

Возможности фотодинамической терапии рака вульвы

Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Каплан М.А., Рыкова Е.В., Капинус В.Н.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

В экспериментальных и клинических подразделениях МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск) продолжают разрабатывать методику фотодинамической терапии при лечении рака вульвы. Цель исследования: разработка и оценка лечебной эффективности фотодинамической терапии первичного очага у больных раком вульвы с использованием фотосенсибилизаторов фотогем, фотосенс и фотолон. Фотодинамическая терапия проведена 20 больным раком вульвы (с I стадией – 3 пациентки, со II стадией – 15 пациенток, с III стадией – 1 пациентка, с IV стадией – 1 пациентка). Пациентки были в возрасте 32-83 лет с морфологически подтверждённым диагнозом плоскоклеточного ороговевающего рака. С первично установленным диагнозом было 16 (80%) пациенток, 4 (20%) больные – с рецидивом заболевания после комбинированного лечения. Всем больным с первично выявленным заболеванием после курса фотодинамической терапии проводили дистанционную гамма-терапию в статическом режиме на область регионарного метастазирования РОД 2 Гр, СОД 50-60 Гр. Общая выживаемость при сроке наблюдения 1 год составила 65,7%, при сроке 2 года – 44,2% и сроке 5 лет – 36,2%. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по разработке фотодинамической терапии. Применение ФДТ в лечении рака вульвы определяется клинической стадией заболеваний, локализацией процесса, морфологической структурой опухоли, соматическим состоянием больной.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флюоресцентная диагностика, лазерное излучение, фотосенсибилизатор, фотогем, фотосенс, фотолон, световод, онкология, гинекология.

Введение

Рак вульвы в структуре онкогинекологической заболеваемости занимает четвёртое место, его частота среди злокачественных опухолей женских половых органов составляет 5-8% [1].

Профилактика и лечение рака вульвы – актуальная проблема современной клинической онкогинекологии. Несмотря на то, что рак вульвы является визуально доступной формой злокачественной опухоли, более 50% пациенток поступает в специализированные лечебные учреждения с распространёнными формами заболевания (II-III стадии) [2]. Планирование лечения больных раком вульвы связано с определёнными трудностями. Опухоль нередко локализуется в непосредственной близости с важными анатомическими структурами (уретра, влагалище, прямая кишка) или распространяется на них, что осложняет проведение органосохранного лечения. Наиболее эффективна комбинированная терапия (хирургическое лечение, лучевая терапия). Пятилетняя выживаемость при использовании комбинированного лечения составляет 63-84%. Но у ряда больных комбинированная терапия не может быть проведена в связи с тяжёлой сопутствующей патологией, исключающей любой вид хирургического вмешательства [2]. В настоящее время около 40% больных получают только лучевую терапию. После лучевой терапии 5-летняя выживаемость больных составляет 47-50% и до 80% больных имеют постлучевые осложнения [2].

Таким образом, вопрос эффективного лечения рака вульвы остается открытым, так как его отдалённые, а нередко и ближайшие результаты не удовлетворяют ни врачей, ни их пациентов.

Крикунова Л.И. – зав. отд., д.м.н., проф.; Мкртчян Л.С. – вед. научн. сотр., к.м.н.; Каплан М.А. – зав. отд., д.м.н., проф.; Рыкова Е.В. – врач-радиолог; Капинус В.Н.* – врач, к.м.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.
*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, Королева, 4. Тел.: (484) 399-32-43; e-mail: kapinus70@mail.ru.

Одним из новых высокотехнологичных методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая показывает высокую эффективность при радикальном и паллиативном лечении онкологических новообразований различной локализации [3]. Действие ФДТ основано на селективной деструкции патологических клеток, которая происходит в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в клетках фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света с длиной волны, определённой для каждого ФС. В результате фотохимической реакции происходит генерация синглетного кислорода внутри клеток и образование свободных радикалов, повреждающих мембраны и органеллы клеток, наиболее интенсивно накопивших ФС, вызывая их гибель по механизму некроза и апоптоза [4-8]. Селективность накопления ФС обеспечивает избирательность повреждения опухоли и минимальное поражение здоровых тканей при проведении лазерного облучения [9]. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухоль при проведении ФДТ важную роль в деструкции играет повреждение эндотелия сосудов в зоне лазерного воздействия с последующим тромбозом и нарушением кровоснабжения опухоли. Следствием фотохимической реакции является также активизация противоопухолевого иммунитета (цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов).

Фотодинамическая терапия в отличие от традиционных методов лечения обладает рядом преимуществ, к которым относятся избирательность поражения злокачественных новообразований, возможность проведения многократных сеансов лечения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций.

Показана высокая эффективность метода ФДТ в экспериментальных работах [5-8]. Получены хорошие результаты данной методики при лечении предопухолевых заболеваний [10]. В значительном количестве опубликованных работ представлены данные об эффективности ФДТ при лечении различных злокачественных новообразований: базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи [11-19], метастазов в кожу меланомы [19, 20], рака молочной железы [19, 21], рака верхней и нижней губы [19, 22], саркомы Капоши [23]. В ряде работ показана высокая экономическая эффективность ФДТ [24, 25].

Несмотря на обширную литературу, посвящённую различным аспектам применения ФДТ, данный метод остаётся недостаточно изученным при применении его в онкогинекологии, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы – изучение эффективности фотодинамической терапии у больных раком вульвы с использованием фотосенсибилизаторов фотогем, фотосенс и фотолон.

Материалы и методы

ФДТ проведена 20 больным раком вульвы (с I стадией – 3 пациентки, со II стадией – 15 пациенток, с III стадией – 1 пациентка, с IV стадией – 1 пациентка). Больные были в возрасте 32-83 лет с морфологически подтверждённым диагнозом плоскоклеточного ороговевающего рака.

Для получения представления о характере патологического процесса нами был произведён подробный сбор анамнеза пациенток, гинекологический осмотр, комплексное клиническое обследование, включающее в себя также цитологическое исследование соскоба с вульвы, гис-

тологическое исследование биопсийного материала, ультразвуковое исследование паховых, бедренных и подвздошных лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

У 16 (80,0%) пациенток был впервые диагностирован рак вульвы, и лечение ранее не проводилось, а у 4 (20%) больных имели место неполная регрессия опухоли в виде продолженного роста или рецидива после комбинированного лечения.

По характеру роста опухоли больные распределились следующим образом: экзофитная форма опухоли – у 11 (68,7%) человек, эндофитная форма – у 3 (18,8%) человек, инфильтративно-отёчная форма – у 6 пациенток. У 2-х больных опухоль с экзофитным ростом в диаметре менее 2 см локализовалась на малой половой губе, у 3 – в области клитора, у остальных имели место поражения больших половых губ и задней спайки.

Критериями включения больных для лечения методом ФДТ были согласие больных на лечение, гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза, отсутствие отдалённых метастазов.

Противопоказания для ФДТ: некомпенсированные и субкомпенсированные заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, кахексия, прорастание опухоли в нижнюю треть уретры, промежность, анус.

При проведении ФДТ в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) использованы отечественные препараты фотогем (5 больных), фотосенс (10 больных), фотолон (5 больных). ФС вводили внутривенно капельно в дозе 2,0, 0,8 и 2,5 мг/кг соответственно.

Для определения оптимальных временных параметров начала облучения, которые соответствуют максимуму накопления ФС в ткани вульвы, был использован метод локальной флуоресцентной спектрометрии с помощью спектральной флуоресцентной диагностической установки «ЛЭСА-01-БИОСПЕК» («Биоспек», Москва). Для диагностической процедуры в качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию ФС в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne лазера (633 нм). Полученные путём точечных измерений спектры тканей центра и периферии опухоли, а также здоровой кожи анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флуоресценции (S_2) и площадь отражённого от тканей лазерного излучения (S_1), также их отношение – индекс контрастности (S_2/S_1). Индекс контрастности позволял определять накопление ФС в тканях и распространение опухолевого процесса.

Максимальные значения флуоресценции, то есть накопления ФС в тканях вульвы, наблюдались через 48 часов после введения фотогема, через 24 часа после введения фотосенса и через 3 часа после внутривенного введения фотолона. Именно это время и было выбрано в качестве оптимального для начала проведения лазерного облучения.

Всем пациенткам после введения ФС проводили визуализацию и мониторинг всей области поражения с использованием матричного светодиодного облучателя с встроенной видеокамерой (УФФ-630/675-01-Биоспек, «Камин видео-3», ООО «Биоспек», Москва). Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляли в флуоресцентном рассеянном свете в технике сканирования.

В нашем исследовании установлено, что визуализация уровня флуоресценции позволяет определить границы опухолевого процесса. Это возможно благодаря тому, что накопление ФС в тканях злокачественных новообразований в 2-3 раза выше, чем в здоровых тканях, и часто область поражения, видимая на экране, больше, чем та, которую мы можем видеть у больной или определить при пальпации.

Сеанс лазерного облучения опухоли начинали через 48 часов после введения фотогема на аппарате «Металаз» (630 нм), (ООО «Мехатрон», Москва); через 24 часа после введения фотосенса на лазерном аппарате «ЛД 680–2000» (670 нм), («Биоспек», Москва); через 3 часа после введения фотолонна на лазерном аппарате «Аткус–2» (662 нм), (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург).

Ввиду особой чувствительности зоны облучения с целью купирования болевого синдрома во время сеанса ФДТ проводилась эпидуральная анестезия (катетеризация эпидурального пространства на уровне III-IV поясничных позвонков). По показаниям дополнительно назначали наркотические анальгетики.

К опухолям подвели световую энергию с плотностью 300 Дж/см^2 с одного или нескольких полей, в зависимости от клинической и морфологической формы, глубины инфильтрации опухолевого процесса. Граница поля облучения превышала границу видимой опухоли на 0,5-1,0 см. С целью защиты слизистой оболочки влагалища, прямой кишки и уретры от прямого, рассеянного и отражённого лазерного излучения данные области изолировали с помощью светонепроницаемых материалов.

Результаты

После сеанса ФДТ наблюдались отёк и гиперемия тканей. В течение 2-3 суток на фоне отёка тканей и умеренной лимфарей в зоне лазерного облучения отмечался некроз опухоли. Отёчность ткани вульвы и длительность некротического периода зависели от размеров первичного очага и применяемого ФС. В течение 4-6 недель после проведения курса ФДТ происходило отторжение некротических тканей, резорбция опухоли и последующая эпителизация или рубцевание тканевого дефекта на фоне местной противовоспалительной терапии. Для оценки результатов ФДТ проводилось цитологическое исследование мазков с поверхности вульвы после завершения некротического периода и далее по показаниям (при подозрении на продолженный рост опухоли или рецидив).

Непосредственные результаты лечения больных раком вульвы оценивали через 2 месяца после окончания лечения по критериям ВОЗ:

- ПР – полная регрессия опухоли, подтверждённая морфологически,
- ЧР – частичная регрессия – уменьшение размера опухоли на 50% и более,
- Ст. – стабилизация – уменьшение размера опухоли менее чем на 50%,
- Прог. – прогрессирование – отсутствие реакции опухоли на фотодинамическую терапию, увеличение размера опухоли.

Полное клиническое излечение первичной опухоли (полная регрессия) отмечено у 9 из 20 больных. Частичная регрессия была достигнута у 9 женщин, отсутствие эффекта – у 2-х пациенток, и поэтому данным пациенткам дополнительно через 3-4 недели после сеанса ФДТ про-

водили курс дистанционной статической лучевой терапии электронным пучком (аппарат «SL-20») на область вульвы в суммарной очаговой дозе (СОД) 30-50 Гр. Кроме того, 2-м пациентам, у которых после ФДТ была получена частичная регрессия опухоли, дополнительно сделана внутрисполостная гамма-терапия эндовагинальным эндостатом на аппарате «АГАТ-ВУ» (разовая очаговая доза (РОД) – 3 Гр, СОД – 30 Гр), так как процесс распространялся на влагалище.

Всем больным с первично выявленным заболеванием после курса ФДТ в обязательном порядке выполняли дистанционную гамма-терапию в статическом режиме на область регионарного метастазирования РОД 2 Гр, СОД 50-60 Гр. При рецидиве заболевания ФДТ позволила достигнуть клинического улучшения в виде уменьшения объёма опухоли на 30-50%, снятия отека подлежащих тканей и снижения болевого синдрома.

В исследуемой группе общая выживаемость на сроке наблюдения 1 год составила 65,7%, на сроке 2 года – 44,2% и сроке 5 лет – 36,2%.

Заключение

Полученные результаты лечения показали целесообразность формирования индивидуальных программ лечения рака вульвы. Так, использование ФДТ в комплексной терапии рака вульвы зависит от стадии заболевания и требует учёта:

- клинической стадии заболевания и степени её резектабельности;
- первичности или рецидива заболевания;
- соматического состояния больной;
- возможности реализации лечения с последующей реабилитацией больной;
- возможности комбинации с другими противоопухолевыми методами лечения, включая хирургический, лучевой и химиотерапевтический методы;
- возможности и необходимости системной лекарственной сопроводительной терапии;
- наличия современной аппаратной базы.

На сегодняшний день целесообразно использовать ФДТ в самостоятельном варианте при раке вульвы TisN0M0.

При стадиях I (T1N0M0), II (T2N0M0) и III (T1-3N0M0) ФДТ должна проводиться строго индивидуально в комбинации с традиционными методами лечения (хирургическим и/или лучевым методами), поскольку в данных ситуациях вопрос стоит не только о локальном воздействии на визуализируемый опухолевой очаг, но и зоны регионарного распространения. При IV стадии (T1-4N0-2M0-1) ФДТ может применяться для паллиативного и симптоматического лечения.

При рецидивах рака вульвы показания к проведению ФДТ должны быть определены с учётом предшествующих методов лечения, сроков их окончания, наличием или отсутствием осложнений от предыдущих методов лечения, морфологической структуры и степени дифференцировки первичной опухоли и рецидива заболевания.

Таким образом, применение ФДТ в лечении рака вульвы определяется клинической стадией заболевания, локализацией процесса, морфологической структурой опухоли, индивидуальным соматическим состоянием пациентки.

Литература

1. **Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. Свешников П.Г.** Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. М., 2006. 192 с.
2. **Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В., Марьина, Л.А., Лебедев А.И.** Рак вульвы: факторы прогноза, лечение //Современная онкология. 2000. Т. 2, № 2. С. 37-39.
3. **Juarranz A., Jaen P., Sanz-Rodriguez F., Cuevas J., Gonzalez S.** Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications //Clin. Transl. Oncol. 2008. V. 10, N 3. P. 148-154.
4. **Wilson B.C., Patterson M.S.** The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy //Phys. Med. Biol. 2008. V. 53, N 9. P. 61-109.
5. **Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С., Бозаджиев Л. Л., Малыгина А.И., Дрожжина В.В.** Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных //Лазерная медицина. 1998. Т. 2, № 2-3. С. 38-42.
6. **Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Фомина Н.К., Михина Л.Н., Малыгина А.И., Ингель И.Э.** Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 //Лазерная медицина. 2005. Т. 9, № 4. С. 41-47.
7. **Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Михина Л.Н., Фомина Н.К., Малыгина А.И., Ингель И.Э.** Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазином //Лазерная медицина. 2005. Т. 9, № 2. С. 46-54.
8. **Романко Ю.С.** Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 2005.
9. **Странадко Е.Ф.** Механизм действия фотодинамической терапии //Фотодинамическая терапия: материалы 3 всероссийского симпозиума. М., 1999. С. 3-15.
10. **Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Чанглян К.А., Третьякова Е.И.** Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 5. С. 4-8.
11. **Каплан М.А., Романко Ю.С.** Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004. № 1. С. 43-48.
12. **Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю., Афонин А.В., Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Хлебникова А.Н., Таранец Т.А., Королева Л.П., Кладова А.Ю., Челюканова М.В., Козлова Е.С.** К проблеме лечения базалиом кожи //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 4-9.
13. **Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Третьякова Б.И., Таранец Т.А.** Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004. № 6. С. 6-10.
14. **Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Матвеева О.В., Решетников А.В.** Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе //Альманах клинической медицины. 2008. № 18. С. 14-21.
15. **Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Ярославцева-Исаева Е.В.** Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи //Лазерная медицина. 2012. Т. 16, Вып. 2. С. 31-35.
16. **Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Шубина А.М., Горанская Е.В.** Возможности фотодинамической терапии при лечении рецидивов базально-клеточного рака кожи //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 4. С. 40-44.
17. **Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Ярославцева-Исаева Е.В.** Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи //Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014. № 3. С. 40-41.

18. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Атлас фотодинамической терапии. М.: Литтера, 2015. 320 с.
19. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Фотодинамическая терапия. М.: МИА, 2009. 195 с.
20. Закурдяева И.Г., Каплан М.А., Капинус В.Н., Боргуль О.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении транзиторных метастазов меланомы в кожу и мягкие ткани //Радиация и риск. 2013. Т. 22, № 2. С. 77-83.
21. Горанская Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Ярославцева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Рагулин Ю.А., Таибова М.В. Фотодинамическая терапия в лечении метастатического рака молочной железы //Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014. № 2. С. 40-41.
22. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.В., Ярославцева-Исаева Е.В., Шубина А.М. ФДТ базально-клеточного и плоскоклеточного рака верхней и нижней губы //Российский биотерапевтический журнал. 2011. Т. 10, № 3. С. 105-109.
23. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18, № 1. С. 7-15.
24. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. ФДТ базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» //Альманах клинической медицины. 2007. № 15. С. 283-288.
25. Романко Ю.С., Коренев С.В., Попучиев В.В., Вайсбейн И.З., Сухова Т.Е. Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. 136 с.

Possibilities of photodynamic therapy for vulvar cancer

Krikunova L.I., Mkrtchyan L.S., Kaplan M.A., Rykova E.V., Kapinus V.N.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The article presents new results of experimental and clinical research on the use of photodynamic therapy (PDT) for vulvar cancer. The purpose of the study is to develop new treatment modality for vulvar cancer and evaluate its efficiency. In the study such photosensitizers as Photohem, Photosens and Photolon were used. PDT was administered to 20 vulvar cancer patients, aged between 32 and 83 years, with confirmed morphologic diagnosis «squama cell keratinous carcinoma». Three patients had stage I of the disease, 15 patients – stage II, one patient – stage III and one patient – stage IV. In 16 patients (80%) the disease was first diagnosed, 4 patients had recurrent cancer following combined treatment. All patients with first diagnosed vulvar cancer underwent external beam radiation therapy using static treatment plans following the photodynamic treatment. Radiation therapy was delivered to regional metastatic lesions with single dose of 2 Gy and total dose of 50-60 Gy. One year overall survival was 65.7%, two-year survival was 44.2% and five-year survival - 36.2%. According to obtained results the efficiency of PDT for vulvar cancer depends on a clinical stage of the disease, extent of tumor spread, tumor morphological structure, a patient's somatic status. Results of the study suggest that photodynamic therapy can be a treatment modality for vulvar cancer, and further research on possibilities of PDT for the disease is necessary.

Key words: *photodynamic therapy, fluorescence diagnostics, laser light, photosensitizer, Photohem, Photosens, Photolon, optical fiber, oncology, gynecology.*

Krikunova L.I. – Head of Dep., MD, Prof.; Mkrtchyan L.S. – Lead. Researcher, C. Sc., Med.; Kaplan M.A. – Head of Dep., MD, Prof.; Rykova E.V. – Radiologist; Kapinus V.N.* – Physician, C. Sc., Med. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-32-43; e-mail: kapinus70@mail.ru.

References

1. **Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V., Kiselev V.I., Sveshnikov P.G.** *Rak vul'vy: jetiopatogeneticheskaja koncepcija* [Cancer vulva: epiopatogeneticheskaya concept]. Moscow, 2006. 192 p.
2. **Kuznetsov V.V., Mehdiyev V.N., Korzhevsky E.V., Mar'ina, L.A., Lebedev A.I.** Rak vul'vy: faktory prognoza, lechenie [Cancer of the vulva: prognostic factors, treatment]. *Sovremennaja onkologija – Modern Oncology*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 37-39.
3. **Juarranz A., Jaen P., Sanz-Rodriguez F., Cuevas J., Gonzalez S.** Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin. Transl. Oncol.*, 2008, vol. 10, no. 3, pp. 148-154.
4. **Wilson B.C., Patterson M.S.** The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys. Med. Biol.*, 2008, vol. 53, no. 9, pp. 61-109.
5. **Kaplan M.A., Nikitina R.G., Romanko Yu.S., Bozadzhiev L.L., Malygina A.I., Drozhzhina V.V.** Fotodinamicheskaya terapiya sarkomy M-1 u eksperimental'nykh zhyvotnykh [Photodynamic therapy for carcinoma M-1 in experimental animals]. *Lazernaya medicina – Laser Medicine*, 1998, vol. 2, no. 2-3, pp. 38-42.
6. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Fomina N.K., Mikhina L.N., Malygina A.I., Ingel' I.E.** Deystvie fotodinamicheskoy terapii na rost i funktsional'nuyu morfologiyu sarkomy M-1 [Action of photodynamic therapy with photoditazin on growth and functional morphology of sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2005, vol. 9, no. 4, pp. 41-47.
7. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Mikhina L.N., Fomina N.K., Malygina A.I., Ingel' I.E.** Vliyanie plotnosti svetovoy energii na protivopukhlevuyu effektivnost' fotodinamicheskoy terapii s fotoditazinom [Influence of light energy density at antineoplastic efficiency of photodynamic therapy with photoditazin]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 46-54.
8. **Romanko Yu.S.** *Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletochnogo raka kozhi (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)*. Diss. dokt. med. nauk [Photodynamic therapy basal cell skin cancer (experimentally-clinical research)]. Dr. med. sci. diss.]. Obninsk, 2005. 204 p.
9. **Strnadko E.F.** Mehanizm dejstvija fotodinamicheskoy terapii [The mechanism of action of photodynamic therapy]. *Materialy 3 vserossijskogo simpoziuma «Fotodinamicheskaja terapija»* [Proc. 3rd nationwide symposium «Photodynamic therapy»]. Moscow, 1999, pp. 3-15.
10. **Sukhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Changlyan K.A., Tret'yakova E.I.** Fotodinamicheskaya terapiya aktinicheskogo keratoza s aplikatsionnym primeneniem «Fotoditazina» [Photodynamic therapy of actinic keratoses with applicator using «Photoditazin»]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2010, no. 5, pp. 4-8.
11. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S.** Lazernaya fotodinamicheskaya terapiya (obzor, sostoyanie problemy i perspektivy) [Laser photodynamic therapy]. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija – Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, 2004, no. 1, pp. 43-48.
12. **Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Polyakov P.Yu., Afonin A.V., Sukhova T.E., Romanko Yu.S., Khlebnikova A.N., Taranets T.A., Koroleva L.P., Kladova A.Yu., Chelyukanova M.V., Kozlova E.S.** K probleme lecheniya bazaliom kozhi [To the treatment of skin basaliomas]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2005, no. 6, pp. 4-9.
13. **Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Tret'yakova B.I., Taranets T.A.** Bazal'no-kletochnyy rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennye aspekty fotodinamicheskoy terapii [Basal cell carcinoma of the skin: the problems of treatment and the current aspects of photodynamic therapy]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2004, no. 6, pp. 6-10.

14. **Sukhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Matveeva O.V., Reshetnikov A.V.** Lechenie bazal'nokletochnogo raka kozhi na sovremennom etape [The present day therapy of cutaneous basal cell carcinoma]. *Al'manah klinicheskoy mediciny – Digest of Clinical Medicine*, 2008, no. 18, pp. 14-21.
15. **Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V.** Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym i vnutrivennym ispol'zovaniem fotosensibilizatora hlorinovogo rjada «Fotolon» [Photodynamic therapy of cutaneous squamous cell carcinoma with photosensitizer photolon]. *Laser medicine – Laser Medicine*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 31-35.
16. **Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Horanskaya E.V.** Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii pri lechenii recidivov bazal'no-kletochnogo raka kozhi [Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of recurrent basal cell carcinoma]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena – Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena*, 2013, no. 4, pp. 40-44.
17. **Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V.** Fotodinamicheskaja terapija jepitelial'nyh zlokachestvennyh novoobrazovanij kozhi [Photodynamic therapy for epithelial malignant neoplasms of skin]. *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika – Photodynamic Therapy and Photodiagnosis*, 2014, no. 3, pp. 40-41.
18. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** *Atlas fotodinamicheskoy terapii* [Atlas photodynamic therapy]. Moscow, Littera, 2015. 320 p.
19. **Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** *Fotodinamicheskaya terapiya* [Photodynamic therapy]. Moscow, MIA, 2009. 195 p.
20. **Zakurdyeva I.G., Kaplan M.A., Kapinus V.N., Borgul O.V.** Fotodinamicheskaja terapija v kombinirovannom lechenii tranzitornyh metastazov melanomy v kozhu i mjagkie tkani [Efficacy of photodynamic therapy in combined treatment of in-transit melanoma metastases in skin and soft tissues]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2013, vol. 22, no. 2, pp. 77-83.
21. **Horanskaya E.V., Kaplan M.A., Kapinus V.N., Yaroslavtseva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul O.V., Ragulin Ju.A., Taibova M.V.** Fotodinamicheskaja terapija v lechenii metastaticheskogo raka molochnoj zhelezy [Photodynamic therapy for metastatic breast cancer]. *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika – Photodynamic Therapy and Photodiagnosis*, 2014, no. 2, pp. 40-41.
22. **Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Shubina A.M.** FDT bazal'no-kletochnogo i ploskokletochnogo raka verhnej i nizhnej guby [PDT basal-cell and squamous-cell cancer of the upper and lower lips]. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal – Russian Biotherapeutic Journal*. 2011, no. 3, vol. 10, pp. 105-109.
23. **Kazantseva K.V., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Prokof'ev A.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** Sarkoma Kaposi: patogeneza, klinika, diagnostika i sovremennye printsipy lecheniya [Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical features, diagnosis and modern principles of treatment]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 7-15.
24. **Taranets T.A., Sukhova T.E., Romanko Yu.S.** Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym i vnutrivennym ispol'zovaniem fotosensibilizatora khlorinovogo ryada «Fotolon» [Photodynamic therapy basal cell skin cancer with local and intravenous use chlorine series «Photolon»]. *Al'manah klinicheskoy mediciny – Digest of Clinical Medicine*, 2007, no. 15, pp. 283-288.
25. **Romanko Yu.S., Korenev S.V., Popuchiev V.V., Vaysbeyn I.Z., Sukhova T.E.** *Osnovy fotodinamicheskoy terapii* [Basics of photodynamic therapy]. Kaliningrad, 2010. 136 p.