадии еще выше [4].

Трансуретральная резекция (ТУР) стенки мочевого пузыря остается основным методом лечения при НМИРМП [5]. При этом частота рецидивирования опухолевого процесса после ТУР весьма значительна — в течение 12 мес. достигает 50 %, в течение пяти лет — 78 %, а вероятность прогрессирования РМП через пять лет составляет 45 % [6, 7]. Большая частота рецидивирования НМИРМП после первичной ТУР связана со многими факторами, основными из которых являются степень злокачественности опухоли, мультицентричность поражения слизистой мочевого пузыря, наличие невыявленных очагов рака *in situ*, а также возможная имплантация опухолевых клеток во время ТУР [8, 9].

Определяющую роль в своевременном и эффективном лечении пациентов с РМП играет ранняя диагностика опухоли. Для первичного выявления РМП в рутинной клинической практике используют цитологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование и цистоскопию с биопсией стенки мочевого пузыря [10].

Цистоскопии уже почти 150 лет принадлежит ведущая роль в выявлении опухолей мочевого пузыря. В 1878 г. первый рабочий цистоскоп был представлен немецким урологом Максимилианом Нитце и австрийским производителем медицинских инструментов Йозефом Лейтером [11]. Значение изобретения Нитце и Лейтера сложно переоценить, даже учитывая техническое несовершенство предложенного ими цистоскопа. Наибольшую проблему представляло обеспечение адекватного освещения мочевого пузыря — в первых цистоскопах с этой целью использовали вольфрамовую проволоку. В дальнейшем по мере развития технологий было достигнуто коренное улучшение оптических свойств цистоскопов, что обеспечило высокую степень визуализации стенки мочевого пузыря. При использовании современных инструментов стандартная цистоскопия, или цистоскопия в белом свете, позволяет выявлять новообразования размерами более 3 мм. При этом плоские эндотелиальные патологические изменения слизистой оболочки (дисплазии, рак *in situ*) и мелкие опухоли часто остаются незамеченными и становятся причиной ложных рецидивов у 30–75 %

больных РМП в ближайшие (2–6 нед.) сроки после ТУР [12–15]. Кроме того, стандартная цистоскопия в белом свете часто не позволяет провести дифференциальную диагностику между воспалительными и опухолевыми изменениями, а также точно определить границы новообразования и глубину инвазии [16–18]. В этой связи повышение эффективности стандартного цистоскопического исследования в отношении выявления РМП было признано урологическим сообществом одной из наиболее важных проблем онкоурологии. Многочисленные исследования в данном направлении привели к появлению новых технологий оптической визуализации РМП.

Внедренные технологические решения условно можно разделить на три группы — макроскопические, микроскопические и молекулярные [18, 19]. К макроскопическим методам относятся фотодинамическая диагностика (ФДД), узкоспектральная визуализация (*narrow-band imaging*, NBI) и метод контактной эндоскопии IMAGE1 S (Storz Professional Image Enhancement System). Эти диагностические методики по сути аналогичны стандартной цистоскопии в белом свете, но имеют значительно бóльшую диагностическую эффективность [15]. Методы микроскопической визуализации, такие как конфокальная лазерная эндомикроскопия и оптическая когерентная томография, позволяют в реальном времени исследовать слизистую оболочку мочевого пузыря с высоким разрешением на клеточном и субклеточном уровнях, аналогичным гистологическому, что позволяет рассматривать их как своего рода «оптическую биопсию». Молекулярные методы основаны на сочетании технологий оптической визуализации с флуоресцентной маркировкой специфичных для рака молекулярных агентов, например антител [20].

Принцип ФДД основан на избирательном накоплении фотосенсибилизатора опухолевыми клетками и выявлении характерного красного свечения при возбуждении фотосенсибилизатора синим светом [21]. Старт изучению возможностей ФДД дали исследования J.F. Kelly и M.E. Snell (1976), продемонстрировавших в эксперименте на резецированном мочевом пузыре наличие флуоресценции в клетках переходной-клеточной опухоли мочевого пузыря. Через 24 ч после внутривенного введения гематопорфирина в дозе 2 мг/кг было отмечено ярко-красное свечение в очагах *carcinoma in situ* (Cis), диспластических изменениях слизистой оболочки и экзофитных опухолях, при этом его не выявляли в нормальной слизистой оболочке и аваскулярных опухолях мочевого пузыря [22]. В 1982 г. была выполнена первая флуоресцентная цистоскопия, причем для ее проведения использовали устройство для флуоресцентной бронхоскопии [23]. В 1990-х годах было начато изучение возможности применения при ФДД опухолей

мочевого пузыря 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA). Данное вещество как предшественник фотосенсибилизатора представляет собой один из промежуточных продуктов синтеза гема [24]. Избыточное введение 5-ALA в организм приводит к ингибированию последнего этапа синтеза гема и накоплению его предшественника — эндогенного протопорфирина IX (ПП IX). В неизменной ткани под действием фермента феррохелатаза ПП IX быстро утилизируется и превращается в гем. В опухолевых клетках имеется дефицит данного фермента, что приводит временному, но существенному повышению уровня ПП IX. Это приводит к возникновению высокого флуоресцентного контраста накопления ПП IX между опухолью и нормальной тканью, который может достигать 10–15-кратной величины [25].

Для ФДД опухолей мочевого пузыря фотосенсибилизирующие агенты вводятся внутривезикулярно, после чего они поглощаются уротелием и включаются в гембиосинтез клеток, что приводит к внутриклеточному накоплению фотоактивных порфиринов в аномальных клетках [13, 15, 26–32]. Под воздействием синего света (380–480 нм) диспластические клетки излучают характерную красную флуоресценцию, которую можно легко визуализировать на синем фоне неизменного уротелия [28]. В связи с нестабильностью активной формы 5-ALA данное вещество выпускается в форме гидрохлорида (препарат «Аласенс»). Непосредственно перед инстилляцией 1,5 г Аласенса разводят в 50 мл 1,4 % моногидроген фосфата натрия и вводят в предварительно опорожненный мочевой пузырь.

Не существует единого мнения относительно длительности экспозиции 5-ALA в мочевом пузыре перед выполнением флуоресцентной цистоскопии. Так, в исследовании С.Х. Аль-Шукри и соавт. [33] длительность экспозиции составляла 60 мин, причем затем в течение 120 мин даже после опорожнения мочевого пузыря отмечали увеличение эндогенного ПП IX вследствие диффузии 5-ALA в опухолевые клетки мочевого пузыря. Н.А. Лопаткин и соавт. [34] не указывали на четкие временные параметры длительности нахождения раствора 5-ALA в мочевом пузыре: длительность экспозиции варьировала от 1,5 до 3 ч, в среднем равнялась 114,1 мин, при этом авторы допускали и сокращение экспозиции до 60–80 мин.

Длительность флуоресценции ПП IX в синем свете составляет от 10 до 20 мин [25, 33], затем интенсивность свечения значительно снижается. Этот процесс называется фотообесцвечивание. При этом его скорость существенно выше в синем свете по сравнению с белым и прямо пропорциональна расстоянию наблюдения и интенсивности светового потока.

Эффективность ФДД опухолей мочевого пузыря с использованием 5-ALA в качестве фотосенсибилизатора доказана результатами большого числа клинических

исследований [13, 15, 17, 28–32, 35, 36]. В систематическом обзоре I. Kausch и соавт. [31] было показано, что чувствительность ФДД в отношении выявления РМП находится в диапазоне от 76 до 97 % по сравнению с 46–80 % для стандартной цистоскопии. Эффективность ФДД была подтверждена также авторами двух метаанализов, в одном из которых был сделан обзор 8 исследований, в которых участвовали 900 пациентов [15], а в другом — 27 исследований с участием 2807 больных [32]. Общий вывод по результатам этих исследований заключался в том, что чувствительность ФДД в выявлении РМП на 20 % выше, чем у стандартной цистоскопии. В то же время в двух других исследованиях не были получены более высокие показатели выявления РМП при применении ФДД по сравнению с обычной цитоскопией [37, 38]

В 2006 г. Европейская ассоциация урологов рекомендовала ФДД для диагностики *Cis*, при этом было отмечено, что использование данной методики повышает выявляемость *Cis* на 23 % [31, 32, 39]. Так, в исследовании А.М. Kamat и соавт. [40] у 13 из 41 (32 %) пациента *Cis* была выявлена только с помощью ФДД.

Другое важное направление использования ФДД — это выявление РМП высокого риска рецидивирования. В систематическом обзоре и метаанализе G. Mowatt и соавт. [32] показано, что при диагностике опухолей высокого риска чувствительность флуоресцентной цистоскопии составила 89 % по сравнению с 56 % для цистоскопии в белом свете. Для опухолей с низким риском рецидивирования чувствительность флуоресцентной цистоскопии была практически аналогична стандартной цистоскопии (92 % vs 95 %) [32]. Весьма эффективным применением ФДД оказалось у пациентов с мультифокальными опухолями мочевого пузыря, что можно рассматривать также как показание к ее проведению [17].

По мере накопления опыта применения ФДД было установлено, что такие биохимические характеристики 5-ALA, как гидрофильность при физиологическом рН и низкая жирорастворимость, приводят к ее недостаточной биодоступности и быстрому исчезновению флуоресценции тканей (фотообесцвечиванию) во время цистоскопии, что ограничивает использование 5-ALA в клинической практике [3].

Эти ограничения были преодолены при использовании другого соединения — гексааминолевулината (HAL, hexylaminolevulinat), которое характеризуется более высокой жирорастворимостью, а также быстрым и равномерным поглощением уротелиальными клетками. Внутри уротелиоцитов HAL преобразуется в 5-ALA, что обеспечивает проведение ФДД [28, 41].

Эффективность ФДД с HAL подтверждена множеством исследований, особенно это относится к выявлению *Cis*. Чувствительность данной методики в обнаружении опухолей мочевого пузыря составляет 49–100 %

[3, 15, 42]. Частота выявления *Cis* с помощью ФДД с HAL была примерно на 25–30 % выше по сравнению со стандартной цистоскопией [15, 29, 30].

В систематическом обзоре R. Chou и соавт. [43] были проанализированы результаты 14 рандомизированных исследований по оценке эффективности ФДД с использованием 5-ALA (6 исследований) и HAL (9 исследований) по сравнению с цистоскопией в белом свете для диагностики первичного или рецидивного РМП с последующим выполнением ТУР. В этих исследованиях суммарно участвовали 2906 пациентов. Анализ результатов исследования показал, что выполнение флуоресцентной цистоскопии привело к уменьшению частоты рецидивирования РМП по сравнению с цистоскопией в белом свете в краткосрочной (до 3 мес.) и долгосрочной перспективе (более 12 мес.). При этом не выявлено различий в показателях прогрессирования и смертности от РМП. Однако для подтверждения этих результатов представляется необходимым проведением дополнительных исследований с долгосрочным наблюдением для понимания механизмов влияния фотосенсибилизатора на прогрессирование РМП [43].

В исследовании, выполненном И.Г. Русаковым и соавт. [44], флуоресцентная цистоскопия проведена 198 пациентам со злокачественными поражениями мочевого пузыря — первичным ($n = 67$) и рецидивным ($n = 131$) переходо-клеточным РМП. В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат «Аласенс», разработанный на основе 5-ALA. Для внутрипузырного введения готовили стерильный 3 % раствор Аласенса, а ФДД проводили через 2–3 ч после инстилляции фотосенсибилизатора. Флуоресцентный контраст очагов РМП относительно нормальной слизистой оболочки, измеренный с помощью локальной флуоресцентной спектроскопии, был максимален при $\lambda = 408$ нм, его величина варьировала от 10 до 35 (в среднем около 15). При $\lambda = 532$ нм флуоресцентный контраст варьировал от 2 до 20 (в среднем около 6). Флуоресцентный контраст очагов неспецифической флуоресценции (воспаление, умеренная дисплазия, переходо-клеточные папилломы) не превышал 4 при $\lambda = 408$ нм и 2 при $\lambda = 532$ нм. Авторы сделали вывод, что применение локальной флуоресцентной спектроскопии для измерения спектров флуоресценции в очагах визуальной флуоресценции и количественная оценка флуоресценции уротелия повышают информативность и эффективность ФДД новообразований мочевого пузыря.

В проведенном в России многоцентровом клиническом исследовании изучали эффективность ФДД опухолей мочевого пузыря с использованием фотосенсибилизатора Гексасенс (HAL) и проводили сравнение со стандартной цистоскопией [45]. 124 пациентам была выполнена внутрипузырная инстилляция 50 мл 0,2 % раствора Гексасенса, экспозиция 1–2 ч. После удаления препарата из мочевого пузыря всем больным проводили стандартную цистоскопию, а затем флуоресцентную

диагностику. Локальная флуоресцентная спектроскопия показала, что в течение 1 ч после внутрипузырного введения раствора Гексасенса уровень флуоресценции гексасенс-индуцированного ПП IX в опухоли превышал уровень его флуоресценции в окружающей здоровой слизистой в среднем в 5,8 раза. По сравнению с результатами стандартной цистоскопии ФДД повысила эффективность выявления РМП на 24,4 % (с 75,6 до 100 %), точность диагностики — на 15,2 % (с 83,3 до 98,5 %) и отрицательную прогностическую ценность — на 33,5 % (с 66,5 до 100 %). Проведение флуоресцентной диагностики позволило у 27,4 % пациентов дополнительно выявить опухолевые очаги, не определяемые в белом свете. У 4,0 % пациентов в процессе флуоресцентной диагностики была зарегистрирована ложноположительная флуоресценция слизистой мочевого пузыря, обусловленная, вероятно, воспалительными процессами. Ни у одного из пациентов, получивших активную дозу препарата «Гексасенс», не было отмечено развития нежелательных реакций, изменения общего самочувствия, показателей анализов крови и мочи [45].

В исследовании, выполненном на кафедре урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, сравнивали диагностическую эффективность флуоресцентной цистоскопии с использованием фотосенсибилизатора 2-го поколения Фотодитазина и стандартной цистоскопии в выявлении НМИРМП [8]. Для проведения ФДД в мочевой пузырь вводили 5 мг Фотодитазина, растворенного в 20 мл физиологического раствора. Время экспозиции препарата в мочевом пузыре составляло от 60 до 90 мин. Затем последовательно выполняли цистоскопию в белом и синем свете. По итогам данного исследования диагностическая чувствительность стандартной цистоскопии в белом свете составила 62,3 %, а ФДД с Фотодитазином — 96,7 % [8].

Сравнительная оценка применения Фотодитазина и Аласенса для ФДД РМП была изучена С.И. Гореловым и соавт. [46]. Под наблюдением авторов находились 144 больных РМП, разделенных на три группы. 20 больным 1-й группы в качестве фотосенсибилизатора внутрипузырно вводили Аласенс в дозе 1,5 г; 48 пациентам 2-й группы фотосенсибилизатором был Фотодитазин, который вводили внутривенно в дозе 0,7–1,4 мг на кг массы тела; 76 больным 3-й группы Фотодитазин вводили внутрипузырно в дозе 10,0 мг. Экспозиция при всех способах введения препарата составляла 1,5–2 ч, после чего проводили ФДД. При выявлении опухолей или флуоресцирующих участков слизистой мочевого пузыря проводили их трансуретральную резекцию. По результатам исследования авторы сделали вывод, что Фотодитазин наряду с Аласенсом может быть использован для флуоресцентной диагностики опухолей мочевого пузыря, поскольку их чувствительность и специфичность в диагностике папиллярных и плоских поражений мочевого пузыря сопоставимы, а флуоресценция Фотодитазина более интенсивна. Кроме того, применение Фотодитазина

возможно как внутривенно, так и внутривезикулярно, однако доза при внутривезикулярном введении в 5 раз меньше, чем при внутривенном. Результаты ФДД опухолей мочевого пузыря при внутривезикулярном и внутривенном введении Фотодитазина достоверно не различались.

В исследовании К.М. Gallagher и соавт. [47] проанализированы результаты лечения 345 пациентов с первично выявленным НМИРМП. Пациенты были разделены на две группы: 1-й группе ($n = 153$) выполнена ТУР опухоли в белом свете, а пациентам 2-й группы ($n = 192$) — ТУР под флуоресцентным контролем. При отсутствии противопоказаний всем пациентам выполняли инстилляцию Митомицина С в течение 24 ч после ТУР. При оценке результатов продемонстрировано преимущество ТУР с ФДД. При этом показатель безрецидивной выживаемости в группе пациентов с ФДД ($n = 192$) составил 52,9 мес., а у пациентов, которым выполняли ТУР в белом свете ($n = 153$) — 42,4 мес. Частота выявления рецидивов в группе с применением ФДД была ниже в первый и на третий год наблюдения (21,5 и 38,9 %), а в группе с применением обычной цистоскопии эти показатели составили 39,0 и 53,3 % соответственно. Дополнительно авторы показали, что преимущества ФДД не зависят от опыта выполняющего операцию хирурга [47]. М.Р. Lykke и соавт. [48] также продемонстрировали снижение частоты рецидивирования РМП на 41 % у пациентов, которым проводили ТУР с ФДД. Повышение эффективности ТУР у больных РМП при использовании ФДД было подтверждено отечественными исследованиями [49].

К настоящему времени имеются публикации, свидетельствующие о положительном клинико-экономическом эффекте ФДД. Несмотря на повышение стоимости процедуры, связанное с внедрением ФДД, в долгосрочной перспективе за счет снижения числа рецидивов РМП можно добиться значительной экономии средств [50]. Р.У. Malmström и соавт. [51], проанализировав результаты лечения 2032 пациентов с впервые выявленным РМП, установили, что выполнение флуоресцентной цистоскопии с HAL в ходе первичной ТУР и при всех последующих ТУР в течение первого года после постановки диагноза дало основание отказаться от выполнения 23 цистэктомий и 180 ТУР у этих пациентов.

Большая чувствительность ФДД в выявлении РМП по сравнению со стандартной цистоскопией не подлежит сомнению и подтверждена результатами многочисленных исследований [32]. При этом специфичность ФДД несколько ниже, чем у цистоскопии в белом свете (63 % vs 81 %) [31]. Это обусловлено возникновением ложноположительного свечения слизистой на ограниченных участках, что может быть вызвано несколькими причинами, в частности, воспалительными процессами в стенке мочевого пузыря, в том числе и после недавней ТУР, а также инстилляциями БЦЖ (BCG, Bacillus Calmette–Guérin), особенно в первые три

месяца после выполнения данных процедур [52, 53]. D. Zlatev и соавт. [54] оценили частоту ложноположительных результатов ФДД РМП в 10–12 % случаев и связали их с аутофлуоресценцией эндогенных тканевых флуорофоров и высокой способностью иммунных клеток накапливать фотосенсибилизирующий агент. В этой связи не рекомендуют проводить ФДД пациентам, которые получали внутривезикулярную иммунотерапию или химиотерапию в течение предыдущих 90 дней [3].

Дисплазия уротелия, особенно плоскоклеточная метаплазия, также является одной из частых причин ложноположительной флуоресценции. По этой причине в области шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры при наличии таких изменений слизистой практически всегда наблюдается неспецифическое красное свечение. Кроме того, при расположении цистоскопа под острым углом к стенке мочевого пузыря возможно появление ложноположительной флуоресценции. Этот феномен называется тангенциальным свечением [55]. Существует простой метод для дифференциальной диагностики тангенциальной и патологической флуоресценции. Для этого биопсийными щипцами следует приподнять подозрительный участок слизистой, что изменит угол освещения синим светом данной зоны. Если область флуоресценции исчезает, то данное явление расценивается как тангенциальная флуоресценция. При сохранении красного свечения, несмотря на манипуляции, данный участок должен быть расценен как патологический и подвергнут ТУР [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ФДД существенно увеличивает эффективность выявления МНИРМП по сравнению с обычной цистоскопией. Точная диагностика позволяет повысить радикальность хирургического лечения, что в конечном итоге увеличивает длительность безрецидивного периода. В настоящее время ФДД рекомендовано большинством национальных урологических сообществ для диагностики РМП, особенно у пациентов с высоким риском рецидивирования РМП, мультифокальными поражениями и Cis. При этом ряд вопросов применения данной технологии остается не до конца ясным, требуются дальнейшие исследования для понимания механизма действия фотосенсибилизаторов, разработки новых препаратов и методик, позволяющих снизить количество ложноположительных результатов и повысить специфичность флуоресцентной цистоскопии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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. 1374–1403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Babjuk M., Burger M., Comperat E., et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: EAU guidelines. 2021. Доступ по ссылке: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
4. Compérat E., Larré S., Roupret M., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old // *Virchows Arch*. 2015. Vol. 466. No. 5. P. 589–594. DOI: 10.1007/s00428-015-1739-2
5. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // *Eur Urol*. 2006. Vol. 49. No. 3. P. 466–475. Discussion 475–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
6. Cao M., Yang G., Pan J., et al. Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer // *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8. No. 1. P. 1416–1419.
7. Klaassen Z., Li K., Kassouf W., et al. Contemporary cost-consequence analysis of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer // *Can Urol Assoc J*. 2017. Vol. 11. No. 6. P. 173–181. DOI: 10.5489/cuaj.4568
8. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Опыт применения флуоресцентной цистоскопии в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря // *Урологические ведомости*. 2014. Т. 4, № 1. С. 3–7. DOI: 10.17816/uroved413-7
9. Kołodziej A., Krajewski W., Matuszewski M., Tupikowski K. Review of current optical diagnostic techniques for non-muscle-invasive bladder cancer // *Cent European J Urol*. 2016. Vol. 69. No. 2. P. 150–156. DOI: 10.5173/cej.2016.780
10. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А. Диагностика поверхностного переходно-клеточного рака мочевого пузыря // *Урологические ведомости*. 2013. Т. 3, № 2. С. 31–34. DOI: 10.17816/uroved3231-34
11. Моргошия Т.Ш., Кузьмин И.В. Профессор Макс Нитце — выдающийся немецкий уролог и педагог (к 170-летию со дня рождения) // *Урологические ведомости*. 2019. Т. 9, № 2. С. 53–57. DOI: 10.17816/uroved9253-57
12. Adiyat K.T., Katkooi D., Soloway C.T., et al. “Complete transurethral resection of bladder tumor”: are the guidelines being followed? // *Urology*. 2010. Vol. 75. No. 2. P. 365–367. DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.082
13. Gakis G., Ngamsri T., Rausch S., et al. Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy // *World J Urol*. 2015. Vol. 33. No. 10. P. 1429–1437. DOI: 10.1007/s00345-015-1485-8
14. Fradet Y., Grossman H.B., Gomella L., et al.; PC B302/01 Study Group. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study // *J Urol*. 2007. Vol. 178. No. 1. P. 68–73. Discussion 73. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.028
15. Rink M., Babjuk M., Catto J.W., et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature // *Eur Urol*. 2013. Vol. 64. No. 4. P. 624–638. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.007
16. Danilchenko D.I., Riedl C.R., Sachs M.D., et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study // *J Urol*. 2005. Vol. 174. No. 6. P. 2129–2133. Discussion 2133. DOI: 10.1097/01.ju.0000181814.73466.14
17. Babjuk M., Soukup V., Petrik R., et al. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer // *BJU Int*. 2005. Vol. 96. No. 6. P. 798–802. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05715
18. Schubert T., Rausch S., Fahmy O., et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice // *Ther Adv Urol*. 2017. Vol. 9. No. 11. P. 251–260. DOI: 10.1177/1756287217720401
19. Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б., и др. Современные возможности эндоскопической диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Исследования и практика в медицине*. 2020. Т. 7, № 2. С. 129–143. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-12
20. Mari A., Abufaraj M., Gust K.M., Shariat S.F. Novel endoscopic visualization techniques for bladder cancer detection: a review of the contemporary literature // *Curr Opin Urol*. 2018. Vol. 28. No. 2. P. 214–218. DOI: 10.1097/MOU.000000000000459PDD
21. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., и др. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы // *Урология*. 2008. № 3. С. 67–72.
22. 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
23. Benson R.C. Jr, Farrow G.M., Kinsey J.H., et al. Detection and localization of In situ carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative // *Mayo Clin Proc*. 1982. Vol. 57. No. 9. P. 548–555.
24. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J., et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma // *Br J Cancer*. 1998. Vol. 78. No. 8. P. 1113–1118. DOI: 10.1038/bjc.1998.637
25. Якубовская Р.И., Панкратов А.А., Филоненко Е.В., и др. Сравнительное экспериментальное исследование специфической активности 5-АЛК и гексильного эфира 5-АЛК // *Biomedical Photonics*. 2018. Т. 7, № 3. С. 43–46. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-3-43-46

- 26.** Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О., и др. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря // *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20, № 7. С. 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.37-40
- 27.** 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
- 28.** Horstmann M., Banek S., Gakis G., et al., UroScreen study group. Prospective evaluation of fluorescence-guided cystoscopy to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study // *Springerplus*. 2014. Vol. 3. P. 24. DOI: 10.1186/2193-1801-3-24
- 29.** Burger M., Grossman H.B., Droller M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data // *Eur Urol*. 2013. Vol. 64. No. 5. P. 846–854. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.059
- 30.** Witjes J.A., Babjuk M., Gontero P., et al. Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinate-guided blue-light cystoscopy: evidence review and updated expert recommendations // *Eur Urol*. 2014. Vol. 66. No. 5. P. 863–871. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.037
- 31.** Kausch I., Sommerauer M., Montorsi F., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies // *Eur Urol*. 2010. Vol. 57. No. 4. P. 595–606. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.041
- 32.** Mowatt G., N'Dow J., Vale L., et al.; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis // *Int J Technol Assess Health Care*. 2011. Vol. 27. No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1017/S0266462310001364
- 33.** Аль-Шукри С.Х., Данильченко Д.И., Кёниг Ф., Шнорр Д. АЛА — флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря // *Урология*. 2000. № 5. С. 48–50.
- 34.** Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Кудрявцев Ю.В., Токарев Ф.В. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря // *Урология*. 2000. № 4. С. 3–6.
- 35.** Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамические методы в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря // *Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов*. Под ред. Н.Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2016. С. 124–135.
- 36.** Grossman H.B., Gomella L., Fradet Y., et al.; PC B302/01 Study Group. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer // *J Urol*. 2007. Vol. 178. No. 1. P. 62–67. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.034
- 37.** Schumacher M.C., Holmäng S., Davidsson T., et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study // *Eur Urol*. 2010. Vol. 57. No. 2. P. 293–299. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.030
- 38.** Stenzl A., Penkoff H., Dajc-Sommerer E., et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Cancer*. 2011. Vol. 117. No. 5. P. 938–947. DOI: 10.1002/cncr.25523
- 39.** van der Meijden A.P., Sylvester R., Oosterlinck W., et al.; EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ // *Eur Urol*. 2005. Vol. 48. No. 3. P. 363–371. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.05.011
- 40.** Kamat A.M., Cookson M., Witjes J.A., et al. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer – A New Analysis // *Bladder Cancer*. 2016. Vol. 2. No. 2. P. 273–278. DOI: 10.3233/BLC-160048
- 41.** Трушин А.А., Филоненко Е.В., Русаков И.Г. Возможности оптической диагностики мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря // *Медицинский Совет*. 2017. № 6. С. 110–116. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-110-116
- 42.** Lee J.Y., Cho K.S., Kang D.H., et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging // *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 566. DOI: 10.1186/s12885-015-1571-8
- 43.** Chou R., Selph S., Buckley D.I., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis // *J Urol*. 2017. Vol. 197. No. 3. P. 548–558. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.061
- 44.** Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., и др. Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря // *Онкоурология*. 2009. № 4. С. 41–46.
- 45.** Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., и др. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс — результаты многоцентрового клинического исследования // *Biomedical Photonics*. 2017. Т. 6, № 1. С. 20–27. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-1-20-27
- 46.** Горелов С.И., Щербаковский Е.З., Дячук А.В., Шулико Л.А. Фотодинамическая диагностика с фотодитазиним у больных раком мочевого пузыря и дисплазией шейки матки // *Клиническая больница*. 2014. № 2. С. 31–33.
- 47.** Gallagher K.M., Gray K., Anderson C.H., et al. 'Real-life experience': recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study // *World J Urol*. 2017. Vol. 35. No. 12. P. 1871–1877. DOI: 10.1007/s00345-017-2077-6
- 48.** Lykke M.R., Nielsen T.K., Ebbensgaard N.A., Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photody-

namic diagnosis and immediate post-transurethral resection of the bladder chemoprophylaxis // *Scand J Urol*. 2015. Vol. 49. No. 3. P. 230–236. DOI: 10.3109/21681805.2015.1019562

49. Бабаев А.Б., Лоран О.Б., Костин А.А., и др. Результаты использования отечественной флуоресцентной видеосистемы в диагностике и терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020. Т. 9, № 3. С. 17–21. DOI: 10.17116/onkolog2020903117

50. Dindyal S., Nitkunan T., Bunce C.J. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2008. Vol. 5. No. 2. P. 153–158. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2008.05.001

51. Malmström P.U., Hedelin H., Thomas Y.K., et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinate: analysis of health economic impact in Sweden // *Scand J Urol Nephrol*. 2009. Vol. 43. No. 3. P. 192–198. DOI: 10.1080/00365590902808541

52. Ray E.R., Chatterton K., Khan M.S., et al. Hexylaminolevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin // *BJU Int*. 2010. Vol. 105. No. 6. P. 789–794. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08839.x

53. Draga R.O., Grimbergen M.C., Kok E.T., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy // *Eur Urol*. 2010. Vol. 57. No. 4. P. 655–660. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.037

54. Zlatev D.V., Altobelli E., Liao J.C. Advances in imaging technologies in the evaluation of high-grade bladder cancer // *Urol Clin North Am*. 2015. Vol. 42. No. 2. P. 147–157. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.01.001

55. Nair R., Coker C. ‘Stop going off on a tangent’: a novel method for discriminating pathological from tangential fluorescence during photodynamic diagnosis cystoscopy // *Ann R Coll Surg Engl*. 2012. Vol. 94. No. 8. P. 608. DOI: 10.1308/003588412x13373405387096m

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):1374–1403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027

2. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO (editors). *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu*. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologij” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)

3. Babjuk M, Burger M, Comperat E, et al. *Non-muscle-invasive bladder cancer: EAU guidelines*. 2021. Available at: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>

4. Compérat E, Larré S, Roupret M, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015;466(5):589–594. DOI: 10.1007/s00428-015-1739-2

5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49(3):466–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031

6. Cao M, Yang G, Pan J, et al. Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1416–1419.

7. Klaassen Z, Li K, Kassouf W, et al. Contemporary cost-consequence analysis of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(6):173–181. DOI: 10.5489/cuaj.4568

8. Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Experience of using fluorescence cystoscopy in the diagnosis of superficial bladder cancer. *Urologicheskie vedomosti*. 2014;4(1):3–7. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved413-7

9. Kotodziej A, Krajewski W, Matuszewski M, Tupikowski K. Review of current optical diagnostic techniques for non-muscle-in-

vasive bladder cancer. *Cent European J Urol*. 2016;69(2):150–156. DOI: 10.5173/ceju.2016.780

10. Al-Shukri SH, Korneyev IA. The diagnostics of the superficial transitional cell bladder carcinoma. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(2):31–34. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved3231-34

11. Morgoshiia TS, Kuzmin IV. Professor Max Nitze – outstanding german urologist and teacher (the 170th anniversary of the birth). *Urologicheskie vedomosti*. 2019; 9(2):53–57. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved9253-57

12. Adiyat KT, Katkooi D, Soloway CT, et al. “Complete transurethral resection of bladder tumor”: are the guidelines being followed? *Urology*. 2010;75(2):365–367. DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.082

13. Gakis G, Ngamsri T, Rausch S, et al. Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy. *World J Urol*. 2015;33(10):1429–1437. DOI: 10.1007/s00345-015-1485-8

14. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al.; PC B302/01 Study Group. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol*. 2007;178(1):68–73. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.028

15. Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*. 2013;64(4):624–638. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.007

16. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2005;174(6):2129–2133. DOI: 10.1097/01.ju.0000181814.73466.14

17. Babjuk M, Soukup V, Petřík R, et al. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2005;96(6):798–802. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05715

- 18.** Schubert T, Rausch S, Fahmy O, et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. *Ther Adv Urol*. 2017;9(11):251–260. DOI: 10.1177/1756287217720401
- 19.** Zaborskii IN, Safiullin KN, Karyakin OB, et al. Current capabilities of endoscopic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer. *Research'n practical medicine journal*. 2020;7(2):129–143. (In Russ.) DOI:10.17709/2409-2231-2020-7-2-12
- 20.** Mari A, Abufaraj M, Gust KM, Shariat SF. Novel endoscopic visualization techniques for bladder cancer detection: a review of the contemporary literature. *Curr Opin Urol*. 2018;28(2):214–218. DOI: 10.1097/MOU.000000000000459PDD
- 21.** Rusakov IG, Sokolov VV, Bulgakova NN, et al. Fluorescent diagnostic methods and superficial cancer of the urinary bladder: current status. *Urologiia*. 2008;(3):67–72. (In Russ.)
- 22.** 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
- 23.** Benson RC Jr, Farrow GM, Kinsey JH, et al. Detection and localization of In situ carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(9):548–555.
- 24.** Datta SN, Loh CS, MacRobert AJ, et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma. *Br J Cancer*. 1998;78(8):1113–1118. DOI: 10.1038/bjc.1998.637
- 25.** Yakubovskaya RI, Pankratov AA, Filonenko EV, et al. Comparative experimental study of 5-ALA and 5-ALA hexyl ester specific activity. *Biomedical Photonics*. 2018;7(3):43–46. (In Russ.) DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-3-43-46
- 26.** Loran OB, Seregin AV, Dadashev EO, et al. Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system. *Consilium Medicum*. 2018;20(7):37–40. (In Russ.) DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.37-40
- 27.** Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Kuzmin IV. Photosensitizer in diagnostic and treatment of oncurological diseases. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(4):10–13. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved3410-13
- 28.** Horstmann M, Banek S, Gakis G, et al.; UroScreen study group. Prospective evaluation of fluorescence-guided cystoscopy to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study. *Springerplus*. 2014;3:24. DOI: 10.1186/2193-01801-3-24
- 29.** Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013;64(5):846–854. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.059
- 30.** Witjes JA, Babjuk M, Gontero P, et al. Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinate-guided blue-light cystoscopy: evidence review and updated expert recommendations. *Eur Urol*. 2014;66(5):863–871. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.037
- 31.** Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*. 2010;57(4):595–606. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.041
- 32.** Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al.; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3–10. DOI: 10.1017/S0266462310001364
- 33.** Al-Shukri SH, Danil'chenko DI, Kèinig F, Shnorrr D. ALA – flyuorestsennaya diagnostika raka mochevogo puzyrya. *Urologiia*. 2000;(5):48–50. (In Russ.)
- 34.** Lopatkin NA, Kamalov AA, Kudryavtsev YuV, Tokarev FV. Flyuorestsennaya diagnostika raka mochevogo puzyrya. *Urologiia*. 2000;(4):3–6 (In Russ.)
- 35.** Al-Shukri SH, Kuz'min IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Fotodinamicheskie metody v diagnostike i lechenii poverkhnostnogo raka mochevogo puzyrya. In: *Aktual'nye problemy lazernoi meditsiny: sbornik nauchnykh trudov*. Petrishchev NN (editor). Saint Petersburg; 2016. 124–135 p. (In Russ.)
- 36.** Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al.; PC B302/01 Study Group. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2007;178(1):62–67. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.034
- 37.** Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*. 2010;57(2):293–299. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.030
- 38.** Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2011;117(5):938–947. DOI: 10.1002/cncr.25523
- 39.** van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, et al.; EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol*. 2005;48(3):363–371. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.05.011
- 40.** Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, et al. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer – A New Analysis. *Bladder Cancer*. 2016;2(2):273–278. DOI: 10.3233/BLC-160048
- 41.** Trushin AA, Filonenko EV, Rusakov IG. Possibilities for optical diagnosis of muscular-noninvasive bladder cancer. *Medical council*. 2017;(6): 110–116. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-110-116
- 42.** Lee JY, Cho KS, Kang DH, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015;15:566. DOI: 10.1186/s12885-015-1571-8
- 43.** Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2017;197(3):548–558. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.061

44. Rusakov IG, Sokolov VV, Bulgakova NN, et al. Photodynamic diagnosis and fluorescence spectroscopy in superficial bladder cancer. *Cancer urology*. 2009;(4):41–46. (In Russ.)
45. Filonenko EV, Kaprin AD, Alekseev BYa, et al. Fluorescence diagnosis of bladder cancer with agent hexasens — the results of multicenter trial. *Biomedical Photonics*. 2017;6(1):20–27. (In Russ.) DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-1-20-27
46. Gorelov SI, Shcherbakovski EZ, Dyachuk AV, Shuliko LA. Photodynamic diagnosis with photoditazin of the patients with bladder cancer and cervical dysplasia. *The hospital*. 2014;(2):31–33. (In Russ.)
47. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, et al. 'Real-life experience': recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study. *World J Urol*. 2017;35(12):1871–1877. DOI: 10.1007/s00345-017-2077-6
48. Lykke MR, Nielsen TK, Ebbensgaard NA, Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-transurethral resection of the bladder chemoprophylaxis. *Scand J Urol*. 2015;49(3):230–236. DOI: 10.3109/21681805.2015.1019562
49. Babayev AB, Loran OB, Kostin AA, et al. Results of using domestic fluorescent video system in the diagnosis and treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *P.A. Herzen journal of oncology*. 2020;9(3):17–21. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog2020903117
50. Dindyal S, Nitkunan T, Bunce CJ. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2008;5(2):153–158. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2008.05.001
51. Malmström PU, Hedelin H, Thomas YK, et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinic acid: analysis of health economic impact in Sweden. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(3):192–198. DOI: 10.1080/00365590902808541
52. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinic acid fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette–Guérin. *BJU Int*. 2010;105(6):789–794. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08839.x
53. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette–Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*. 2010;57(4):655–660. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.037
54. Zlatev DV, Altobelli E, Liao JC. Advances in imaging technologies in the evaluation of high-grade bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2015;42(2):147–157. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.01.001
55. Nair R, Coker C. 'Stop going off on a tangent': a novel method for discriminating pathological from tangential fluorescence during photodynamic diagnosis cystoscopy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(8):608. DOI: 10.1308/003588412x13373405387096m

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: ttmeke@mail.ru

Гулнур Данияркызы Даниярова, специалист Центра роботизированной хирургии; e-mail: gulnur_011091@mail.ru

Акылбек Муратбекович Жумакаев, врач-уролог, врач-онколог; e-mail: Akylbek_89@mail.ru

Али Тельман оглы Мустафаев, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2422-7942>;
eLibrary SPIN: 5422-8789; e-mail: dr.mustafayevat@gmail.com

Мargarita 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

AUTHORS INFO

***Pavel S. Kyzlasov**, Dr. Sci. (Med.);
address: 23, Marshala Novikova str., 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.),
Professor, oncologist; 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

Ali T. Mustafayev, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2422-7942>;
eLibrary SPIN: 5422-8789; e-mail: dr.mustafayevat@gmail.com

Margarita N. Slesarevskaya, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; SCOPUS: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

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

AUTHORS INFO

Igor V. Kuzmin, MD, PhD, 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, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>;
eLibrary SPIN: 2041-8837; SCOPUS: 6506423220;
e-mail: alshukri@mail.ru