

УДК 616.5-006.6-085.831

E.F. Stranadko¹, V.N. Volgin², I.A. Lamotkin², M.V. Ryabov¹, M.V. Sadovskaya²

THE BASAL CELL CANCER OF SKIN PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTODITAZIN

¹*Laser Medicine State Research Center, Moscow*²*N.N. Burdenko Military Hospital, Moscow*

ABSTRACT

Some physical and medical characteristics of second generation photosensitizer have been obtained. 127 patients with basal cell cancer of skin were enrolled in the study. The total regression of tumor has been achieved in 92,9 % cases, the partial response was observed in 7,1 % cases, we have also shown that the use of photoditazin in cosmetics were more effective in patients with basal cancer of skin than the traditional methods in use (surgical, irradiation, cryoscopy).

Key words: basal cell cancer of skin, photoditazin, photosensitizer, photodynamic therapy.

Е.Ф. Странадко¹, В.Н. Волгин², И.А. Ламоткин², М.В. Рябов¹, М.В. Садовская²

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОДИТАЗИНОМ

¹*ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, Москва*²*ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва*

РЕЗЮМЕ

Разработаны и апробированы физико-химические параметры фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором 2-го поколения фотодитазином при лечении 127 больных базально-клеточным раком кожи. Полная резорбция опухолей наступила у 92,9 % из них, частичная — у 7,1 %. Косметические результаты ФДТ с фотодитазином превосходят таковые при традиционных методах лечения базально-клеточного рака кожи (хирургическом, лучевом, криодеструкции).

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, фотодитазин.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения базально-клеточного рака кожи (БКРК) актуальна для населения страны в целом. Это обусловлено уровнем заболеваемости, рецидивирующим характером течения, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, особенно на лице, недостаточной эффективностью существующих методов терапии, значимыми косметическими дефектами.

Базально-клеточный рак кожи (БКРК, базалиома, базально-клеточная карцинома кожи, базально-целлюлярная эпителиома) — злокачественная эпителиальная опухоль кожи, возникающая из эпидермиса или волосяных фолликулов с местноинвазивным и деструктирующим ростом и чрезвычайно редким метастазированием [14; 33; 34]. Метастазирование БКРК отмечается в 0,0028 – 0,1 % случаев [3; 6]. По частоте БКРК в России занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований после рака легких, а в структуре злокачественных эпителиальных новообразований кожи его доля составляет от 75 до 97 % и продолжает неуклонно увеличиваться [5; 14; 26; 27; 30]. Ежегодный прирост регистрации

базалиом в разных странах мира с 1980 по 1999 гг. составил от 40 до 65 % [5; 8; 26; 27; 30].

Особенности течения базалиом определяются рядом факторов: возрастом больных, различными экзо- и эндогенными факторами, состоянием иммунной и эндокринной систем, локализацией опухоли и др. Как правило, первоначально на коже появляется безболезненное уплотнение, затем кожа над ним изъязвляется и покрывается корочкой. Размер язвы всегда меньше инфильтрата, и гноя обычно не бывает. Постепенно язва и уплотнение вокруг нее увеличиваются в размере. Процесс длится месяцами, и часто пациенты обращаются к врачу достаточно поздно.

Традиционными методами лечения БКРК являются хирургический и лучевой. Хирургический метод в большинстве случаев радикален. Однако его существенным недостатком является выраженный косметический дефект, что существенно при локализации опухоли на открытых участках кожного покрова. Хирургическому методу по радикализму несколько уступает близкофокусная лучевая терапия. В ряде клиник в настоящее время применяется криогенный

метод лечения. Однако при БКРК ушных раковин, носа и век глубокое промораживание не всегда приводит к полной резорбции опухоли и излечению. Криодеструкция сопровождается также выраженным косметическим дефектом, требующим пластической коррекции или протезирования [2]. Считается, что криогенный метод не показан при новообразованиях с эндофитной формой роста. В этом случае технически трудно достичь нужной глубины промораживания опухоли и пограничных тканей. По данным ряда авторов рецидивы при этом методе лечения составляют 22 % [13]. Вышеизложенное объясняет необходимость разработки новых медицинских технологий, обладающих высокой терапевтической эффективностью в сочетании с минимальными косметическими повреждениями тканей.

В последние 2 десятилетия в практику лечения злокачественных новообразований все шире внедряются органосохраняющие методы. Среди них особое место занимают лазерная вапоризация и фотодинамическая терапия (ФДТ) [7; 17; 20; 21]. ФДТ основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани. В присутствии кислорода под действием лазерного света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, развивается фотохимическая реакция, приводящая к образованию синглетного кислорода и других активных форм кислорода с последующей избирательной гибелью опухолевых клеток и резорбцией опухоли. Заживление дефекта тканей после расплавления опухоли приводит к замещению ее соединительной тканью с образованием нежного рубца. Поскольку максимум светопропускания биотканей находится в области длин волн 600 – 900 нм, то красный свет сравнительно хорошо проникает через кожу. Он практически полностью поглощается на глубине 1,0 – 1,5 см, поэтому методом ФДТ с использованием красного света могут быть разрушены опухоли толщиной не более 1 см. Энергия красного света на данной глубине достаточна для возбуждения фотохимической реакции. При более массивных опухолях используется интерстициальное (внутриканевое) подведение световой энергии. Развивающееся в процессе лечения фотодинамическое повреждение вызывает резорбцию опухоли, максимально сохраняя окружающие здоровые ткани [15; 18; 24]. По данным большинства исследователей [22; 31; 36] градиент накопления фотосенсибилизатора между здоровой и патологической тканями может составлять от 1:2 до 1:15 в зависимости от типа фотосенсибилизатора и гистологической структуры опухоли.

Рядом авторов проведены морфологические исследования изменений в тканях под влиянием ФДТ [19; 29; 35; 37]. Уникальной особенностью фотодинамического повреждения тканей является разрушение клеточных элементов с сохранением коллагеновых структур. Последние служат основным каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты. Сохранение каркаса коллагена при разрушении опухолевых клеток — благоприятный фон для последующей репарации и формирования рубца, сохраняющего конфигурацию поврежденной части тела. Отмечен отличный косметический и функциональный результат при лечении опухолей головы и шеи [11; 12; 16–18; 32], что особенно актуально при локализации БКРК на лице. Многие авторы при исследовании морфологических изменений в опухоли под влиянием ФДТ отмечают

не только развитие некроза опухолевых клеток, но и явления апоптоза [19; 28]. Развитие апоптоза в опухолевых клетках ведет к экономному избирательному разрушению ткани и минимальному дефекту кожи. При лечении опухолей малых размеров резорбция может происходить без нарушения целостности кожных покровов и практически не оставляет рубцов.

ФДТ БКРК возможно в труднодоступных областях (ушная раковина, наружный слуховой проход, нос, угол глаза) [7; 13]. Следует отметить, что лечение рака этих локализаций имеет свои особенности и характеризуется хорошими косметическими результатами по сравнению с другими видами лечения. Эффективность ФДТ БКРК различных локализаций по данным большинства авторов составляет 90 – 100 % [1; 12; 13; 16].

Целью настоящего исследования явилась разработка оптимальных режимов ФДТ БКРК с использованием отечественного фотосенсибилизатора фотодитазина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Государственном научном центре лазерной медицины МЗ РФ и Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко лечение методом ФДТ с фотогемом проведено 127 больным БКРК.

Возраст больных колебался от 20 до 93 лет, составляя в среднем 66,2 года. Мужчин было 98 (77,2 %), женщин — 29 (22,8 %).

В табл. 1 приведена частота встречаемости в выборке первичного и рецидивного БКРК с учетом возраста и давности заболевания.

Таблица 1

Распределение больных БКРК с учетом возраста и длительности течения патологического процесса

Показатели	Первичный КРК	Рецидивный БКРК	Всего
Количество больных, абс./%	85/66,9	42/33,1	127/100
Число очагов	178	136	314
Средний возраст больных, годы	65,7±13,9	67,3±14,4	66,2±14,0

Больные первичным БКРК встречались чаще (66,9 %), чем рецидивным (33,1 %). Рецидивы, как правило, наблюдались после криодеструкции и лучевой терапии, реже регистрировались после хирургического удаления. Возраст больных при рецидивном БКРК был несколько выше, что статистически значимого значения не имело ($p > 0,05$).

В своей многолетней практике мы использовали лазерные установки Металаз, Аткус-2, Кералаз, Кристалл. Выходная мощность лазера составляла 0,1 – 3,0 Вт. Плотность мощности излучения 0,1 – 1,50 Вт/см². Физико-технические условия лазерного воздействия при использовании ФДТ приведены в табл. 2.

В настоящее время фотодитазин зарегистрирован в России и разрешен для широкой клинической практики (регистрационный номер № ЛС-001246 от 10.02.2006 г.

Фотодитазин является фотосенсибилизатором 2-го поколения, предназначенным для флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Препарат избирательно накапливается в злокаче-

ственных новообразованиях. При последующем облучении монохроматическим светом с длиной волны 661 – 662 нм опухолевого очага возникает фотосенсибилизирующий эффект, заключающийся в генерации в опухолевой ткани активных форм кислорода (синглетного кислорода) и других свободных радикалов, приводящих к развитию биохимических и структурно-функциональных изменений в клетках опухоли и их гибели. Высокая фототоксичность фотодитазина характерна для различных видов опухолевых клеток, она является высокоэффективным диагностическим средством при спектрофлюоресцентных методах исследования.

Таблица 2

Физико-технические условия лазерного воздействия при использовании ФДТ

Показатели	Минимальная	Максимальная	Средняя
Выходная мощность, Вт	0,1	3,0	0,8
Плотность мощности, Вт/см ²	0,1	1,5	0,3
Плотность энергии, Дж/см ²	50	800	200

Важная особенность фотодитазина — практическое отсутствие темновой цитотоксичности, быстрое (в течение 24 – 28 ч) выведение из организма, прежде всего из кожи и слизистых оболочек, высокая тропность (т.е. отношение концентраций препарата в опухоли и нормальной ткани). Указанные особенности препарата практически исключают повреждающее действие при проведении ФДТ здоровых органов и тканей [4; 9; 12].

После внутривенного введения фотодитазина максимальная концентрация в опухоли достигается через 1,5 – 2,5 ч с момента введения (в зависимости от нозологического типа опухоли), после чего концентрация фотодитазина в опухоли постепенно уменьшается. Период полувыведения препарата — 12 ч. Через 28 ч после внутривенного введения в крови обнаруживаются следовые количества препарата. Максимальный коэффициент контрастности накопления препарата (опухоль / нормальная ткань) зависит от нозологического типа опухоли и может варьироваться от 3 до 15. Препарат активно метаболизируется в печени (свыше 95 %). Связь с белками плазмы составляет 92 – 96 %.

Длительность облучения зависела от размера опухолей и составляла от 2 – 3 мин до 20 – 30 мин. В случае возникновения локальной болезненности в пределах светового воздействия делался перерыв на 2 – 3 мин, т.е. облучение проводили фракционно. Для облучения поверхностных опухолей кожи использовался световод с микролинзой на конце, при локализации опухолей в наружном слуховом проходе и в носовых ходах — световод с цилиндрическим диффузором.

ФДТ (введение фотосенсибилизатора, сеансы светового воздействия), а также динамическое наблюдение за больными в большинстве случаев проводились амбулаторно. Только соматически ослабленных больных госпитализировали на 2 – 3 нед. Среднее количество амбулаторных визитов больного к врачу в течение 2 мес, начиная с первичного осмотра и до полной эпителизации дефекта кожи, составляло в среднем 7 раз.

Эффективность ФДТ оценивалась по следующим критериям:

- полная резорбция (ПР) опухоли — отсутствие визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста;
- частичная резорбция (ЧР) — уменьшение размеров опухоли не менее, чем на 50 %;
- без эффекта (БЭ) — уменьшение размера опухоли менее, чем на 50%.

При этом следует учитывать, что ЧР оценивается как положительный терапевтический эффект, так как у многих больных благодаря сосудистому механизму действия ФДТ наблюдалась длительная стабилизация процесса. Непосредственные результаты ФДТ оценивались через 2 мес, так как этот срок в большинстве случаев был достаточным для резорбции опухолей и эпителизации дефектов кожи. Если заживление не наступало в течение этого периода, то проводилась повторная биопсия с гистологическим и цитологическим исследованием материала. При выявлении опухолевых клеток даже при минимальном размере очага результат расценивался как ЧР опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд отечественных авторов [10; 11; 12; 23] отмечают хорошие результаты при применении фотодитазина. Наши результаты лечения БКРК методом ФДТ с использованием фотодитазина отражены в табл. 3.

Таблица 3

Эффективность ФДТ БКРК с фотодитазинном

Характер заболевания	Количество больных	Результаты ФДТ			
		ПР		ЧР	
		Абс.	%	Абс.	%
Первичный БКРК	85	80	94,1	5	5,9
Рецидивный БКРК	42	38	90,5	4	9,5
Всего больных	127	118	92,9	9	7,1

В целом по выборке полная резорбция опухолей наступила у 118 (92,9 %) больных, частичная — у 9 (7,1 %). Оба результата принято оценивать как положительный терапевтический эффект. Абсолютной резистентности опухолей к ФДТ не обнаружено. Непосредственная терапевтическая эффективность метода на этой группе больных оказалась практически одинаковой при первичном и рецидивном БКРК.

Нами проанализированы отдаленные результаты лечения БКРК методом ФДТ с использованием фотодитазина. Срок диспансерного наблюдения за больными составил от 4 мес до 88 мес. Анализ отдаленных результатов лечения БКРК после полной резорбции отражен в табл. 4.

Таблица 4

Отдаленные результаты ФДТ БКРК с фотодитазинном

Характер заболевания	Количество больных	Отдаленные результаты ФДТ			
		Без рецидива		Рецидив	
		Абс.	%	Абс.	%
Первичный БКРК	80	75	93,7	5	6,3
Рецидивный БКРК	38	32	84,2	6	15,8
Всего больных с полной резорбцией БКРК	118	107	89,7	11	10,3

Из данных таблицы видно, что после полной резорбции опухолей у 118 больных рецидивы в дальнейшем возникли у 11 (10,3 % случаев). Частота рецидивов при ФДТ первичного БКРК значимо ниже, чем при рецидивном ($p < 0,05$). Диспансерное наблюдение удалось осуществить практически за всеми больными (прослеженность 86,9 %). Только 4 пациента переехали в другие города и были потеряны для наблюдения отдаленных результатов.

Результаты лечения пациентов с БКРК отражены на рис. 1 – 3.



Рис. 1. Больная Л. с базально-клеточным раком кожи внутреннего угла правого глаза с переходом на щеку (рецидив после лучевой терапии):

а – до лечения; *б* – через 3 дня после лечения;
в – через 3 мес после лечения



Рис. 2. Больная С. с базально-клеточным раком кожи правой ушной раковины:

а – до лечения; *б* – через 2 мес после лечения.



Рис. 3. Больная Е. с базально-клеточным раком кожи левой щеки:

а – до лечения; *б* – через 3 дня после лечения;
в – через 2 мес после лечения.

В процессе исследования отработана доза световой энергии при использовании фотодитазина. Оценена эффективность доз световой энергии от 50 до 600 Дж/см². Наиболее оптимальной дозой для поверхностных очагов оказалась 100–200 Дж/см², солидных образований — 200–300 Дж/см², а язвенных и экзофитных форм опухолей с глубоким инфильтративным ростом — 300–500 Дж/см².

Короткий срок кожной фототоксичности фотодитазина в отличие от фотосенсибилизаторов 1-го поколения (длительность 1,5–2 мес и более) является одним из наиболее существенных преимуществ препарата, так как позволяет сократить сроки соблюдения светового режима до 3–5 дней. Осложнения и нежелательные побочные явления после ФДТ среди наших больных составили 5,5 %. Основным побочным эффектом метода была гиперемия кожи при попадании солнечных лучей на открытые участки тела в результате по-

вышенной светочувствительности (2 больных или 1,6 %). Присоединение вторичной инфекции, затягивающей сроки заживления дефекта, наблюдались у 4 больных (3,9 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному исследованию, можно заключить, что ФДТ с фотосенсибилизатором 2-го поколения фотодитазин существенно расширяет арсенал средств лечения как первичного, так и рецидивного БКРК. Метод незаменим при неудобных локализациях опухолей (ушная раковина, угол глаза, веки, нос и др.). Применение ФДТ показано при опухолях, резистентных к ранее проводимым методам традиционной терапии. Косметические результаты после лечения расценены как отличные и хорошие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В., Абдуллин Н.А. и др. Фотодинамическая терапия опухолей кожи и нижней губы // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований. – Второй Всероссийский симпозиум с международным участием. – М., 1997. – С. 30–35.
2. Вержбицкий Г.В. Клинико-косметическая оценка результатов криогенного лечения при новообразованиях ЛОР-органов. – В книге: Симановский — основоположник отечественной оториноларингологии: Материалы всерос. научно-практ. конф. – СПб., 2004. – С. 253–254.
3. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 6. – С. 7–12.
4. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. и др. Действие фотодинамической терапии с Фотодитазином на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // Лазерная медицина. – 2005. – 9(4). – С. 41–47.
5. Курдина М.И., Денисов Л.Е., Грецова В.И., Заева Н.Н. Заболеваемость раком кожи среди постоянного контингента населения // Вопр. Онкологии. – 1992. – 6. – С. 727–732.
6. Молочков В.А., Снарская Е.С. К вопросу о метастазировании базально-клеточного и метатипического рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2003. – № 1. – С. 9–12.
7. Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. Лазеры в оториноларингологии. – М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. – 140 с.
8. Пискарева Т.П., Ильин И.И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи // Вест. дермат. венер. – 1990. – № 6. – С. 66–67.
9. Пономарев Г.В., Решетников А.В., Иванов А.В., Странадко Е.Ф. Оценка биологической активности нового фотосенсибилизатора для клинического использования – комплекса хлорина е6 («фотодитазина») // Фотодинамическая терапия. Материалы III Всероссийского симпозиума 11-12 октября 1999 года, М. – С. 133–141.
10. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии //

- Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2004. – № 6. – С. 6–10.
11. Рябов М.В., Странадко Е.Ф. Опыт фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи размерами, соответствующими Т2 // Фотодинамическая терапия. Материалы III Всероссийского симпозиума 11-12 октября 1999 года, М. – С. 56–65
 12. Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местнораспространенного базально-клеточного рака кожи // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 6., Вып. 1. – С. 18–24.
 13. Савельева А.Е., Ковалев Ю.Н. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения базально-клеточного рака кожи лица с учетом топографо-анатомических локализаций // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2003. – № 1. – С. 9–12.
 14. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1999. – С. 1.
 15. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия. – В кн.: Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. акад. О.К. Скобелкина. – М., 1997. – С. 173–184.
 16. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований. – Второй Всероссийский симпозиум с международным участием. – М., 1997. – С. 30–35.
 17. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака (пятiletний рубеж) // Лаз. мед. – 1997. – 1(1). – С. 13–17.
 18. Странадко Е.Ф., Астраханкина Т.А. Фотодинамическая терапия рака кожи. – М., 1996. – 11 с.
 19. Странадко Е.Ф., Байбеков И.М., Азимова Т.В. Ультраструктура ядер опухолевых клеток при фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований. – Второй Всероссийский симпозиум с международным участием. – М., 1997. – С. 74–82.
 20. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. – М., 2002. – 22 с.
 21. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия множественных рецидивных злокачественных опухолей кожи в амбулаторных условиях // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований. – Второй Всероссийский симпозиум с международным участием. – М., 1997. – С. 47–51.
 22. Странадко Е.Ф., Мешков В.М., Рябов М.В., Маркичев Н.А. Использование фотобиологических свойств порфиринов в клинической онкологии // Материалы II Всероссийского Съезда Фотобиологов. – Пущино, 1998. – С. 402–405.
 23. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Маркичев Н.А., Волкова Н.Н. Результаты первых этапов клинического применения фотодинамической терапии для лечения злокачественных новообразований // Фотодинамическая терапия. – Материалы III Всероссийского симпозиума 11–12 октября 1999 года, М. – С. 68–73.
 24. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 13–18.
 25. Стратонников А.А., Лощенков В.Б., Дуплик А.Ю. Изменение степени оксигенации гемоглобина крови во время фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия. Материалы III Всероссийского симпозиума 11–12 октября 1999 года, М. – С. 199–208.
 26. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). – М., 2005. – 256 с.
 27. Шумай Н.И. Эпидемиология опухолей кожи // Вест. дермат. венер. – 1993. – № 2. – С. 26–31.
 28. Agarwal R, Korman NJ, Mohan RR et al. Apoptosis is an early event during phthalocyanine therapy-induced ablation of chemically induced squamous papillomas in mouse skin // Photochem Photobiol. – 1996. – 63(4). – P. 547–552.
 29. Barr H., Tralau CJ, MacRobert AJ et al. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitization // Brit. J. Cancer. – 1987. – 56. – P. 111–118.
 30. Cancer statistics. – CA, 1989. – Vol. 39. – P. 3–20.
 31. Dougherty T.J. Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies // J Invest Dermatol. – 1981. – 77. – P. 122–124.
 32. Grant WE, Speight PM, Hopper C et al. Photodynamic therapy: an effective, but nonselective treatment of superficial cancers of the oral cavity // Int. J. Cancer. – 1997. – 71. – P. 937–942.
 33. Lever WF, Shaumburg-Lever G. Histopathology of the skin, 7-th eds, Lippincott, Philadelphia, 1990.
 34. Miller S.J. Biology of basalcell carcinoma (Part 1,2) // J. Acad. Dermat. – 1991. – 24. – P. 1–13.
 35. Pope I.J., Bown S.G. The morphological and functional changes in the rat bladder following photodynamic therapy with phthalocyanine photosensitisation // J. Urol. – 1991. – 145. – P. 1064–1070.
 36. Sitnik T.M., Henderson B.W. The effect of fluence rate on tumor and normal tissue responses to photodynamic therapy // Photochem Photobiol. – 1998. – 67(4). – 462–466.
 37. Smith S.G.T., Bedwell J., MacRobert A.J. et al. Experimental studies to assess the potential of photodynamic therapy for the treatment of bronchial carcinomas // Thorax. – 1993. – 48. – P. 474–480.

Поступила 01.07.2008.