

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Обзоры, лекции**

Новые возможности применения интраоперационной фотодинамической диагностики с лазерной спектроскопией в диагностике рака предстательной железы (литературный обзор).

Каллаев К.К., Чернышев И.В., Раднаев Л.Г.

ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/kallaev_v12.htm

Статья опубликована 29 марта 2012 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ «ИНФОРМРЕГИСТР»: 0421200015\0015

Контактная информация:

Рабочий адрес: 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51. ФГУ «НИИ урологии»

Чернышев Игорь Владиславович – д.м.н., заместитель директора ФГУ «НИИ урологии» по лечебно – научной работе, тел. 8(499)164-96-24, e-mail: igorchiv@mail.ru

Раднаев Лев Георгиевич: – к.м.н., зав. орг. метод отделом ФГУ «НИИ урологии», тел. 8(499)164-96-26, e-mail: lev-radnaev@yandex.ru

Каллаев Камиль Кадырович– аспирант ФГУ «НИИ урологии», тел. 8(499)164-12-65, e-mail: kallaev13@mail.ru

Ответственный за переписку :

Каллаев Камиль Кадырович, e-mail: kallaev13@mail.ru

Резюме

В настоящее время имеется множество методов предоперационной диагностики рака предстательной железы. Однако ни один из методов не может дать точную стадию заболевания на дооперационном этапе, что, несомненно, сказывается на интраоперационной тактике оперативного лечения, определении пределов иссечения тканей, а также последующем лечении и прогнозе заболевания. Метод фотодинамической диагностики может помочь в интраоперационной диагностике статуса хирургического края и ложа предстательной железы, позволив хирургу объективно, а не субъективно подходить к интерпретации картины во время операции.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, фотодинамическая диагностика, Аласенс, хирургический край резекции.*

New applications of intraoperative photodynamic diagnosis with laser spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer

(literature review)

Kallaev K.K., Chernyshev I.V., Radnaev L.G.

Federal State Establishment “Research Institute of Urology” of Russian Health and Social Development Ministry, Moscow

Summary

Currently there are many methods of preoperative diagnostics of prostate carcinoma. However, none of those methods can give the exact stage of the disease in the preoperative period, which undoubtedly affects the intraoperative tactics of surgical treatment, the definition of the excision limits, subsequent treatment and prognosis. The method of photodynamic diagnostics can help in the intraoperative assessment of the status of surgical margins and the prostate bed, allowing the surgeon to interpret the picture during the operation objectively rather than subjectively.

Key words: *prostate carcinoma, photodynamic diagnostics, Alasens, surgical margins of resection.*

Оглавление:

Введение

Физико-химические свойства фотодинамической диагностики

Клиническое применение фотодинамической диагностики в медицине

Клиническое применение фотодинамической диагностики в урологии

Заключение

Список литературы

Введение

В настоящее время рекомендуемым методом лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ) является радикальная простатэктомия (РПЭ). Критерием оценки эффективности лечения является онкоспецифическая выживаемость после оперативного вмешательства, в связи с чем вопрос статуса хирургического края становится более актуальным. По данным разных авторов положительный хирургический край (ПХК) встречается в 5 – 43% случаев [1].

Влияние ПХК на прогноз заболевания активно обсуждается и сегодня [1–5]. Есть работы, в которых показано, что наличие ПХК существенно не влияет на частоту развития рецидивов - в 7,9 % случаев рецидивы наблюдались и при отрицательном статусе хирургического края [6]. Однако большинство авторов оценивают статус хирургического края после РПЭ как важный прогностический фактор, определяющий также риск местного или биохимического рецидива [7–9].

Несмотря на многочисленные современные методы дооперационного и послеоперационного обследования больных РПЖ, результаты этих исследований часто не могут полностью удовлетворить оперирующего хирурга непосредственно во время выполнения оперативного вмешательства.

Метод определения статуса хирургического края - интраоперационная экспресс-биопсия, применяемая в настоящее время при выполнении РПЭ, является очень затруднительной задачей и не может быть критерием оценки радикальности. Это связано с тем, что при ее выполнении отсутствует возможность четкой визуализации опухоли в крае резекции и в местах, где производится биопсия, т.е. биопсия берется случайным методом, и специалист в условиях дефицита времени опирается на форму, размер клеток и т.д., в связи с чем ошибки субъективного характера не могут быть исключены. В то же время от интраоперационной картины зависит тактика хирургического лечения и, в частности, определение пределов иссечения тканей, а также последующее лечение и прогноз заболевания. Вышесказанное подтверждает необходимость оценки статуса хирургического края резекции и выявление в ложе предстательной железы опухолевых клеток непосредственно в ходе выполнения РПЭ.

Метод фотодинамической диагностики (ФД) позволяет интраоперационно детектировать участки, пораженные опухолевой тканью и производить иссечение пораженных тканей, невидимых обычным глазом. ФД в настоящее время успешно применяется врачами гинекологами в диагностике заболеваний женской репродуктивной системы, при поверхностных опухолях полых органов, кожи [10, 11].

Фотодинамическая диагностика - это современная медицинская технология, в основе которой лежит взаимодействие фотосенсибилизатора и источника света определенной длины волны, соответствующей максимуму возбуждения фотосенсибилизатора. Флюоресцентная диагностика осуществляется методом спектрального анализа биологических тканей. Использование спектрального анализа в медицине позволяет: проводить диагностику скрытых очагов опухоли по флюоресцентным и светорассеивающим свойствам тканей; определять скорость накопления фотосенсибилизатора в опухоли и здоровых тканях и скорость его выведения;

оценивать концентрацию и состояние фотосенсибилизаторов как с целью диагностики, так и контроля за терапией; определять степень оксигенации крови и кровенаполнения в различных тканях [12, 13].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Физико-химические свойства фотодинамической диагностики

Изучение и развитие фотодинамической диагностики невозможно без знаний физико-химических принципов, лежащих в основе явления флюоресценции. Молекула фотосенсибилизатора при поглощении света определенной длины волны переходит из основного состояния в короткоживущее синглетное возбужденное состояние. Затем происходит либо обратный переход в основное состояние, сопровождающийся излучением кванта света — *флюоресценцией* - большей длины волны, чем возбуждающего света, либо синглетная форма конвертируется в относительно долгоживущее триплетное возбужденное состояние. Дальнейшие реакции относятся к кислородзависимым фотодинамическим процессам, реализующимся при фотодинамической терапии, однако важно знать основной механизм деградации клеточных структур, который может инициироваться этими превращениями. Перенос энергии от возбужденного триплетного состояния фотосенсибилизатора на молекулы кислорода приводит к образованию синглетного кислорода, который, в свою очередь, дает нестабильные пероксиды с образованием продуктов деструкции субстрата и свободных радикалов [14, 15, 16]. Путем создания эффективных концентраций фотосенсибилизаторов в опухоли является стимуляция организма к продукции эндогенных фотоактивных соединений - порфиринов посредством экзогенного введения их предшественников [17]. Порфирины - необходимый компонент метаболизма живой клетки. Они являются промежуточным звеном в цепи синтеза гема цитохромов. Известно, что опухолевые клетки способны к повышенному накоплению фотоактивного протопорфирина IX (Пп IX) в присутствии экзогенной 5 – аминолевулиновой кислоты, что связывают с большой активностью в опухолевых клетках ферментов начального этапа синтеза гема, а также с дефицитом в них феррохелатазы - фермента, превращающего Пп IX в гем [18, 19, 20]. Накопление Пп IX в опухоли происходит в течение нескольких часов, и высокий уровень его удерживается до 1-2 суток, в то время как в нормальных клетках Пп IX быстро утилизируется путем превращения его в фотонеактивный гем. Преимуществом 5 – аминолевулиновой кислоты является быстрый метаболизм, что редуцирует период кожной фототоксичности.

Результатом этого является высокая флюоресцентная контрастность опухоли и окружающей ткани [21].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Клиническое применение фотодинамической диагностики в медицине

Для проведения фотодинамической диагностики с производными 5-аминолевулиновой кислоты немецкой фирмой Karl Storz была разработана система «D-Light» с широким спектром длины волны возбуждения (380 - 460 нм), в частности, для проведения цистоскопии, бронхоскопии и лапароскопии [22, 23, 24, 25]. В дальнейшем рядом исследователей была доказана эффективность данной методики в выявлении ранних опухолей мочевого пузыря [26, 27] и снижении риска остаточных опухолей после трансуретральных резекций [28, 29]. Эффективна оказалась и флюоресцентная бронхоскопия для диагностики опухолевого процесса на ранней стадии [30, 31, 32, 33]. Нашла методика свое применение и в ранней диагностике опухолевой и предопухолевой патологии желудочно-кишечного тракта [34, 35].

Zörf T с коллегами в 2005 году выполняли флюоресцентную лапароскопию 30 пациентам со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта. У 9 из 10 пациентов были диагностированы метастазы в печень и брюшину, видимые в белом свете. При этом у 4 из этих 9 пациентов при осмотре в сине-голубом свете брюшной полости были выявлены дополнительные метастазы, невидимые в белом свете. Авторы делают вывод, что флюоресцентная лапароскопия позволяет выявлять дополнительные очаги метастазирования [36].

Имеется работа по успешному применению 5-АЛК индуцированной флюоресценции при оперативном лечении глиом. Чувствительность и специфичность метода определения границ опухоли достигает 100%, при этом авторы указывают на отсутствие необходимости интраоперационного использования дополнительных методов визуализации [37]. Схожие данные получили и Utsuki с соавторами [38], в работе которых показано, что сочетанное применение во время удаления глиом протопорфирина IX индуцированной флюоресценции, освещения операционного поля лазером с длиной волны 405 нм и спектрометрической системы со звуковым оповещением позволили выявить дополнительные участки инвазии глиомы, подтвержденные гистологически.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Клиническое применение фотодинамической диагностики в урологии

В урологии метод фотодинамической диагностики используется для увеличения радикальности оперативного вмешательства, в том числе при выполнении трансуретральной резекции мочевого пузыря и последующего фотодинамического контроля после проведенного лечения, что позволяет прицельно осуществлять биопсию с позитивных зон, ранее не видимых в белом свете. Чувствительность и специфичность фотодинамической диагностики по данным A. Sieron и соавт. составляют 96% и 65% соответственно [39].

Первое сообщение о применении флюоресцентной диагностики рака предстательной железы с применением 5-АЛК появилось в 2006 году в исследовании Sultan S.M и соавт. [40]. В дизайн исследования вошли 18 пациентов с локализованными формами РПЖ, при этом установлено, что при приеме внутрь 5-АЛК в дозировке 20 мг/кг массы тела за 4 часа до радикальной простатэктомии наблюдается наиболее интенсивная флюоресцентная контрастность. Чувствительность и специфичность метода - 73% и 100%. В мультицентровом проспективном исследовании Christoph Adam и соавт. (2009) [41] сообщалось о флюоресцентной диагностике статуса хирургического края в ходе выполнения РПЭ у пациентов РПЖ с использованием 5-АЛК. 39 пациентов с локализованной и местно – распространенной формой РПЖ (Глисон 6 – 10, ПСА – 2,3 – 120 нг/мл) подверглись радикальной простатэктомии. 24 пациентам была выполнена экстраперитонеоскопическая РПЭ и 15 пациентам - открытая забрюшинная радикальная простатэктомия. Раствор 5-АЛК вводился перорально из расчета 20 мг/кг веса тела, но не более 1,5 грамм на пациента, за 3 часа до начала операции. Во время экстраперитонеоскопической и открытой РПЭ использовался модифицированный лапароскоп с D – Light системой (“Storz”, Germany). Возможность выявления очагов опухоли оценивалась сначала в обычном белом свете, а затем в синем свете с использованием D – Light системы (380 - 460 нм). Все области флюоресценции регистрировались. Флюоресцентное изображение получали при освещении ложа предстательной железы и хирургического края резекции синим светом, вызывающим флюоресценцию Пп IX в опухолевых очагах, которые визуализировались на экране как очаги красного цвета. Из всех очагов флюоресценции брался материал для биопсийного исследования. Из 39 прооперированных больных у 28 (73%) явления флюоресценции отмечено не было. Из них у 22 пациентов отсутствие флюоресцентного сигнала подтвердилось данными гистологического исследования, однако у 6 пациентов отсутствие флюоресценции оказалось ложноотрицательным. Большее количество ложноотрицательных результатов было в группе больных после открытой РПЭ. В общей сложности 11 (28%) пациентов показали позитивный флюоресцентный сигнал. Из них у 9

больных (69%) эти результаты были подтверждены гистологическим исследованием. Интраоперационно позитивный хирургический край при ФД был подтвержден в лапароскопической группе у 6 пациентов и у 4 пациентов из открытой группы. Один пациент из лапароскопической группы показал ложнопозитивный результат. Таким образом, общая чувствительность и специфичность метода составили 56% и 91,6% соответственно.

Аналогичное исследование проводится учеными из Японии Hideo Fukuhara и соавт. (2011) [42]. В основную группу вошли 16 больных РПЖ, которым также выполнялась интраоперационная флюоресцентная диагностика на предмет обнаружения ПХК. Чувствительность метода составила 81,8%, специфичность 68,8%.

Однако необходимо отметить, что ни в одном из представленных выше исследований не применялась лазерная флюоресцентная спектроскопия, способная объективно оценить качество свечения, а не оценивать качество свечения через экран монитора на глаз.

В целом метод ФД имеет ряд несомненных достоинств: оперативность (возможность обработки данных в реальном масштабе времени); неинвазивность (не вызывает повреждения исследуемой биологической ткани и позволяет получать информацию о состоянии тканей без оказания влияния на динамику различных биологических процессов); совместимость с эндоскопической аппаратурой. Оптическая спектроскопия играет ключевую роль в научных исследованиях, направленных на развитие неинвазивных технологий для диагностики патологических процессов в тканях, и часто называется "оптической биопсией".

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что до сих пор не в полной мере разработана стратегия диагностического процесса и методы диагностики ПХК при выполнении РПЭ, способные обеспечить максимальные результаты. Это обуславливает необходимость внедрения в жизнь перспективного научного направления по разработке метода интраоперационного контроля при выполнении радикальной простатэктомии, в качестве которого может выступать интраоперационная фотодинамическая диагностика с лазерной флюоресцентной спектроскопией.

Исходя из представленных источников литературы, мы пришли к выводу, что для целей интраоперационной флюоресцентной спектроскопии наиболее перспективно

изучение возможности применения фотосенсибилизатора Аласенс (5-аминолевулиновой кислоты - 5-АЛК), так как при этом используется свет коротковолнового диапазона (синевioletовый), а наблюдение ведется в диапазоне длинноволновом (красный). Это дает большую зрительную контрастность для обнаружения флюоресценции и, по всей вероятности, приведет к минимальным диагностическим ошибкам при использовании дополнительной спектроскопической аппаратуры.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. *Vis A.N., Schryder F.H., van der Kwast T.N.* The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. // Eur. Urol. 2006 V. 50. N. 2. P. 258–265.
2. *Graefen Markus.* The positive surgical margin after radical prostatectomy – why do we still not really know what it means? // Eur. Urol. 2006. V. 50. N. 2. P. 199–201.
3. *Wieder J.A., Soloway M.S.* Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive margins after radical prostatectomy for prostate cancer. // J. Urol. 1998. V. 160. N. 1. P. 299–315.
4. *Noldus J.* Die radicale Prostatectomie beim klinisch localisierten Prostatakarzinom. // Urology 2002. V. 41. N. 1. P. 55–59.
5. *Noldus J., Palisaar J., Huland H.* Treatment of prostate cancer – the clinical use of radical prostatectomy. // EAU Update Series. 2003. V. 1. N. 1. P. 16–22.
6. *Ohori M., Wheeler T.M., Kattan M.W. et al.* Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. // J. Urol. 1999. V. 154. N. 6. P. 1818–1824.
7. *Karakiewicz P.I., Eastham J.A., Graefen M. et al.* Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. // Urology. 2005. V. 66. N. 6. P. 1245–1250.
8. *Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J. et al.* Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. // J. Urol. 2004. V. 172. N. 1. P. 129–132.
9. *Connolly S.S., O'Toole G.C., O'Malley K.J. et al.* Positive apical surgical margins after radical prostatectomy, truth or artifact. // Scand J. Urol. Nephrol. 2004. V. 38. N. 1. P. 26–31.
10. *Беляева Л.А.* Лазерная флюоресцентная интраоперационная диагностика гинекологических заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Моск. гос. медико-стом. ун-т. – Москва. 2005. 132 с.

11. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия с препаратами фотосенс и аласенс: опыт 11-летнего клинического применения // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5. № 1. С. 32 – 33.
12. Лощенов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., и др. Портативная спектроскопическая система для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией // Российский химический журнал. 1998. Т. 8. С. 50-53.
13. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics. // Laser Physics. 2000. V. 10. N. 6. P. 1188-1207.
14. Лощенов В.Б., Стратонников А.А. Физические основы флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // Сборник трудов МИФИ. 2000. Т. 4. С. 53-54.
15. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., и др. // Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций // Российский биотерапевтический журнал. 2003. № 4. С. 45-56.
16. Якубовская Р.И., Казачкина Н.И. и др. Скрининг и медико-биологическое изучение отечественных фотосенсибилизаторов // Российский химический журнал. 1998. Т. 8. С. 17-23.
17. Fritsch C, Lang K., Shulte K. et. al. Fluorescence diagnosis with ALAinduced porphyrins- indications and limits // 8 Congress of European Society for Photobiology. 1999. P. 85.
18. Iinuma S., Farshi S.S, Ortel B. A. Mechanistic study of cellular photodestruction which d-aminolaevulinic acid-induced porphyrin // Br. J. Cancer. 1994. V. 70. N. 4. P. 21-28.
19. Abels C, Langer S. Intracellular uptake of 5-aminolaevulinic acid in tumors in vivo // 8 Congress of European Society for Photobiology. 1999. P. 97.
20. Fritsch C, Lang K., Shulte K. et. al. Fluorescence diagnosis with ALAinduced porphyrins - indications and limits // 8 Congress of European Society for Photobiology. 1999. P. 85.
21. Вакуловская Е.Г. Шенталь В.В. Флюоресцентная диагностика у больных раком кожи с использованием Аласенса.// Лазерная медицина. 2002. Т. 6. № 1. С. 28-29.
22. Ascencio M, Collinet P, Farine MO, Mordon S. Protoporphyrin IX fluorescence photobleaching is a useful tool to predict the response of rat ovarian cancer following hexaminolevulinate photodynamic therapy // Lasers Surg. Med. 2008. V. 40. N. 5. P. 332-341.
23. Arens C, Reussner D, Woenkhaus J et. al. Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2007. V. 264. N. 6. P. 621-626.

24. *Arens C, Reussner D, Neubacher H, et. al.* Spectrometric measurement in laryngeal cancer // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2006. V. 263. N. 11. P. 1001-1007.
25. *Риедл К.* Эффективность применения фотофлуоресценции, индуцированной 5-аминолевулиновой кислотой (АЛА), во время трансуретральной резекции неинвазивных опухолей мочевого пузыря - 2001 (Учен. зап. С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. И. П. Павлова. 2001 Т. 8. №. 3. С. 114 – 119).
26. *Karl A, Zaak D, Tilki D, Hungerhuber E, et. al.* Diagnosis of urothelial carcinoma // Urologe A. 2008. V. 47. N. 3. P. 357-367.
27. *Inoue K, Karashima T, Kamada M, et. al.* Clinical experience with intravesical instillations of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for the photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for bladder cancer // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2006. V. 97. N. 5. P. 719-729.
28. *Daniltchenko D, Riedl C, Koenig F, et. al.* The impact of ALA (5-aminolevulinic acid)-fluorescence detection on the prognosis of superficial bladder cancer // Aktuelle Urol. 2004. V. 35. N. 6. P. 497-501.
29. *Riedl C.R, Daniltchenko D, Koenig F, et. al.* Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer // J. Urol. 2001. V. 165. N. 4. P. 1121-1123.
30. *Messmann H, Kniichel R, Endlicher E, et. al.* Photodynamic diagnosis of gastrointestinal precancerous lesions after sensitization with 5 - aminolevulinic acid. A pilot study // Dtsch. Med. Wochenschr. 1998. V. 123. N. 17. P. 515-521.
31. *Piotrowski W.J, Marczak J, Nawrocka A, et. al.* Inhalations of 5-ALA in photodynamic diagnosis of bronchial cancer // Monaldi Arch Chest Dis. 2004. V. 61. N. 2. P. 86-93.
32. *Gamarra F, Wagner S, Al-Batran S, et. al.* Kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in organ cultures of bronchial epithelium and tumor // Respiration. 2002. V. 69. N. 5. P. 445-450.
33. *Baumgartner R, Huber R.M, Schulz H, et. al.* Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer // J. Photochem Photobiol B. 1996. V. 36. N. 2. P. 169-174.
34. *Ochsenkrihn T, Tillack C, Stepp H, et. al.* Low frequency of colorectal dysplasia in patients with long-standing inflammatory bowel disease colitis: detection by fluorescence endoscopy // Endoscopy. 2006. V. 38. N. 5. P. 477-482.
35. *Лощенов В.Б.* Применение 5 – аминолевулиновой кислоты при флуоресцентной диагностике заболеваний желудка // Лазер. медицина. 2000. Т. 4. № 4. С. 64 – 66.

36. Zopf T, Schneider A.R., Weickert U., et. al. Improved preoperative tumor staging by 5-aminolevulinic acid induced fluorescence laparoscopy. // Gastrointest Endosc. 2005. V. 62. N. 5. P. 763-767.
37. Hefti M, von Campe G, Moschopoulos M, et. al. 5 - aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery // Swiss Med. Wkly. 2008. V. 138. N. 11-12. P. 180 – 185.
38. Utsuki S, Oka H, Miyajima Y, et. al. Auditory alert system for fluorescence-guided resection of gliomas. // Neurol. Med. Chir. 2008. V. 48. N. 2. P. 95 – 97.
39. Sieron A., Szygula M., Wojciechowski B. et al. Photodynamic vs. autofluorescent diagnosis of urinary bladder using Xillix LIFE system // 9 th World congress of the international photodynamic association, Miyazaki. 2003. P. 35.
40. Sultan M. Sultan, M.D.; Abdel-Alim M. El-Doray, M.D.; Alfons Hofstetter, M.D., et. al. Photodynamic Selectivity of 5-Aminolevulinic Acid to Prostate Cancer Cells // J. of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2006. V. 18. N. 4. P. 382-386.
41. Christoph Adam, Georg Salomon, Sebastian Walther, et al. Photodynamic Diagnosis Using 5-Aminolevulinic Acid for the Detection of Positive Surgical Margins during Radical Prostatectomy in Patients with Carcinoma of the Prostate: A Multicentre, Prospective, Phase 2 Trial of a Diagnostic Procedure // Eur. Urol. 2009. V. 55. N. 6. P. 1281 – 1288.
42. Hideo Fukuhara, Keiji Inoue, Hirofumi Satake, et. al. Photodynamic diagnosis of positive margin during radical prostatectomy: Preliminary experience with 5-aminolevulinic acid // Inter. Jour. of Urology. 2011. V. 18. N. 8. P. 585–591.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)