

А.Н. Туманина, А.А. Полежаев, В.А. Апанасевич, Л.И. Гурина, М.В. Волков, А.Ю. Тарасенко, Е.В. Филоненко
Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

А.Н. Туманина¹, А.А. Полежаев³, В.А. Апанасевич³, Л.И. Гурина¹, М.В. Волков¹,
А.Ю. Тарасенко¹, Е.В. Филоненко²

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Резюме

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является достойной альтернативой хирургической резекции пищевода и эндоскопической резекции или диссекции слизистой (EMR, ESD) у пациентов с поверхностным раком пищевода при наличии у них тяжелых сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с распространенной формой рака пищевода при выраженной злокачественной дисфагии. Больные поверхностным (7 человек) и стенозирующим (15 человек) раком пищевода получали ФДТ в качестве самостоятельного лечения, а также в качестве дополнения к комплексной терапии. В качестве фотосенсибилизатора применяли препарат радахлорин в дозе 0,6–0,8 мг/кг, который внутривенно вводили пациентам за 3 ч до начала облучения. Сеанс ФДТ проводили с использованием лазера с длиной волны 662 нм. Световая доза составила 150–300 Дж/см². Применение ФДТ позволило достичь полного эффекта у 7 (100%) пациентов в группе с поверхностным (T1a-T1b) раком пищевода, где ФДТ применяли как единственный метод лечения или в сочетании с лучевой терапией. В группе пациентов со стенозирующим раком с помощью ФДТ удалось добиться полного восстановления питания после реканализации у 20% больных, частичного – у 66,7%. Таким образом, у 86,7% пациентов было восстановлено полноценное естественное питание, что значительно улучшило качество их жизни. ФДТ является методом выбора при лечении злокачественных новообразований верхних отделов пищевода, так как стентирование пищевода в данной ситуации может вызвать нежелательные субъективные ощущения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рак пищевода, радахлорин.

Для цитирования: Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24

Контакты: Туманина А.Н., e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

EXPERIENCE OF USING PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

Tumanina A.N.¹, Polezhaev A.A.³, Apanasevich V.A.³, Gurina L.I.¹, Volkov M.V.¹,
Tarasenko A.Yu.¹, Filonenko E.V.²

¹FSBI HE Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a worthy alternative to surgical esophageal resection or endoscopic mucosal resection and dissection (EMR, ESD) in patients with superficial esophageal cancer with severe concomitant diseases as well as in patients with a common form of esophageal cancer with severe malignant dysphagia. Patients with superficial (7) and advanced (15) esophageal cancer received PDT as an independent method and as a supplement to complex treatment. Radachlorin was used as a photosensitizer at a dose of 0.6–0.8 mg/kg, administered intravenously 3 hours before irradiation. A PDT session was carried out using a laser with a wavelength of 662 nm. The light dose used was 150–300 J/cm². The use of PDT made it possible to achieve the full effect in 7 (100%) patients in the group of superficial (T1a-T1b) esophageal cancer where PDT was either the only method of treatment or in combination with radiation therapy. In the group of patients with stenotic cancer the use of PDT made it possible to achieve full recovery of food intake after recanalization for 20% of patients, and partial – for 66.7%.

Thus, complete natural food intake was restored for 86.7% of patients which improved their quality of life. PDT is also a method of choice for cancer of the upper esophagus as esophageal stenting in this situation can cause unwanted subjective sensations.

Key words: photodynamic therapy, esophageal cancer, radachlorin,

For citations: Tumanina A.N., Polezhaev A.A., Apanasevich V.A., Gurina L.I., Volkov M.V., Tarasenko A.Yu., Filonenko E.V. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2., pp. 19–24. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24

Contacts: Tumanina A.N., e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

Введение

Рак пищевода (РП) – трудно поддающееся лечению заболевание, занимающее 8-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 6-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований [1]. Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения рака пищевода на ранних стадиях в последние годы, частота выявления больных с РП на III-IV стадиях заболевания по-прежнему остается очень высокой и составляет более 67% [2]. Важным показателем злокачественности течения рака пищевода являются низкие показатели 5-летней выживаемости, не превышающие 10–15% как в России, так и в странах Европы [3]. В половине случаев основным клиническим симптомом рака пищевода является дисфагия, возникающая при сужении просвета на 50–70% [4], когда возможности хирургического, лучевого, комбинированного и комплексного лечения ограничены [1, 2, 5]. Кроме того, существует большая группа больных (до 25%), у которых радикальное хирургическое вмешательство не может быть выполнено вследствие наличия у них тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений [5]. Лучевая терапия (ЛТ) является методом выбора лечения РП этой категории больных, однако в этом случае высока вероятность возникновения рецидива заболевания с развитием стеноза. Кроме того, после облучения в дозах, соответствующих радикальной программе, проведение повторного курса ЛТ становится невозможным [6]. По этим причинам все чаще применяют эндоскопические методы лечения. Стандартом лечения поверхностного рака пищевода, особенно при его распространении в пределах слизистой оболочки, в настоящее время является эндоскопическая резекция (EMR) и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD) [7]. Однако в случае кольцевых поражений, распространившихся более чем на две трети окружности пищевода, применение данных технологий (EMR и ESD) не рекомендуется вследствие высокого риска развития стойких стриктур пищевода после проведения терапии [7, 8]. Также актуальной проблемой остается разработка эндоскопических методов разрешения дисфагии, позволяющих восстановить пероральное питание и улучшить качество

жизни больных со стенозирующим раком пищевода [8, 9]. Наиболее перспективными в настоящее время являются малоинвазивные эндоскопические технологии (дилатация, реканализация, вызванная воздействием электролазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции или фотодинамической терапии) и эндопротезирование [3, 5].

Возможности современной онкологии значительно расширились с появлением фотодинамической терапии (ФДТ). Это уникальный двухкомпонентный метод лечения, основанный на использовании фотосенсибилизаторов (ФС), активируемых светом [10, 11]. Фотосенсибилизаторы накапливаются в злокачественной опухоли и задерживаются в ней дольше по сравнению с нормальными тканями. При локальном лазерном облучении светом определенной длины волны (на пике поглощения ФС) в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на злокачественные клетки [4, 6, 7, 12, 13]. ФДТ является альтернативным методом лечения пациентов со стенозирующим раком пищевода, а также пациентов с поверхностной формой злокачественных новообразований данной локализации, имеющих противопоказания к радикальному лечению.

Материалы и методы

Положенное в основу статьи исследование проводили с соблюдением норм Хельсинской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Исследование было проведено при одобрении Институциональной контрольной этической комиссии, на заседании которой также была утверждена форма информированного согласия на проведение эндоскопических манипуляций, в том числе ФДТ. Пациенты были проинформированы о методе ФДТ, его пользе и возможных рисках, схеме лечения и сроках госпитализации и контрольных осмотров. Все пациенты подписали перед началом лечения информированное согласие.

За период с 2015 по 2017 гг. эндоскопическая фотодинамическая терапия была проведена у 22 больных раком пищевода. Пациенты были поделены на

две группы, в первую из которых вошли 7 человек с поверхностной формой рака пищевода (T1a,bN0M0), отказавшихся от оперативного лечения или имевших тяжелую сопутствующую патологию или при наличии остаточной опухоли пищевода после ЛТ. В этой группе ФДТ применяли в качестве радикального метода лечения. Во вторую группу вошли 15 пациентов с местно-распространенной формой рака пищевода, которым ФДТ была проведена с целью паллиативного лечения для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни. Условием для применения ФДТ было отсутствие глубокого изъязвления опухоли и пищеводно-медиастинального или пищеводно-респираторного свища. В обеих группах преобладали мужчины: первую группу составили 5 мужчин и 2 женщины, вторую – 15 мужчин. Возраст пациентов колебался от 47 до 76 лет и в среднем составил 58 лет. Во всех наблюдениях морфологически был подтвержден плоскоклеточный рак. Перед началом лечения для оценки дисфагии использовалась 4-степенная шкала А.И. Савицкого:

I-ая степень дисфагии – затруднения при приеме твердой пищи;

II-ая степень дисфагии – затруднения при приеме полужидкой пищи

III-ая степень дисфагии – затруднения при глотании жидкой пищи;

IV-ая степень дисфагии – затруднения при глотании воды, слюны.

В первой группе пациентов случаев дисфагии отмечено не было, во второй – степень дисфагии составила II-III. Размер опухолевого очага варьировал: у больных первой группы – от 2 до 5 см, у больных второй группы – до 7 см. Локализации злокачественной опухоли пищевода и опухолевого стеноза распределились следующим образом: в первой группе – в средней трети пищевода у 5 пациентов (71,4%) и в нижней трети пищевода – у 2 (28,6%), во второй группе: в верхней трети пищевода – у 6 (40%), в средней трети – у 8 (53,3%) и в нижней трети пищевода – у 1 (6,7%) больного. ФДТ в первой группе применяли в качестве самостоятельного метода лечения в связи с наличием противопоказаний к радикальному хирургическому лечению или в случае отказа от него у 3 (42,8%) больных и с целью деструкции остаточной опухоли после ЛТ – у 4 (57,2%) пациентов. Во второй группе ФДТ и последующее эндопротезирование (стенотомия) проводили у 10 (66,7%) больных с целью реканализации опухолевого стеноза при дисфагии III-ей степени и у 5 (33,3%) – как самостоятельный метод лечения в связи с высоким расположением опухоли и отсутствием возможности установить стент.

Перед началом проведения ФДТ в условиях полутемного помещения пациенту внутривенно

капельно вводили препарат радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011) в дозе 0,6–0,8 мг/кг. Сеанс ФДТ проводили через 3 ч после введения ФС с использованием лазера с длиной волны 662 нм (ООО «БИОСПЕК», Россия). Световая доза составляла 150–300 Дж/см². Доставку излучения к месту воздействия осуществляли через канал гастроскопа. Кварцевый световод проводили через эндоскоп к дистальному краю опухоли, после чего выполняли полипозиционное лазерное облучение опухоли. Использовали кварцевые световоды с цилиндрическим диффузором протяженностью от 1 до 5 см. Дозу светового облучения подбирали индивидуально в зависимости от локализации, размеров опухоли и степени сужения пищевода. Количество позиций облучения варьировало от 1 до 3. Общее время полипозиционного облучения опухоли составило от 10 до 40 мин.

Всем больным после проведения эндоскопической ФДТ для профилактики проявлений кожной фототоксичности рекомендовали соблюдать световой режим, заключающийся в ограничении пребывания на солнце в течение 2 сут и, при необходимости, обезболивании в течение 4 сут. Контрольная эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) проводилась пациентам на 4-е сутки, затем через 1 мес и каждые 3 мес после сеанса ФДТ. Компьютерную томографию (КТ) грудной полости повторяли через каждые 3 мес. При наличии остаточной опухоли проводили повторный курс ФДТ через 3–4 нед после предыдущего. Нежелательные явления оценивали в первые четверо суток на основании жалоб больных (боль за грудиной, повышение температуры), визуального осмотра и при контрольной ЭГДС, выполненной на 4-ые сутки, а также через 1 мес после фотодинамической терапии. Боль оценивали по 10-бальной аналоговой шкале, и на 4-е сутки она не превышала 2–3 баллов. Интоксикационный синдром оценивали на основании жалоб больных и данных о повышении температуры. При эзофагоскопии оценивали эффективность ФДТ, а также возможность развития стенозов.

Результаты и обсуждение

После первого курса ФДТ непосредственные результаты лечения оценивали на 4-5-е сутки. За это время происходила демаркация зоны некроза и частичное отторжение некротических масс в зоне реканализации, стихала местная воспалительная реакция (рис. 1).

В первой группе у всех больных в результате ФДТ получена полная регрессия опухоли. При полном эффекте, который мы наблюдали у 7 (100%) пациентов, во время контрольного эндоскопического исследования неизменная слизистая визуализировалась у 4 (57,2%) больных и у 3 (42,8%) – рубцы. Отсутствие

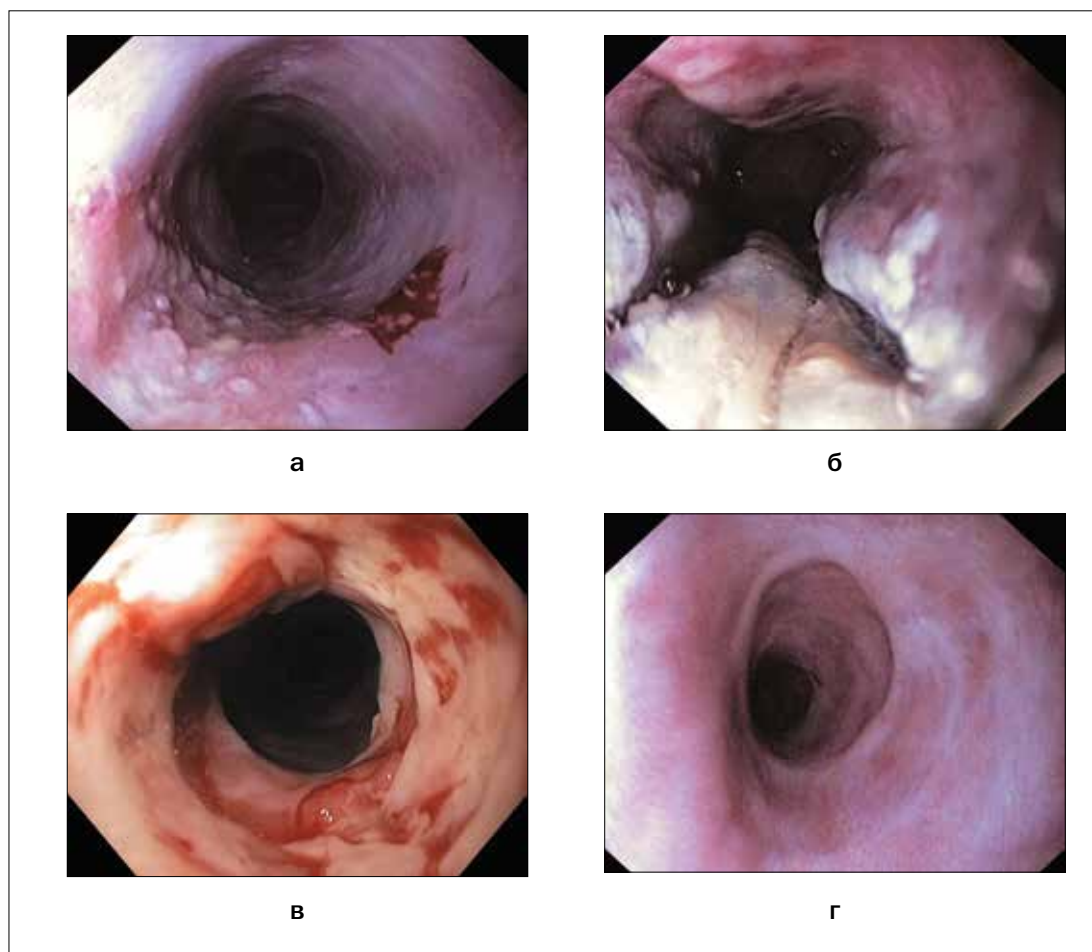


Рис. 1. Эндофотографии локализованной формы рака пищевода в различные сроки после ФДТ:

- а – до проведения ФДТ;
- б – 4-ые сутки после ФДТ;
- в – через 1 мес после ФДТ;
- г – через 30 мес после ФДТ

Fig. 1. Endophotographs of a localized form of esophageal cancer at various times after PDT:

- а – before PDT;
- б – 4th day after PDT;
- в – 1 month after PDT;
- г – 30 months after PDT

признаков роста опухолевого очага было оценено с помощью биопсии места локализации бывшей опухоли и хромоэндоскопии с 1%-ым раствором Люголя.

Средняя продолжительность наблюдения у пациентов с поверхностной формой рака пищевода составила после лечения 28 мес. Прогрессирование в виде отдаленных метастазов и местного рецидива было зарегистрировано только у одного пациента, которому в связи с этим был установлен стент. Результат был достигнут у всех 7 (100%) пациентов. У 2 (28,5%) пациентов с остаточной опухолью после ЛТ и получения полного эффекта от ФДТ, сформировался рубцовый стеноз пищевода II-ой степени, который был успешно ликвидирован с помощью эндоскопического бужирования.

Во второй группе больных эффект был оценен как полное и частичное восстановление просвета

пищевода. Полным восстановлением просвета пищевода считали достижение его диаметра 1 см и более после реканализации (рис. 2). При этом в случае полной реканализации просвета пищевода эндоскоп диаметром 9–12 мм свободно достигал желудка. Полная реканализация просвета пищевода, при которой пациенты могут употреблять практически любую пищу, была отмечена нами у 3 (20%) больных. Эффект от лечения у этой категории больных был поддержан проведением многокурсовой ФДТ. Максимально одному пациенту в рамках исследования было проведено 6 курсов ФДТ. Средняя продолжительность жизни этой категории больных составила 28,2 мес.

Частичное восстановление просвета пищевода после ФДТ отмечено нами у 10 (66,7%) больных. Восстановление просвета пищевода считали частичным,

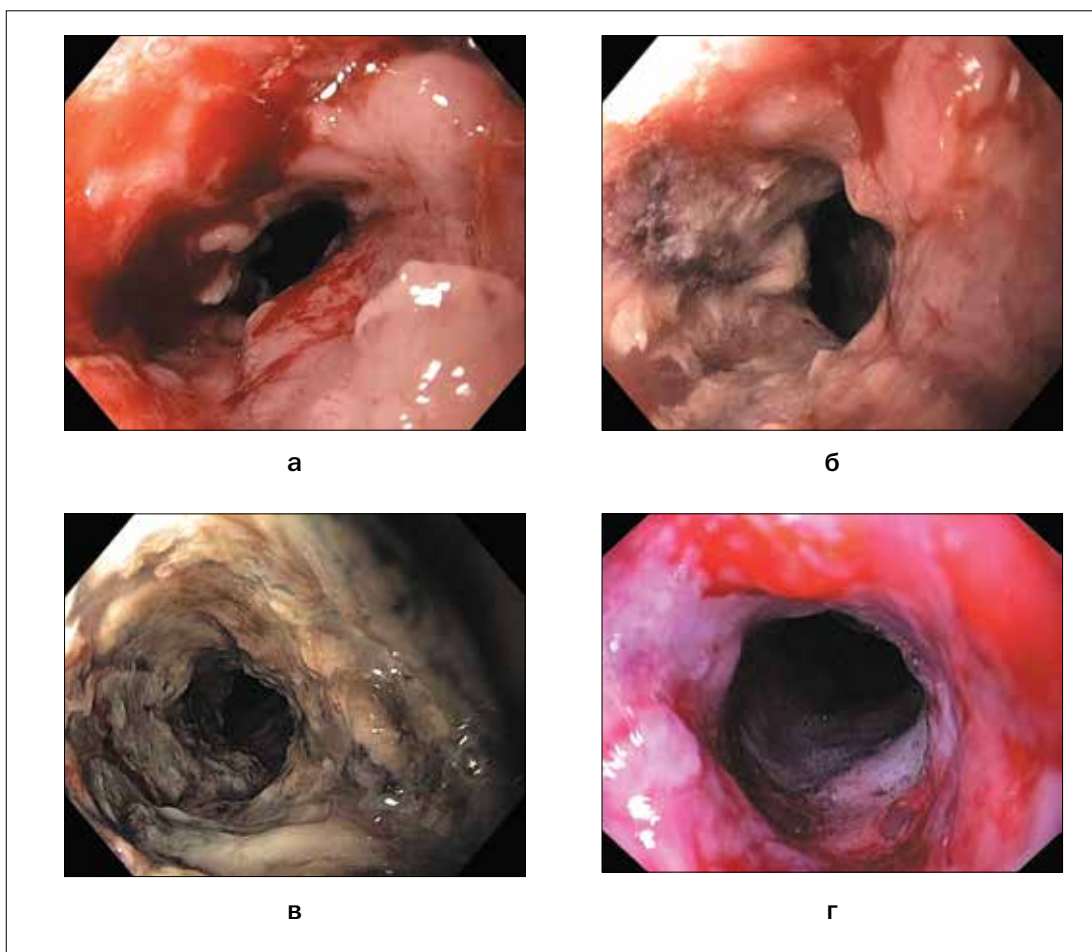


Рис. 2. Эндофотографии опухолевого стеноза пищевода в различные сроки после ФДТ:

- а – до проведения ФДТ;
- б – после ФДТ;
- в – 4-ые сутки после ФДТ;
- г – через 1 мес после ФДТ

Fig. 2. Endophotographs of tumor stenosis of the esophagus at various times after PDT:

- a – before PDT;
- б – after PDT;
- в – 4th day after PDT;
- г – 1 month after PDT

если в результате реканализации его диаметр не превысил 0,6–0,8 см. При этом эндоскоп удавалось проводить за область опухолевого стеноза только с усилием или после дополнительной процедуры бужирования. Пациенты после частичной реканализации могли употреблять кашцеобразную или жидкую пищу, что соответствовало дисфагии II-III степени. В эту группу вошли пациенты с локализацией опухоли в верхней трети пищевода, и те, кому ФДТ выполнялось с целью реканализации перед установкой стента. Продолжительность жизни этой категории больных составила в среднем 10,2 мес.

Процедура реканализации просвета пищевода была не эффективна у 2 (13,3%) пациентов второй группы: после выполнения ФДТ и последующей термодеструкции диаметр пищевода у них остался

прежним, эндоскоп не удалось провести дистальнее стеноза, характер питания больных не изменился. В эту группу вошли пациенты с опухолевым стенозом верхней трети пищевода с распространением на гортань.

Заключение

Таким образом, ФДТ является достойной альтернативой хирургической резекции пищевода или эндоскопической резекции слизистой (EMR, ESD) у пациентов с поверхностным раком пищевода при наличии у них тяжелых сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с распространенной формой рака пищевода при выраженной злокачественной дисфагии. Применение ФДТ позволило достичь полного эффекта у 7 (100%) пациентов в группе поверх-

ностного (Т1а-Т1b) рака пищевода, где ФДТ была единственным методом лечения или сочеталась с лучевой терапией, проведенной ранее. В группе пациентов со стенозирующим раком ФДТ была эффективна у 13 (86,7%) больных, у 3 (20%) из которых удалось добиться полного восстановления просвета пище-

вода и еще у 10 (66,7%) – частичного, что улучшило качество и продолжительность жизни у этой категории больных. Так же ФДТ является методом выбора при раке верхних отделов пищевода, так как стентирование пищевода в данной ситуации может вызвать нежелательные субъективные ощущения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королев М.П., Федотов Л.Е., Смирнов А.А., Оглоблин А.Л. Эндоскопическое стентирование стенозирующих заболеваний пищевода. Материалы 14-й Российской гастроэнтерологической недели. Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5. – С. 164–166.
2. Состояние онкологической помощи населению в 2017 году // под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 г. – 236 с.
3. Yoon H.Y., Cheon Y.K., Choi H.J., Shim C.S. Role of Photodynamic Therapy in the Palliation of Obstructing Esophageal Cancer // *Korean J Intern Med.* – 2012. – Vol. 27, No. 3. – P. 278–284. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.278
4. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 58–59.
5. Странадко Е.Ф., Мазурин В.С., Шабаров В.Л., Майоров Г.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия рака пищевода // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 46.
6. Hatogai K., Yano T., Kojima T., et al. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma // *Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 83. – P.1130–1139.
7. Tanaka T., Matono S., Nagano T., et al. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus // *Gastrointest Endosc.* – 2011. – Vol. 73(1). – P. 1–6. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.049
8. Lee H.H., Choi M.-G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32(1). – P. 1–10.
9. Muto M., Yano T. Photodynamic Therapy for Local Recurrence of Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy // *An To Kagaku Ryoho.* – 2016. – Vol. 43, No. 7. – P. 1053–1057.
10. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–10. doi: 10.3904/kjim.2016.200.
11. McCaughan J.S., Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1999. – Vol. 5. – P. 167–174.
12. Shaoshan H., Qi Z., Wu Y. The inhibiting effect of photodynamic therapy and novel recombinant human endostatin on the in vivo growth of U251 human glioma xenografts // *Тихоокеанский мед. журнал.* – 2013. – № 4. – С. 67–71.
13. Mangiavillano B., Pagano N., Arena M., et al. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases // *World J Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 16, No. 7(5). – P. 460–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460

REFERENCES

1. Korolev M.P., Fedotov L.E., Smirnov A.A., Ogloblin A.L. Endoscopic stenting of stenosing esophageal diseases. Materials of the 14th Russian Gastroenterological Week. Moscow, *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2008, no. 5, pp. 164–166. (in Russian)
2. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. *Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)* // - М., 2014-Р. 250.
3. Yoon H.Y., Cheon Y.K., Choi H.J., Shim C.S. Role of Photodynamic Therapy in the Palliation of Obstructing Esophageal Cancer, *Korean J Intern Med*, 2012, vol. 27, no. 3, pp. 278–284. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.278
4. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Karпова E.S. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка *in Photodynamic therapy and photodynamics* . 2014. № 1. С. 58–59. Moscow, pp. 63–69.
5. Stranadko E.F., Mazurin V.S., Shabarov V.L., majors G. A. Endoscopic photodynamic therapy of esophageal cancer // *Photodynamic therapy and photodiagnosis*. 2013. No. 3. P.46.
6. Hatogai K., Yano T., Kojima T., Onozawa M., Daiko H., Nomura S., Yoda Y., Doi T., Kaneko K., Ohtsu A. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma, *Gastrointest Endosc*, 2016, vol. 83, pp.1130–1139.
7. Tanaka T., Matono S., Nagano T., Murata K., Sueyoshi S., Yamana H., Shirouzu K., Fujita H. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus, *Gastrointest Endosc*, 2011, vol. 73(1), pp. 1–6. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.049
8. Lee H.H., Choi M.-G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? *Korean J Intern Med*, 2017, vol. 32(1), pp. 1–10.
9. Muto M., Yano T. Photodynamic Therapy for Local Recurrence of Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy, *An To Kagaku Ryoho*, 2016, vol. 43, no. 7, pp. 1053–1057.
10. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? *Korean J Intern Med*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 1–10. doi: 10.3904/kjim.2016.200.
11. McCaughan J.S., Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies, *Diagn. Ther. Endosc.*, 1999, vol. 5, pp. 167–174.
12. Shaoshan H., Qi Z., Wu Y. The inhibiting effect of photodynamic therapy and novel recombinant human endostatin on the in vivo growth of U251 human glioma xenografts, *Tihookeanskii med. zhurnal*, 2013, no. 4, pp. 67–71.
13. Mangiavillano B., Pagano N., Arena M., Miraglia S., Consolo P., labichino G., Virgilio C., Luigiano C. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases, *World J Gastrointest Endosc*, 2015, vol. 16, no. 7(5), pp. 460–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460