

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЯХ КОЖИ

Е.В. Филоненко¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

Флуоресцентная диагностика – перспективный метод диагностики немеланоцитарных опухолей кожи, позволяющий выявить клинически не определяемые очаги рака кожи и уточнить границы распространения опухолевого процесса. Основными лекарственными препаратами для проведения флуоресцентной диагностики являются лекарства на основе 5-аминолевулиновой кислоты и ее метилового эфира. Показатели чувствительности флуоресцентной диагностики при базальноклеточном, плоскоклеточном раке кожи и экстрамаммарном раке Педжета достигают 79,01–100,0%, специфичности – 55,6–100,0%. Эффективность этого метода может снижаться за счет гиперкератинизации, ороговения и присутствия некротической ткани на поверхности опухолевых очагов. Сравнительные исследования результатов флуоресцентной диагностики и гистологического картирования при удалении опухоли методом микрографической хирургии Мооса показали высокую корреляцию результатов определения краев опухоли этими методами. Это свидетельствует о том, что безопасная и технически легко выполняемая флуоресцентная диагностика может служить хорошей альтернативой микрографической хирургии Мооса – одному из наиболее точных, но достаточно трудозатратному и технически сложному методу определения границ очагов рака кожи.

Ключевые слова: флуоресцентная диагностика, рак кожи, базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, экстрамаммарный рак Педжета, край опухоли, 5-аминолевулиновая кислота, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Флуоресцентная диагностика при немеланоцитарных опухолях кожи // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 32–40. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-32-40.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

FLUORESCENT DIAGNOSTICS OF NON-MELANOMA SKIN CANCER

Filonenko E.V.¹, Ivanova-Radkevich V.I.²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Fluorescent diagnostics is a promising method for diagnosing non-melanocytic skin tumors, which makes it possible to identify clinically undetectable skin cancer foci and clarify the margin of the tumor lesion. The main drugs for fluorescent diagnostics are drugs based on 5-aminolevulinic acid and its methyl ester. Sensitivity indicators of fluorescent diagnostics in basal cell, squamous cell carcinoma and extramammary Paget's cancer reach 79.0–100.0%, specificity – 55.6–100%. The effectiveness of this method may be reduced due to hyperkeratinization, keratinization, and the presence of necrotic tissue on the surface of tumor foci. Comparative studies of the results of fluorescent diagnostics and histological mapping during tumor removal using Mohs micrographic surgery showed a high correlation of the results of determining the tumor edges by these methods, which indicates that safe and technically easily performed fluorescent diagnostics can serve as a good alternative to Mohs micrographic surgery, one of the most accurate, but rather labor-intensive and technically complex method for determining the boundaries of skin cancer foci.

Key words: fluorescent diagnostics, skin cancer, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Paget's extramammary disease, tumor margin, 5-aminolevulinic acid, 5-aminolevulinic acid methyl ester.

For citations: Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Fluorescent diagnostics of non-melanoma skin cancer, Biomedical Photonics, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 32–40. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-32-40.

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

Опухолевые поражения кожи являются одними из наиболее часто встречающихся новообразований в общей структуре онкологической заболеваемости. В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост заболеваемости раком кожи. В 2021 г. в России было выявлено 68240 случаев рака кожи (кроме меланомы), и 442619 пациентов с диагнозом рака кожи (кроме меланомы) находились на диспансерном учете к концу 2021 г. [1]. В основе успешного лечения больных со злокачественными новообразованиями кожи лежит выполнение адекватного по объему специализированного лечения, которое обеспечивается только своевременной и точной диагностикой с оценкой истинных границ опухолевого поражения. Диагностика опухолей и предопухолевых поражений кожи основана на данных клинической картины, полученной при визуальном наружном осмотре пациента, и инструментальных методов исследования. Для выявления рака кожи успешно применяют флуоресцентную диагностику (ФД) – исследование, основанное на избирательном накоплении фотосенсибилизатора или индукции образования эндогенных фотосенсибилизаторов – порфиринов – в ткани опухоли с последующей регистрацией их флуоресценции при облучении светом определенной длины волны [2, 3].

Работ, посвященных применению ФД, как диагностического метода в клинической практике, немного. Поиск в базе данных Pubmed по ключевым словам «fluorescent diagnostics, photodiagnostics, photodynamic diagnostics, photosensitizer, skin tumors» позволил выявить около 150 научных работ, 80% которых оказались посвящены изучению кинетики накопления фотосенсибилизатора в опухолевых очагах и здоровой коже методом локальной флуоресцентной спектроскопии для оптимизации методик фотодинамической терапии с различными фотосенсибилизаторами, а также изучению явления аутофлуоресценции опухолевых тканей. Только 19 статей за последние 20 лет соответствовали тематике настоящего обзора. Представленные в них данные были проанализированы и включены в обзор.

В большинстве исследований для выполнения ФД немеланоцитарных опухолей кожи применяли препараты 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных. 5-АЛК является промежуточным метаболитом биосинтеза гема. Экзогенное введение 5-АЛК увеличивает скорость продукции фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ) во всех клетках организма, в которых происходит процесс биосинтеза гема. Фермент феррохелатаза катализирует превращение ППИХ в фотонеактивный гем. В неизмененных клетках этот процесс происходит довольно быстро (2–4 ч). В опухолевых клетках в связи с большей активностью ферментов начального этапа синтеза гема (в частности, порфобилиногендеаминазы), а также в результате снижения активности в них (из-за ограниченной до-

ступности Fe^{2+}) феррохелатазы происходит накопление фотоактивного ППИХ. Увеличение концентрации ППИХ в опухоли происходит в течение нескольких часов, а высокий уровень его удерживается до 24 ч, в то время как в нормальных клетках ППИХ быстро превращается в фотонеактивный гем под действием феррохелатазы. Таким образом в интервале приблизительно от 2 до 24 ч наблюдается значительная разница (до 10–15 раз) между концентрацией фотоактивного ППИХ в опухолевых и здоровых тканях. Это позволяет выполнять процедуру ФД с минимальным воздействием на здоровые ткани, определять оптимальные границы резекции при хирургическом удалении, а также с высокой эффективностью проводить ФД для выявления опухолей и уточнения их границ [2, 4, 5].

Следует отметить, что даже без экзогенного введения 5-АЛК в тканях местнораспространенных, особенно распадающихся опухолей флуоресценция порфиринов несколько выше, чем в окружающих здоровых тканях, за счет биохимических механизмов, описанных выше. С.Т. Andrade и соавт. считают, что только дополнительное экзогенное введение 5-АЛК и ее производных в большинстве случаев приводит к усилению контраста флуоресценции опухолевых и здоровых тканей и возможности проведения полноценной диагностики [6]. В своих исследованиях авторы продемонстрировали интенсивную аутофлуоресценцию очагов базальноклеточного рака кожи (БКРК), актинического кератоза и, в меньшей степени, себорейного кератоза. Для очагов актинического кератоза и себорейного кератоза дополнительное местное применение раствора 5-АЛК не приводило к увеличению интенсивности флуоресценции. Авторы считают, что возможной причиной являлось неэффективное проникновение раствора 5-АЛК за счет гиперкератинизации и некротической ткани на поверхности очагов. Также часть очагов БКРК и актинического кератоза имели обширное ороговение на поверхности, которое, по всей видимости, действовало как физический барьер для проникновения раствора 5-АЛК. В таких очагах даже через 60 мин после применения 5-АЛК не было отмечено увеличения интенсивности флуоресценции. Возможным решением является удаление кератинового слоя кюретажем, который является простой медицинской процедурой. Для очагов себорейного кератоза высокое поглощение света меланином препятствует визуализации флуоресценции как в случае аутофлуоресценции, так и при ФД с экзогенным введением 5-АЛК. Интенсивность флуоресценции очагов БКРК достоверно увеличивалась после местного применения раствора 5-АЛК, что позволило авторам рекомендовать ФД для диагностики этой патологии.

В исследовании S. Neus и соавт. [7] также подтверждена высокая диагностическая ценность ФД у больных БКРК. Авторы оценивали эффективность ФД у пациентов с очагами БКРК на коже головы. Границы опухоли определяли с использованием лампы

Вуда по флуоресценции после экспозиции 20% мази 5-АЛК в течение 3,5 ч. Резекцию опухоли проводили по определенным с помощью ФД границам. Было проанализировано 28 очагов БКРК. В 22 (78,6%) случаях границы, определенные по ФД, полностью совпадали с результатами гистопатологического исследования. В 6 очагах границы, определенные по ФД, не коррелировали с гистопатологически оцененными границами опухоли. Из них 4 (14,3%) очага были удалены не полностью; 2 (7,1%) очага были удалены полностью, что указывает на то, что опухоль находилась в пределах определенного по ФД края, но не на краю иссечения. Следовательно, частота неполного удаления очагов БКРК составила 14,3% (4 из 28). Показатели чувствительности и специфичности ФД составили 79% и 100%, соответственно.

В 2015 г. Е.В. Филоненко [2] были опубликованы результаты исследования эффективности ФД с 5-АЛК (раствор для приема внутрь в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения диагностики) у 237 больных БКРК, плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) и метатипичным раком кожи. У 100% больных ФД позволила уточнить границы опухолевых очагов. У 118 пациентов было выявлено 506 очагов дополнительной флуоресценции, из которых у 63 больных при морфологическом исследовании был диагностирован рак кожи. Чувствительность метода составила 100,0%, специфичность – 55,6%.

Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, посвященных ФД у больных с БКРК и ПКРК. В исследовании J. Liutkeviciute-Navickiene и соавт. [8] ФД с 5-АЛК и метиловым эфиром 5-АЛК (МЭ-АЛК) в виде местной аппликации была проведена 126 пациентам с БКРК и ПКРК. Чувствительность метода составила 95,4%, специфичность – 88,6%. Y. Won и соавт. [9] применили технологию компьютеризированного анализа флуоресцентных изображений при проведении ФД с МЭ-5АЛК 10 пациентам с БКРК. Чувствительность метода составила 82,6%, специфичность – 94,1%.

В последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, в которых эффективность ФД с 5-АЛК и ее производными оценивали в сравнении с микрографической хирургией Мооса (MMS) – одним из наиболее точных, но достаточно трудозатратным и технически сложным методом определения границ очагов рака кожи. При использовании MMS происходит иссечение новообразования с одновременным гистологическим исследованием послойных срезов. Пораженная ткань удаляется слой за слоем, и удаленные слои отправляются на срочный гистологический анализ. При обнаружении злокачественных клеток иссечение тканей продолжается. Так происходит до тех пор, пока вся очередная резецированная область не будет состоять из здоровых тканей. MMS обеспечивает интраоперационную микроскопическую оценку 100% краев поражения, что позволяет удалить только пораженную ткань и снизить частоту рецидивов [10]. Высокая распространенность рака кожи в сочетании с затратами и временем, связанными с MMS, определя-

ет актуальность разработки новых методов уточнения краев опухоли, которые могли бы повысить эффективность MMS или являться альтернативой MMS [11, 12]. Ряд исследований показал корреляцию результатов определения краев опухоли методом ФД с результатами определения границ опухоли методом MMS.

В исследовании B. Stenquist и соавт. [13] у 12 пациентов с БКРК результаты флуоресценции после применения мази с 5-АЛК и гистологического картирования с помощью MMS коррелировали в 42% опухолей с частичной корреляцией в остальных очагах. A.M. Wennberg и соавт. [14] показали сильную корреляцию границ опухоли по данным цифровой флуоресцентной визуализации после предварительной экспозиции мази с 5-АЛК с гистологическим картированием с помощью MMS у 50% пациентов. Еще в одном исследовании [15] оценивали эффективность применения ФД с МЭ-АЛК для уточнения границ опухолевого поражения очагов БКРК. Время экспозиции мази с фотосенсибилизатором было увеличено по сравнению со стандартными методиками и составило в среднем 13 ч. В исследовании участвовали 27 больных БКРК, средний диаметр очагов составлял $1,05 \pm 0,35$ см. Границы опухолевых очагов были определены с использованием цифровой системы визуализации флуоресценции с оценкой накопления ППІХ в опухолевой ткани по отношению к нормальной ткани. Затем очаги БКРК были удалены хирургически в соответствии с границами, установленными методом MMS. В 12 (44,44%) из 27 очагов край опухоли по данным ФД совпал с гистопатологической картиной. Среднее значение флуоресцентной контрастности составило 2,7. 15 пигментированных очагов БКРК показали ослабленную или отсутствующую флуоресценцию в центре, флуоресценция на их периферии была использована в качестве ориентира для резекции. В этих 15 очагах количество дополнительных этапов резекции MMS, необходимых для очистки латерального края, каждый с дополнительным иссечением 1 мм, составило один этап в 14 (93,3%) очагах БКРК и два этапа в 1 (6,6%) очаге БКРК. Близкие по эффективности результаты были получены в исследовании Jeon и соавт. [16]. 38 больным ПКРК были определены границы опухоли методом ФД с использованием 20% мази 5-АЛК или 16% мази МЭ-АЛК, после чего опухоль была резецирована. Среднее количество дополнительных этапов резекции MMS, понадобившихся для полного удаления опухоли, составило $1,37 \pm 0,75$. В контрольной группе (29 пациентов) резекцию проводили без ФД, среднее количество дополнительных резекций составило $1,83 \pm 0,89$ ($p = 0,02$). В группе ФД в 29 случаях (76,3%) для полного удаления опухоли потребовалась одна дополнительная резекция, тогда как в 9 наблюдениях (23,7%) потребовалось две или более резекций. В группе контроля одна дополнительная резекция потребовалась в 13 случаях (44,8%) для полного иссечения опухоли, в 16 случаях (55,2%) – две резекции или более ($p = 0,008$).

В литературе описаны попытки применять метод ФД для дифференциальной диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний кожи с определением стадии заболевания по интенсивности флуоресценции. Т. Smits и соавт. [17] продемонстрировали, что ФД с производными 5-АЛК нельзя использовать в качестве неинвазивной диагностической процедуры для дифференцировки различных стадий актинического кератоза, поскольку не было обнаружено существенных различий во флуоресценции между различными стадиями заболевания. Однако флуоресцентная контрастность при болезни Боуэна, как правило, выше, чем при поражениях KIN I и KIN II. Самая высокая флуоресцентная контрастность была обнаружена в очагах ПКРК, но небольшое количество таких очагов (3 из 86 поражений, подвергнутых биопсии, были классифицированы как ПКРК) и тот факт, что они принадлежали одному пациенту, не позволили провести надежное статистическое сравнение. В дальнейших исследованиях [18] авторами было показано, что только очаги KIN I и KIN III показывают достоверные различия в значениях флуоресцентной контрастности (1,3 и 2,5, соответственно; $p < 0,05$). Самые высокие коэффициенты контрастности были определены у очагов микроинвазивного ПКРК – 2,7.

В ряде исследований показана высокая эффективность ФД у пациентов с экстремальным раком Педжета (ЭМРП). М. Wan и соавт. [19] у 21 больного ЭМРП определяли границы опухолевого поражения методом ФД (20% мазь 5-АЛК, время экспозиции 3,5 ч) и методом множественных поисковых биопсий (MSBs). Авторами показана сильная корреляция между результатами исследования границ опухолевого поражения, установленными обоими методами.

Высокая диагностическая ценность ФД при ЭМРП подтверждена и в исследовании М. Wu и соавт. [20], в котором участвовали 36 пациентов. В качестве фотосенсибилизатора использовали 5-АЛК в виде 20% раствора со временем экспозиции 2 ч. Границы опухоли определяли визуальными методами ФД и ФД в сочетании с отражательной конфокальной микроскопией. У пациентов были взяты 130 образцов, в которых был подтвержден опухолевый процесс. Из 130 срезов с патогистологически подтвержденным опухолевым процессом 83 среза (63,8%) располагались за пределами макроскопически определенных границ опухолевых очагов с расстоянием $3,5 \pm 3,1$ мм и медианой 2,7 мм; 46 (35,4%) срезов находились за границами маркерной линии опухолевых очагов, определенной методом ФД с расстоянием $2,1 \pm 1,7$ мм и медианой 1,5 мм; 27 (20,8%) срезов – за пределами маркерной линии ФД с отражательной конфокальной микроскопией с расстоянием $1,4 \pm 1,2$ мм и медианой 0,9 мм.

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность ФД рака кожи, продолжается разработка модифицированных методик ФД, направленных на повышение этих показателей. Van der Beek и соавт. [21] представили результаты исследования,

демонстрирующие существенное увеличение специфичности и чувствительности ФД с 5-АЛК в виде липосомального спрея при использовании метода оценки нормированной флуоресценции. Данный подход позволяет уменьшить вклад внешних факторов, искажающих интенсивность флуоресценции ППХ, например, отражение из-за неперпендикулярного попадания света на кожу, поглощение излучения более толстым роговым слоем или изменение интенсивности излучения из-за разницы в расстоянии между кожей и источником света. Методика основана на одновременном измерении ППХ-опосредованной флуоресценции и аутофлуоресценции после облучения импульсным светом с длиной волны 407 нм. Источником аутофлуоресценции, скорее всего, является связанный коллаген. Поскольку спектры излучения аутофлуоресценции и флуоресценции ППХ разделены, существует техническая возможность одновременного измерения аутофлуоресценции в зеленой области спектра и флуоресценции ППХ в красной области спектра. Одновременно система вычисляет нормированную флуоресценцию ППХ. В результате, если существует переменная, влияющая на интенсивность обоих типов флуоресценции, можно отфильтровать этот «шум», используя данные по интенсивности аутофлуоресценции. Записанная интенсивность флуоресценции визуализируется с помощью наложения псевдоцветов, где красный цвет указывает на самый высокий уровень флуоресценции, синий – на самый низкий уровень флуоресценции на изображении. Анализируемый очаг считали потенциально подозрительным на наличие патологического процесса при превышении интенсивности флуоресценции (нормированной или нет) на 33% и более флуоресценцию в нормальной коже. Использование методики оценки нормированной флуоресценции позволило повысить чувствительность ФД с 39% до 97% и специфичность – с 27% до 100%.

ФД может быть использована не только для определения границ опухолевого поражения, но и как метод контроля эффективности лечения. М. Bosseila и соавт. [22] оценивали изменение флуоресцентной контрастности очагов грибовидного микоза у 22 пациентов методом флуоресцентной спектроскопии с 20% мазью 5-АЛК (3-часовая экспозиция). Диагностику проводили два раза: до и после проведения специализированного лечения в течение 12 нед, включающего узкополосную средневолновую терапию UVB (311 нм) и ПУВА-терапию с 8-метоксипсораленом в сочетании с подкожным введением интерферона IFN- α в резистентные очаги. Исследования показали, что положительная динамика, подтвержденная снижением уровня злокачественных CD4+/CD7- Т-клеток, сопровождалась уменьшением средней флуоресцентной контрастности с 2,2 до 1,94 ($p = 0,009$). На основании полученных данных авторы делают вывод, что в случае грибовидного микоза ФД может представлять собой эффективный инструмент для оценки ответа опухолевого очага на терапию.

J. de Leeuw и соавт. [23] предложили использовать метод ФД для скрининга опухолевых и предопухолевых заболеваний у людей, работающих на улице и подвергающихся постоянному воздействию УФ-излучения. В исследовании приняли участие 93 добровольца. У каждого пациента в качестве фотосенсибилизатора использовали два препарата: 5-АЛК и МЭ-АЛК, что позволило сравнить их эффективность. МЭ-АЛК в виде 16% крема наносили под окклюзионную повязку на правую сторону лба на 3 ч. Липосомальный спрей 5-АЛК 0,5% наносили каждые 5 мин на левую сторону лба без окклюзии в течение 2,5 ч с последующей 0,5-часовой паузой, позволяющей липосомам 5-АЛК полностью впитаться в кожу. Сразу после этого были сделаны флуоресцентные снимки обеих сторон лба. Флуоресцентное изображение правой (обработанной МЭ-АЛК) стороны лба показывало очень высокую и однородную интенсивность флуоресценции в большинстве исследованных участков кожи с низким различием между нормальной и пораженной кожей. Левая сторона (обработанная липосомальным спреем 5-АЛК) в большинстве случаев показывала низкую флуоресценцию нормальной кожи и умеренную, но отчетливую флуоресценцию очагов немеланоцитарных опухолей кожи. При этом авторы отмечают, что значительно более низкое поглощение 5-АЛК в липосомах нормальной кожи приводит к меньшей степени фоточувствительности, а более быстрый клиренс 5-АЛК обеспечивает лучший профиль безопасности по сравнению с кремом МЭ-АЛК (8 ч против 36 ч фотосенсибилизации).

В результате исследования флуоресценция была обнаружена в 287 поражениях у 61 пациента. По данным гистологического исследования у 28 пациентов положительная флуоресценция была выявлена в 212 доброкачественных поражениях. В том чис-

ле у 22 пациентов в 204 флуоресцирующих очагах была диагностирована гиперплазия сальных желез, а остальные 8 очагов ложноположительной флуоресценции у 6 пациентов соответствовали вирусным бородавкам, доброкачественному лихеноидному воспалению и диспластическим меланоцитарным невусам. У 29 пациентов в 71 очаге флуоресценции был гистологически подтвержден актинический кератоз, у 4 пациентов – 3 очага БКРК и 1 очаг ПКРК. Ложноотрицательная флуоресценция была обнаружена только в одном очаге, расположенном на волосистой части головы (отрицательный результат флуоресцентного обнаружения поражения, клинически подозреваемого и гистологически подтвержденного как актинический кератоз). У 5 больных были выявлены флуоресцентным методом и впоследствии подтверждены гистологическим исследованием 5 очагов актинического кератоза, до этого не отмеченные ни больными, ни врачами, проводившими обследование. При сочетании системы обнаружения флуоресценции, используемой в этом исследовании, с клиническим исследованием и дерматоскопией специфичность этого метода составила 92%.

В литературе найдена одна работа, посвященная оценке эффективности применения для ФД фотосенсибилизаторов не на основе 5-АЛК и ее производных. S.V. Kamrava и соавт. [24] 40 пациентам с ПКРК была проведена ФД с фотосенсибилизатором на основе хлорина еб (в/в введение в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 4–6 ч до диагностики). Чувствительность метода составила 90%, специфичность – 80%, точность – 87,5%, положительная прогностическая ценность – 93%, отрицательная прогностическая ценность – 72%.

В табл. суммированы результаты основных исследований эффективности ФД при немеланоцитарных опухолях кожи.

Таблица

Сводные данные результативности применения флуоресцентной диагностики у пациентов с немеланоцитарными опухолями кожи

Table

Summary data on the effectiveness of the use of fluorescence diagnostics in patients with non-melanoma skin cancer

	Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Диагноз Diagnosis	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Длина волны излучения Radiation wavelength	Результаты Results
1	Won и соавт. 2007, [9] Won et al., 2007 [9]	10	БКРК BCC	МЭ-АЛК 20% мазь MAL 20% ointment	Лампа Вуда, λ макс 365 нм Wood's lamp, λ max 365 nm	Чувствительность 82,6% Специфичность 94,1% Sensitivity 82.6% Specificity 94.1%
2	Smits и соавт. 2007, [17] Smits et al., 2007 [17]	14	86 очагов, в том числе 3 ПКРК, 67 актинический кератоз (32 KIN I, 18 KIN II, 17 KIN III), 10 нормальная кожа 86 lesions, including 3 SCC, 67 actinic keratosis (32 KIN I, 18 KIN II, 17 KIN III), 10 normal skin	5-АЛК 20% мазь 5-ALA 20% ointment	Ксеноновая лампа с фильтром 370–440 нм. Xenon light source with a custom band pass filter 370–440 nm	Не обнаружено существенных различий во флуоресценции между различными стадиями актинического кератоза. Флуоресцентная контрастность при болезни Боуэна, как правило, выше, чем при поражениях KIN I и KIN II No significant differences in fluorescence were found between different stages of actinic keratosis. Fluorescent contrast in Bowen's disease is generally higher than in KIN I and KIN II lesions

3	Neus и соавт., 2008 [7] Neus et al., 2008 [7]	28	БКРК BCC	5-АЛК 20% мазь 5-ALA 20% ointment	Лампа Вуда, λ макс 365 нм Wood's lamp, λ max 365 nm	Частота полного удаления опухолевого очага БКРК 85,7%, неполного удаления – 14,3%. Чувствительность 79%. Специфичность 100% The frequency of complete removal of the tumor focus of BCC is 85.7%, incomplete removal is 14.3%. Sensitivity 79%. Specificity 100%
4	de Leeuw и соавт., 2009 [23] de Leeuw et al., 2009 [23]	93	Скрининг опухолевых и предопухолевых заболеваний у людей, работающих на улице и подвергающихся постоянному воздействию УФ-излучения Screening for neoplastic and preneoplastic diseases in people who work outdoors and are constantly exposed to UV radiation	5-АЛК (0,5% 5-АЛК, инкапсулированная в однослойные липосомы размером 50 нм; спрей 5-АЛК 0,5% каждые 5 мин в течение 2,5 ч на пораженный участок кожи). МЭ-АЛК 16% мазь (экспозиция 3 ч) 5-ALA 0.5% 5-ALA encapsulated in 50 nm sized unilamellar liposomes. The 5-ALA 0.5% spray every 5 minutes for 2.5 hours to the involved skin area. MAL 16% ointment (exposure 3 hours)	LED, λ макс 450 нм LED, λ max 450 nm	Положительная флуоресценция обнаружена у 61 пациента. Из них у 28 – доброкачественные поражения (в том числе у 22 – гиперплазия сальных желез), у 33 – опухолевая и предопухолевая патология (в том числе у 29 – актинический кератоз, у 3 – БКРК, у 1 – ПКРК) Positive fluorescence was found in 61 patients. Of these, 28 had benign lesions (including 22 had sebaceous gland hyperplasia), 33 had tumor and precancerous pathologies (actinic keratosis in 29, BCC in 3 and SCC in 1 patient)
5	Liutkevičiūtė-Navickienė и соавт., 2009 [8] Liutkevičiūtė-Navickienė et al., 2009 [8]	126	ПКРК и БКРК SCC and BCC	5-АЛК и МЭ-АЛК (экспозиция 2–4 ч) 5-ALA and ME-ALA (exposure 2-4 hours)	λ макс 378–426 нм. λ max 378–426 nm	Чувствительность 95,4%. Специфичность 88,6%. Положительная прогностическая ценность 6,1%. Отрицательная прогностическая ценность 96,3%. В 30% случаев границы опухолевой ткани при применении МЭ-АЛК определялись более четко, чем при применении 5-АЛК Sensitivity 95.4%. Specificity 88.6%. Positive predictive value 6.1%. Negative predictive value 96.3%. In 30% of cases, the boundaries of the tumor tissue were more clearly defined with MAL than with 5-ALA
6	Kleinpenning и соавт., 2010 [18] Kleinpenning et al., 2010 [18]	13	36 очагов, в том числе 7 ПКРК, 17 актинический кератоз (5 KIN I, 6 KIN II, 6 KIN III), 3 БКРК, 9 нормальная кожа 36 lesions, including 7 SCC, 17 actinic keratosis (5 KIN I, 6 KIN II, 6 KIN III), 3 BCC, 9 normal skin	МЭ-АЛК 16% мазь MAL 16% ointment.	Ксеноновая лампа с фильтром 370–440 нм Xenon light source with a custom band pass filter 370–440 nm	Только очаги KIN I и KIN III показывают достоверные различия в значениях флуоресцентной контрастности (1,3 и 2,5, соответственно; $p < 0,05$). Самые высокие коэффициенты контрастности были определены у очагов микроинвазивного ПКРК – 2,7 Only KIN I and KIN III foci show significant differences in fluorescent contrast values (1.3 and 2.5, respectively; $p < 0.05$). The highest contrast ratios were determined in foci of microinvasive squamous cell carcinoma – 2.7

7	Kamrava и соавт., 2012 [24] Kamrava et al., 2012 [24]	40	ПКРК SCC	Хлорин е6 1 мг/кг за 4-6 ч до ФД. Chlorine e6 1 mg/kg 4-6 hours before FD	λ макс 633 нм. λ max 633 nm	Чувствительность 90%. Специфичность 80%. Точность 87,5%. Положительная прогностическая ценность 93%. Отрицательная прогностическая ценность 72%. Sensitivity 90%. Specificity 80%. Accuracy 87.5%. Positive predictive value 93%. Negative predictive value 72%.
8	Van der Beek и соавт., 2012 [21] Van der Beek et al., 2012 [21]	30	БКРК, актинический кератоз BCC, actinic keratosis	5-АЛК. 5-ALA	λ макс 407 нм. λ max 407 nm	Специфичность и чувствительность метода ненормированной флуоресценции существенно ниже, чем у метода обнаружения нормированной флуоресценции (27% и 39% против 100% и 97%). The specificity and sensitivity of the non-normalized fluorescence method is significantly lower than that of the normalized fluorescence detection method (27% and 39% versus 100% and 97%).
9	Jeon и соавт., 2013, [16] Jeon et al., 2013, [16]	38 пациентов в группе ФД и 29 пациентов в контрольной группе. 38 patients in the FD group and 29 patients in the control group	ПКРК SCC	19 пациентов: МЭ-АЛК 16% мазь, экспозиция 3 ч. 19 пациентов: 5-АЛК 20% мазь, экспозиция 6 ч. 19 patients: MAL 16% ointment, exposure 3 hours. 19 patients: 5-ALA 20% ointment, exposure 6 hours.	Лампа Вуда, λ макс 356 нм. Wood's lamp, λ max 365 nm	После резекции опухоли среднее количество дополнительных резекций по Моосу, понадобившихся для полного удаления опухоли, было ниже в группе ФД (1,37±0,75), чем в группе без ФД (1,83±0,89). After tumor resection, the mean number of additional Mohs resections required to completely remove the tumor was lower in the FD group (1.37±0.75) than in the non-FD group (1.83±0.89)
10	Andrade и соавт., 2014 [6] Andrade et al., 2014 [6]	43	71 очаг поражения, в том числе 29 БКРК, 31 актинический кератоз, 11 себорейный кератоз. 71 lesions, including 29 BCC, 31 actinic keratosis, 11 seborrheic keratosis.	5-АЛК 5% раствор был использован для 54 очагов (21 БКРК, 22 актинический кератоз, 11 себорейный кератоз). 10% раствор – для 17 очагов (8 БКРК и 9 актинический кератоз). 5-АЛК 5% 5-ALA solution was applied on 54 lesions (21 BCCs, 22 AK, and 11 SK). 10% ALA solution was applied on 17 lesions (8 BCCs and 9 AK).	LED, λ макс 400 нм, 50 мВт/см² LED, λ max 400 nm, 50 mW/cm²	В очагах БКРК отмечено достоверное увеличение интенсивности флуоресценции в 3 раза через 1 ч после нанесения раствора 5-АЛК. В очагах актинического и себорейного кератоза интенсивность флуоресценции в течение 1 ч после нанесения раствора 5-АЛК оставалась на уровне аутофлуоресценции. In the foci of BCC, a significant increase in fluorescence intensity by 3 times was noted 1 hour after the application of the 5-ALA solution. In the foci of actinic and seborrheic keratosis, the fluorescence intensity remained at the autofluorescence level for 1 hour after application of the 5-ALA solution
11	Филоненко Е.В., 2015 [2] Filonenko E.V., 2015 [2]	227	БКРК, ПКРК, метатипичный рак кожи BCC, SCC, metatypical skin cancer	5-АЛК (раствор для приема внутрь 1 мг/кг за 3 ч до ФД) 5-АЛК (oral solution 1 mg/kg 3 hours before FD)	LED, λ макс 400-405 нм LED, λ max 400-405 nm	Чувствительность 100,0%. Специфичность 55,6% Sensitivity 100.0%. Specificity 55.6%

12	El Hoshy и соавт., 2016 [15] El Hoshy et al., 2016 [15]	27	БКРК BCC	5-АЛК 20% мазь 5-ALA 20% ointment	Ксеноновая лампа с фильтром 370-440 нм Xenon light source with a custom band pass filter 370-440 nm	В 12 (44,44%) очагах границы опухоли, определенные ФД, полностью совпали с границами, определенными гистопатологически. В 14 очагах гистопатологически границы опухоли были больше на 1 мм, чем определяемые ФД, в 1 – больше на 2 мм In 12 (44.44%) foci, the boundaries of the tumor, determined by FD, completely coincided with the boundaries determined histopathologically. In 14 foci, histopathologically, the boundaries of the tumor were 1 mm larger than those determined by FD, and in 1 foci, they were 2 mm larger
13	Wan и соавт., 2018 [19] Wan et al., 2018 [19]	21	ЭМРП EMPD	5-АЛК 20% мазь 5-ALA 20% ointment	Лампа Вуда, λ макс 365 нм Wood's lamp, λ max 365 nm	Показана сильная корреляция между границами опухолевого поражения, определенными методом флуоресцентной диагностики, и границами, определенными методом биопсии с гистопатологией A strong correlation was shown between the boundaries of the tumor lesion, determined by the method of fluorescence diagnostics, and the boundaries, determined by the method of biopsy with histopathology
14	Wu и соавт., 2021 [20] Wu et al., 2021 [20]	36	ЭМРП EMPD	5-АЛК, 20% раствор/ 5-ALA, 20% solution/	Лампа Вуда, λ макс 365 нм Wood's lamp, λ max 365 nm	Визуальный осмотр – 63,8% ложноотрицательных результатов, ФД – 35,4% ложноотрицательных результатов, ФД + конфокальная микроскопия – 20,8% ложноотрицательных результатов Visual examination - 63.8% of false negative results, FD - 35.4% of false negative results, FD + confocal microscopy - 20.8% of false negative results

Примечание: *ФД – флуоресцентная диагностика, 5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота, МЭ-АЛК – метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, БКРК – базальноклеточный рак кожи, ПКРК – плоскоклеточный рак кожи, ЭМРП – экстрамаммарный рак Педжета.
Note: *FD - fluorescent diagnostics, 5-ALA - 5-aminolevulinic acid, MAL - 5-aminolevulinic acid methyl ester, BCC - basal cell carcinoma, SCC - squamous cell carcinoma, EMPD - extramammary Paget's disease

Заключение

Основными показаниями к ФД с 5-АЛК являются определение клинически плохо выраженных опухолей кожи, поиск скрытых очагов предрака и рака кожи, а также уточнение границ опухолевого поражения и контроль эффективности различных вариантов специализированного лечения.

ППИХ-индуцированная флуоресценция при предоперационном планировании является ценным методом определения периферических границ опухоли.

Края новообразований, определяемые гистологическим картированием при удалении опухоли методом микрографической хирургии Мооса, хорошо коррелируют с границами, обнаруживаемыми специфичной для опухоли флуоресценцией, что свидетельствует о возможности использования ФД как полноценной альтернативы микрографической хирургии Мооса – одному из наиболее точных, но достаточно трудозатратному и технически сложному методу определения границ очагов рака кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению в России в 2021 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2022. – С. 239.
2. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – Т.4, №1. – С. 14-17. doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-1-14-17
3. Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020 // Biomedical Photonics.

REFERENCES

1. The state of cancer care to the population in Russia in 2021 / Ed. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «P.A. Herzen FMIC» of the Ministry of Health of Russia, 2022, p. 239.
2. Filonenko E.V. Fluorescent diagnostics with alasens in patients with skin cancer, *Photodynamic therapy and photodiagnostics*, 2015, vol.4(1), pp. 14-17. doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-1-14-17
3. Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020, *Biomedical Photonics*,

- ics. – 2021. – Т.10 №4. – С.4-22. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
4. Ivanova-Radkevich V.I. Biochemical Basis of Selective Accumulation and Targeted Delivery of Photosensitizers to Tumor Tissues // *Biochemistry (Mosc)*. – 2022. – Vol. 87(11). – P. 1226-1242. doi: 10.1134/S0006297922110025.
5. Szeimies R., Landthaler M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers // *Recent Results Cancer Res*. – 2002. – Vol. 160. – P. 240-245. doi: 10.1007/978-3-642-59410-6_28.
6. Andrade C.T., Vollet-Filho J.D., Salvio A.G., Bagnato V.S., Kurachi C. Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2014. – Vol. 11(3). – P. 409-415. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.05.006.
7. Neus S., Gambichler T., Bechara F.G., Wöhl S., Lehmann P. Preoperative assessment of basal cell carcinoma using conventional fluorescence diagnosis // *Arch Dermatol Res*. – 2009. – Vol. 301(4). – P. 289-294. doi: 10.1007/s00403-008-0911-9.
8. Liutkeviciute-Navickiene J. et al. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester // *Medicina (Kau-nas)*. – 2009. – Vol. 45(12). – P. 937. doi:10.3390/medicina45120120
9. Won Y., Hong S.H., Yu H.Y., Kwon Y.H., Yun S.J., Lee S.C., Lee J.B. Photo-detection of basal cell carcinoma using methyl 5-aminolaevulinate-in-duced protoporphyrin IX based on fluorescence image analysis // *Clin Exp Dermatol*. – 2007. – Vol. 32. – P. 423-429.
10. Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V. Photodynamic therapy in the treatment of extramammary paget's disease // *Biomedical Photonics*. – 2022. – Vol. 11(3). – P. 24-34. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-3-24-34
11. Tierney E., Hanke C.W. Cost effectiveness of Mohs micrographic sur-gery // *J Drugs Dermatol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 914-22.
12. Tierney E., J. Petersen, C.W. Hanke Photodynamic diagnosis of tumor margins using methyl aminolaevulinate before Mohs micrographic surgery // *J Am Acad Dermatol*. – 2011. – Vol. 64(5). – P. 911-918. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.045.
13. Stenquist B., Ericson M.B., Strandeberg C., Mo"lne L., Rose"n A., Larko" O. et al. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carci-noma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery // *Br J Der-matol*. – 2006. – Vol. 154. – P. 305-309.
14. Wennberg A.M., Gudmundson F., Stenquist B., Ternesten A., Mo"lne L., Rose"n A. In vivo detection of basal cell carcinoma using imaging spec-troscopy // *Acta Derm Venereol*. – 2000. – Vol. 80. – P. 152.
15. El Hoshy K., Bosseila M., El Sharkawy D., Sobhi R. Can basal cell carci-noma lateral border be determined by fluorescence diagnosis? Verifi-cation by Mohs micrographic surgery // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2016. – Vol. 14. – P. 4-8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.001.
16. Jeon S.Y., Kim K.H., & Song K.H. Efficacy of Photodynamic Diagnosis-Guided Mohs Micrographic Surgery in Primary Squamous Cell Carci-noma // *Dermatologic Surgery*. – 2013. – Vol. 39(12). – P. 1774-1783. doi:10.1111/dsu.12359
17. Smits T., Kleinpenning M.M., Blokk W.A. et al. Fluorescence diagnosis in keratinocytic intraepidermal neoplasias // *J Am Acad Dermatol*. – 2007. – Vol. 57. – P. 824-831.
18. Kleinpenning M.M., Wolberink E.W., Smits T., Blokk W.A.M. et al. Fluo-rescence diagnosis in actinic keratosis and squamous cell carcinoma // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. – 2010. – Vol. 26(6). – P. 297-302. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00546.x.
19. Wan M., et al. Clinical Benefits of Preoperative Conventional Fluo-rescence Diagnosis in Surgical Treatment of Extramammary Paget Dis-ease // *Dermatol Surg*. – 2018. – Vol. 44(3). – P. 375-382. doi: 10.1097/DSS.0000000000001329
20. Wu M., Huang L., Lu X., Li J., Wang Y., Zang J., Mo X., Shao X., Wang L., Cheng W., He F., Zhang Q., Zhang W., Zhao L. Utility of photodynamic diagnosis plus reflectance confocal microscopy in detecting the mar-gins of extramammary Paget disease // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2021. – Vol. 87(2). – P. 207-213. doi: 10.25259/IJDVL_90_20.
21. Van der Beek N., Leeuw J., Demmendaal C., Bjerring P., Neumann H.A.M. PpIX fluorescence combined with auto-fluorescence is more accurate than PpIX fluorescence alone in fluorescence detection of non-mel-anoma skin cancer: an intra-patient direct comparison study // *Laser Surg Med*. – 2012. – Vol. 44. – P. 271-276.
22. Bosseila M., Mahgoub D., El-Sayed A., Salama D., Abd El-Moneim M., Al-Helf F. Does fluorescence diagnosis have a role in follow up of response to therapy in mycosis fungoides? // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2014. – Vol. 11(4). – P. 595-602. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.10.008
23. de Leeuw J. et al. Fluorescence detection and diagnosis of non-melano-ma skin cancer at an early stage // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2009. – Vol. 41. – P. 96-103. doi:10.1002/lsm.20739
24. Kamrava S.K., Behtaj M., Ghavami Y., Shahabi S., Jalessi M., Afshar E.E., Maleki S. Evaluation of diagnostic values of photodynamic diagnosis in identifying the dermal and mucosal squamous cell carcinoma // *Pho-todiagnosis Photodyn Ther*. – 2012. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.03.004
2021. – vol. 10(4), pp. 4-22. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
4. Ivanova-Radkevich V.I. Biochemical Basis of Selective Accumula-tion and Targeted Delivery of Photosensitizers to Tumor Tissues, *Biochemistry (Mosc)*, 2022, vol. 87(11), pp. 1226-1242. doi: 10.1134/S0006297922110025.
5. Szeimies R., Landthaler M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers, *Recent Results Cancer Res*, 2002, vol. 160, pp. 240-245. doi: 10.1007/978-3-642-59410-6_28.
6. Andrade C.T., vollet-Filho J.D., Salvio A.G., Bagnato V.S., Kurachi C. Iden-tification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated pho-todynamic detection, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, vol. 11(3), pp. 409-415. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.05.006.
7. Neus S., Gambichler T., Bechara F.G., Wöhl S., Lehmann P. Preoperative assessment of basal cell carcinoma using conventional fluorescence di-agnosis, *Arch Dermatol Res*, 2009, vol. 301(4), pp. 289-294. doi: 10.1007/s00403-008-0911-9.
8. Liutkeviciute-Navickiene J. et al. Fluorescence diagnostics of skin tu-mors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester, *Medicina (Kau-nas)*, 2009, vol. 45(12), pp. 937. doi:10.3390/medicina45120120
9. Won Y., Hong S.H., Yu H.Y., Kwon Y.H., Yun S.J., Lee S.C., Lee J.B. Pho-todetection of basal cell carcinoma using methyl 5-aminolaevulinate-in-duced protoporphyrin IX based on fluorescence image analysis, *Clin Exp Dermatol*, 2007, vol. 32, pp. 423-429.
10. Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V. Photodynamic therapy in the treat-ment of extramammary paget's disease, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11(3), pp. 24-34. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-3-24-34
11. Tierney E., Hanke C.W. Cost effectiveness of Mohs micrographic sur-gery, *J Drugs Dermatol*, 2009, vol. 8, pp. 914-22.
12. E. Tierney, J. Petersen, Hanke C.W. Photodynamic diagnosis of tumor margins using methyl aminolaevulinate before Mohs micrographic sur-gery, *J Am Acad Dermatol*, 2011, vol. 64(5), pp. 911-918. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.045.
13. Stenquist B., Ericson M.B., Strandeberg C., Mo"lne L., Rose"n A., Larko" O. et al. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carci-noma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. *Br J Der-matol*, 2006, vol. 154, pp. 305-309.
14. Wennberg A.M., Gudmundson F., Stenquist B., Ternesten A., Mo"lne L., Rose"n A. In vivo detection of basal cell carcinoma using imaging spec-troscopy. *Acta Derm Venereol*, 2000, vol. 80, pp. 152.
15. El Hoshy K., Bosseila M., El Sharkawy D., Sobhi R. Can basal cell carci-noma lateral border be determined by fluorescence diagnosis? Verifi-cation by Mohs micrographic surgery. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, vol. 14, pp. 4-8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.001.
16. Jeon S.Y., Kim K.H., & Song K.H. Efficacy of Photodynamic Diagno-sis-Guided Mohs Micrographic Surgery in Primary Squamous Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery*, 2013, vol. 39(12), pp. 1774-1783. doi:10.1111/dsu.12359
17. Smits T., Kleinpenning M.M., Blokk W.A. et al. Fluorescence diagnosis in keratinocytic intraepidermal neoplasias. *J Am Acad Dermatol*, 2007, vol. 57, pp. 824-831.
18. Kleinpenning M.M., Wolberink E.W., Smits T., Blokk W.A.M. et al. Fluo-rescence diagnosis in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2010, vol. 26(6), pp. 297-302. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00546.x.
19. Wan M. et al. Clinical Benefits of Preoperative Conventional Fluo-rescence Diagnosis in Surgical Treatment of Extramammary Paget Disease, *Dermatol Surg*, 2018, vol. 44(3), pp. 375-382. doi: 10.1097/DSS.0000000000001329
20. Wu M., Huang L., Lu X., Li J., Wang Y., Zang J., Mo X., Shao X., Wang L., Cheng W., He F., Zhang Q., Zhang W., Zhao L. Utility of photodynamic diagnosis plus reflectance confocal microscopy in detecting the mar-gins of extramammary Paget disease, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021, vol. 87(2), pp. 207-213. doi: 10.25259/IJDVL_90_20.
21. Van der Beek N., Leeuw J., Demmendaal C., Bjerring P., Neumann H.A.M. PpIX fluorescence combined with auto-fluorescence is more accurate than PpIX fluorescence alone in fluorescence detection of non-melano-ma skin cancer: an intra-patient direct comparison study, *Laser Surg Med*, 2012, vol. 44, pp. 271-276.
22. Bosseila M., Mahgoub D., El-Sayed A., Salama D., Abd El-Moneim M., Al-Helf F. Does fluorescence diagnosis have a role in follow up of response to therapy in mycosis fungoides? *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, vol. 11(4), pp. 595-602. doi:10.1016/j.pdpdt.2014.10.008
23. de Leeuw J. et al. Fluorescence detection and diagnosis of non-melano-ma skin cancer at an early stage, *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009, vol. 41, pp. 96-103. doi:10.1002/lsm.20739
24. Kamrava S.K., Behtaj M., Ghavami Y., Shahabi S., Jalessi M., Afshar E.E., Maleki S. Evaluation of diagnostic values of photodynamic diagnosis in identifying the dermal and mucosal squamous cell carcinoma, *Photo-diagnosis Photodyn Ther*, 2012. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.03.004