

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭРИТРОПЛАЗИИ КЕЙРА

А.Д. Каприн^{1,2}, В.И. Иванова-Радкевич², А.Н. Урлова¹, А.Т. Асратов¹, Ю.Ш. Гущина², L. Libo³, C. Xiaojun³, Е.В. Филоненко¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ, Москва, Россия

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

³Cancer Center, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

Резюме

Обзор посвящен анализу эффективности лечения эритроплазии Кейра методом фотодинамической терапии (ФДТ). Особое внимание уделено вопросам взаимосвязи эритроплазии Кейра с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Приведены данные исследований, подтверждающие корреляцию между развитием заболевания и инфицированием ВПЧ, отмечено, что в связи с небольшим количеством исследований сложно делать достоверные выводы о наличии и силе этой связи. Рассмотрены механизмы ФДТ, участвующие в реализации как противоопухолевого эффекта при лечении эритроплазии Кейра, так и противовирусного действия в отношении ВПЧ. Проанализированы данные 12 клинических исследований и наблюдений результатов ФДТ при эритроплазии Кейра, проведенных в последние годы. Установлено, что при лечении заболевания, как правило, используют местно один из двух фотосенсибилизаторов: 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) или ее метиловый эфир. Параметры лечения во всех исследованиях были близки: экспозиция мази продолжительностью от 3 до 5 ч с последующим облучением со световой дозой 37 - 105 Дж/см². Количество курсов ФДТ в разных исследованиях составляло от 1 до 19. Эффективность лечения широко варьировала в разных исследованиях и клинических наблюдениях. Большинство исследований демонстрировало высокую эффективность ФДТ с полной регрессией образования в 36 - 83% наблюдений и продолжительностью безрецидивного периода до 51 мес. Имелись и отдельные клинические наблюдения, в которых ФДТ оказалась неэффективна. Возможно, описанные результаты были связаны с неправильно подобранными режимами ФДТ или большой площадью поражения. Большинство авторов отмечают хороший косметический эффект ФДТ и полное отсутствие рубцов после проведенного лечения. Таким образом, ФДТ является эффективным и перспективным методом лечения эритроплазии Кейра, однако, требующим тщательной отработки режимов применения и более глубокого изучения противоопухолевого и противовирусного компонентов механизма действия.

Ключевые слова: 5-аминолевулиновая кислота, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, фотодинамическая терапия, эритроплазия Кейра

Для цитирования: А.Д. Каприн, В.И. Иванова-Радкевич, А.Н. Урлова, А.Т. Асратов, Ю.Ш. Гущина, L. Libo, C. Xiaojun, Е.В. Филоненко. Возможности фотодинамической терапии при эритроплазии Кейра // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 34–41. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9-1–34–41

Контакты: Иванова-Радкевич В.И., e-mail: ivanova-radkevich-vi@rudn.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OPPORTUNITIES FOR THE TREATMENT OF ERYTHROPLASIA OF QUEYRAT

Kaprin A.D.^{1,2}, Ivanova-Radkevich V.I.², Urlova A.N.¹, Asratov A.T.¹, Gushchina Yu.Sh.², Libo L.³, Xiaojun C.³, Filonenko E.V.¹

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

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

³Cancer Center, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

Abstract

The review is dedicated to the analysis of the effectiveness of the treatment of erythroplasia of Queyrat (EQ) using photodynamic therapy (PDT). Particular attention is paid to the relationship between EQ and human papillomavirus (HPV) infection. The data of various researchers are presented, confirming the correlation between the development of the EQ and the HPV infection, however, it is noted that due to the small number of studies it is difficult to draw reliable conclusions on the presence and strength of this connection. The mechanisms of PDT

involved in the implementation of both the antitumor effect in the treatment of EQ and the antiviral effect against HPV are considered. The data of 12 clinical studies and observations of the results of PDT of the EQ conducted in recent years are analyzed. An analysis of literature data showed that in the treatment of EQ, one of the two photosensitizers is usually used locally: 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methyl ester. The treatment parameters in all the analyzed studies were similar: exposure to the ointment for 3–5 hours followed by irradiation with a light dose of 37–105 J/cm². The number of PDT courses in different studies varied from 1 to 19. The effectiveness of treatment varied widely in different studies and clinical observations. Most studies have demonstrated high efficacy of PDT with complete regression in 36–83% (100% in one study) and a relapse-free follow-up period of up to 51 months. However, there were also individual clinical observations of patients in whom the treatment with the method of PDT was ineffective. It is possible that the described results were associated with improperly selected regimes of PDT or a large lesion area. Most authors especially note a very good cosmetic effect and a complete absence of scars after the treatment. Thus, PDT is an effective and promising method for the treatment of EQ that requires, however, a more thorough development of the application regimen and a deeper study of the antitumor and antiviral components of the mechanism of action.

Keywords: 5-aminolevulinic acid, aminolaevulinic acid methyl ester, photodynamic therapy, erythroplasia of Queyrat.

For citations: Kaprin A.D., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N., Asratov A.T., Gushchina Yu., Sh., Libo L., Xiaojun C., Filonenko E.V. Photodynamic therapy opportunities for the treatment of erythroplasia of Queyrat, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 34–41. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-34-41

Contacts: Ivanova-Radkevich V.I., e-mail: ivanova-radkevich-vi@rudn.ru

Введение

Рак полового члена (РПЧ) является относительно редкой патологией. В западных странах заболевание встречается редко, с частотой менее 1 случая на 100 000 мужчин [1]. В США доля РПЧ составляет от 0,3% до 0,6% от всех случаев рака у мужчин и 2% в структуре злокачественных новообразований мужских половых органов [2]. РПЧ подразделяют на поверхностные формы (эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна), которые исходят из плоского эпителия, ограничены им и не проникают в подлежащую дерму, и инвазивные опухоли (все категории Т). Инвазивные формы представлены плоскоклеточным раком, составляющим более 95% всех случаев РПЧ [2].

Эритроплазия Кейра, как отдельный клинический процесс, впервые была описана L. Queyrat в 1911 г. В 1912 г. J.T. Bowen описал два случая предопухолевого дерматоза, позже получившего название болезнь Боуэна. Оба термина длительное время использовались в дерматологии и урологии взаимозаменяемо, в настоящее время это клинически различные заболевания [3].

Эритроплазия Кейра – carcinoma in situ (CIS) полового члена, характеризующаяся появлением на головке или внутреннем листке крайней плоти медленно растущей блестящей ярко-красной бляшки с четкими границами, которая в основном встречается у пожилых мужчин. От 10% до 33% случаев CIS полового члена прогрессирует до инвазивного плоскоклеточного рака [4].

Связь эритроплазии Кейра с ВПЧ

Многие исследования указывают на тесную корреляцию CIS полового члена с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). По данным лите-

ратуры распространенность ВПЧ при РПЧ варьирует от 15% до 71% в зависимости от типа опухоли и чувствительности метода выявления вируса. С ВПЧ ассоциированы от 80 до 100% случаев базалоидного и бородавчатого РПЧ, от 33 до 35% кератинизирующих и веррукозных форм заболевания [5, 6].

Основным предметом для дискуссии является взаимосвязь инфицирования ВПЧ с риском прогрессирования эритроплазии Кейра в плоскоклеточный рак и риском рецидива заболевания после противоопухолевого лечения при сохранении инфицирования ВПЧ. Немногочисленные исследования не позволяют делать достоверные выводы о наличии и силе этой связи. Вместе с тем ассоциация первичной эритроплазии Кейра с инфицированием ВПЧ подтверждена во многих исследованиях [6, 7].

U. Wieland и соавт. [8], изучая корреляцию между эритроплазией Кейра и другими формами РПЧ и инфицированием ВПЧ, получили результаты, однозначно подтверждающие такую связь. Авторы обнаружили ДНК ВПЧ у всех пациентов с эритроплазией Кейра и ни у одного пациента контрольной группы с воспалительными поражениями полового члена. ВПЧ 8 типа был обнаружен во всех образцах тканей пациентов с эритроплазией Кейра, 16 типа – в 88% образцов. У половины обследованных лиц был выявлен генитальный ВПЧ 39 и/или 51 типа, отличающиеся высоким канцерогенным риском. Следует отметить, что все последовательности нуклеотидов ДНК ВПЧ 8 типа, обнаруженные при эритроплазии Кейра, проявляли некоторый полиморфизм между собой и отличались по специфичности последовательности нуклеотидов от эталонной последовательности 8 типа ВПЧ. Определение у больных эритроплазией Кейра

вирусной нагрузки методом ПЦР показало, что уровень ВПЧ 16 типа в биоптатах из патологического очага был на 1–5 порядков выше уровня ВПЧ 8 типа. При болезни Боуэна ВПЧ 8 типа в биопсийном материале обнаружен не был.

В исследовании J.V. Wang и соавт. также были получены результаты, подтверждающие связь между инфицированием ВПЧ и CIS полового члена [9]. Авторы обнаружили ДНК ВПЧ 16 типа в 56,9% случаях плоскоклеточного рака наружных половых органов *in situ*. Анализ на ДНК 16 типа ВПЧ был положительным в 33,3% случаев эритроплазии Кейра.

Методы лечения эритроплазии Кейра

Долгое время ведущим методом лечения заболевания был хирургический. Преимущественно выполняли пенэктомию, которая является калечащей операцией и сильным психо-травмирующим фактором для пациентов, в ряде случаев приводящим к депрессии. Учитывая это, стали изучаться варианты органосохраняющего лечения, позволяющие улучшить функциональные результаты без снижения уровня выживаемости больных. Местное применение 5-фторурацила самостоятельно или в комбинации с другими методами может быть эффективно для неинвазивных поражений неволосистых участков кожи [10], поскольку описаны клинические наблюдения вторичного прогрессирования опухолевого процесса из волосяных фолликулов после лечения [11]. Эффективные методы лечения также включают местное простое иссечение, обрезание для поражений, ограниченных крайней плотью, и микрографическую хирургию Мооса [2, 12, 13]. Для лечения эритроплазии Кейра также используют лазерную хирургию с диоксидом углерода или Nd: YAG [14, 15], криотерапию [16], радиотерапию [17]. В последнее время успешно применяют 5% крем имиквимода [18, 19].

Эритроплазия Кейра характеризуется высокими показателями рецидивирования после использования всех описанных методов терапии, что может быть связано с участием в патогенезе заболевания ВПЧ [3]. Таким образом, воздействие на ВПЧ является одной из задач терапии. В настоящее время не существует оптимального варианта лечения ВПЧ-ассоциированной CIS полового члена, при котором возможно эффективно бороться как с основным заболеванием, так и с инфицированием ВПЧ. Особенности патогенеза заболевания свидетельствуют о целесообразности разработки метода лечения, обладающего одновременно противоопухолевым и противовирусным действием, в связи с чем особый интерес в лечении эритроплазии Кейра представляет фотодинамическая терапия (ФДТ).

Механизм противовирусного эффекта ФДТ

Противовирусный фотодинамический эффект не зависит от специфического взаимодействия с ре-

цепторами. Эта «неспецифичность» фотодинамического повреждения является одним из его преимуществ. Учитывая генетическую гибкость вирусов (как и бактерий), этот нецелевой механизм действия в меньшей степени может инициировать развитие резистентности у вирусов [20]. Поскольку фотодинамическое воздействие носит, как правило, местный характер, клиническое применение фотодинамической инактивации ограничено главным образом локализованными вирусными поражениями, например, очагами поражения герпеса, бородавками [21]. В последние годы были выявлены системные эффекты фотодинамического лечения, запускающие иммунные ответы организма [22–25]. Это делает еще более перспективным применение ФДТ в качестве метода противовирусного лечения.

Терапевтический эффект ФДТ в отношении вирусов реализуется за счет образования активных форм кислорода (в большей степени синглетного кислорода) при активации фотосенсибилизатора под воздействием света определенной длины волны.

В реализации фотодинамического эффекта чрезвычайно важна локализация фотосенсибилизатора вблизи чувствительных молекулярных мишеней. Это связано с коротким временем жизни образующегося в биологической среде синглетного кислорода, исчисляющимся микросекундами [26]. Конкретное время инактивации зависит от локализации фотосенсибилизатора, например, $0,4 \pm 0,2$ мкс вблизи мембран в живых клетках [27] или $1,2 \pm 0,3$ мкс в кровеносных сосудах [28]. Были зафиксированы и более длительные периоды существования синглетного кислорода [29]. Расстояние внутриклеточной диффузии синглетного кислорода мало по отношению к диаметру клетки. Это означает, что эффект синглетного кислорода, генерируемого внутри клетки, пространственно ограничен его непосредственным окружением. Тем не менее, генерируемый вблизи клеточной мембраны синглетный кислород может быть в состоянии преодолеть мембрану.

Размер вирусов обычно колеблется от 0,02 до 0,3 мкм, хотя известны очень крупные вирусы размером до 1 мкм. Вирусы содержат один тип нуклеиновой кислоты: ДНК или РНК, которая связана с белковой оболочкой, называемой капсидом. У сложно устроенных вирусов капсид окружен липопротеиновой оболочкой, являющейся производной структурой от мембран вирус-инфицированной клетки. С учетом базовой структуры вирусов существует три основных молекулярных мишени для генерируемых в процессе фотодинамической реакции активных форм кислорода (АФК): нуклеиновые кислоты, вирусные белки и, если они присутствуют, вирусные липиды (рис.) [22, 30, 31]. Последние представляют собой дополнительную мишень для АФК, и, следовательно, такие вирусы с липидной и/или белковой оболочкой, как правило, являются более чувствительны-

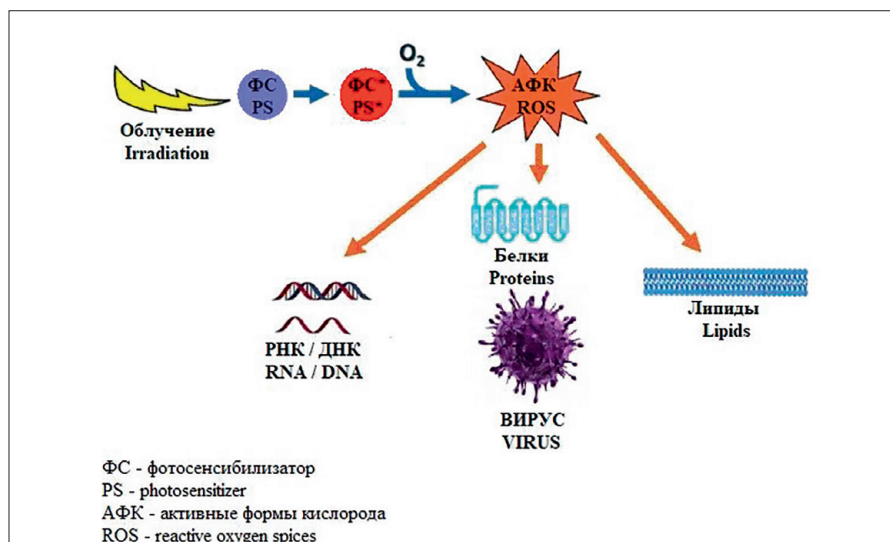


Рис. Мишени фотодинамической инактивации вирусов: нуклеиновые кислоты, белки, липиды
Fig. Targets of photodynamic inactivation of viruses: nucleic acids, proteins, lipids

ми к фотодинамическому воздействию [22].

Обзор результатов клинических исследований ФДТ эритроплазии Кейра

При проведении ФДТ у пациентов с эритроплазией Кейра в качестве фотосенсибилизатора как правило применяют 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) или метиловый эфир 5-АЛК [32]. И 5-АЛК, и ее метиловый эфир используют местно, в виде мази, которую наносят на пораженный участок слоем в 1–3 мм. Время экспозиции мази в разных исследованиях составляло от 3 до 5 ч. Практически все исследователи отмечали выраженные болевые ощущения у пациентов при проведении облучения, среди других побочных реакций преобладали сообщения о дизурии, отеках облучаемых тканей и возникновении эритемы.

Эффективность ФДТ эритроплазии Кейра широко варьирует в разных исследованиях и клинических наблюдениях.

Группой исследователей из Швеции опубликованы результаты длительного наблюдения за 2 пациентами с эритроплазией Кейра после проведения ФДТ с местным применением 20% мази 5-АЛК [33]. Одному пациенту было проведено 3 курса ФДТ, второму – 8 курсов. Световая доза каждого сеанса облучения составила 40–65 Дж/см², плотность мощности – 40–65 мВт/см². Непосредственный результат лечения у обоих пациентов оценен как полная регрессия. Сроки наблюдения за пациентами после завершения лечения составили 35 и 40 мес. За это время рецидива заболевания зарегистрировано не было.

В МНИОИ им. П. А. Герцена было проведено успешное клиническое наблюдение за пациентом с эритроплазией Кейра после проведения одного курса ФДТ

[34]. Облучение проводили однократно после 5-часовой экспозиции мази с 5-АЛК. Световая доза составила 150 Дж/см². Пациент находился под динамическим наблюдением 1,5 года, без рецидива.

В литературе имеются сообщения о не столь успешных результатах лечения эритроплазии Кейра методом ФДТ с 5-АЛК. Исследователи из Университетской больницы Уэльса и Королевской больницы Гвента (Великобритания) сообщают о клиническом наблюдении за пациентом с эритроплазией Кейра после 3 курсов ФДТ с использованием 20% мази 5-АЛК. Время экспозиции мази составило 4 ч, световая доза облучения – 105 Дж/см² [35]. Интервалы между курсами составили 1 мес. После третьего курса ФДТ полученный результат оценен как регрессия опухоли. Однако исследователи отметили возникновение эритемы, сохранившейся в месте проведения облучения. Через 4 мес после завершения ФДТ на фоне приема 5-фторурацила на том же месте диагностировано появление новообразования, при гистологическом исследовании обнаружен очаг плоскоклеточного рака.

В начале 2020 г. Q.N. Jia и соавт. сообщили о клиническом наблюдении за пациентом с эритроплазией Кейра, которому были проведены 2 курса ФДТ с 20% мазью 5-АЛК. Время экспозиции мази – составило 4 ч, световая доза облучения – 37 Дж/см², время облучения – 20 мин [36]. Интервал времени между курсами был равен 2 нед. При следующем посещении у пациента на ранее обработанном участке полового члена обнаружен узелок, при гистологическом исследовании поставлен диагноз плоскоклеточного рака.

В литературе присутствует достаточное количество сообщений и о лечении эритроплазии Кейра методом ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК.

В 2005 г. исследователями M.R. Lee и W. Ryman [37] представлено описание клинического случая успешного применения ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК. Облучение светом проводили после 3-часовой экспозиции крема с метиловым эфиром 5-АЛК. Толщина нанесенного слоя крема соответствовала 1 мм, 1 г крема содержал 160 мг активного вещества. Длина волны излучения соответствовала 630 нм, световая доза – 37 Дж/см², плотность мощности – 70–100 мВт/см². Продолжительность наблюдения составила 18 нед, в течение которых рецидива заболевания выявлено не было. Дальнейшее наблюдение было прекращено по причине смерти пациента, не связанной с основным заболеванием.

P.G. Calzavara-Pinton и соавт. представили результаты масштабного ретроспективного исследования эффективности применения метилового эфира 5-АЛК у 145 пациентов с опухолевыми, предопухолевыми и инфекционными заболеваниями, получавших лечение в 20 дерматологических отделениях и клиниках Италии [38]. В том числе в исследовании были оценены результаты ФДТ у 8 пациентов с эритроплазией Кейра. Облучение проводили после 3–4-часовой экспозиции крема с метиловым эфиром 5-АЛК (160 мг активного вещества в 1 г крема, толщина нанесенного слоя 1 мм). Длина волны излучения равнялась 630 нм, световая доза – 37 Дж/см². Результат лечения у 5 из 8 пациентов был оценен как полная регрессия. При последующем наблюдении у 2 из этих 5 больных был зарегистрирован рецидив заболевания.

Группой исследователей из Италии представлены результаты ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК эритроплазии Кейра у 23 пациентов [39]. Лечение включало 2 курса ФДТ с интервалом в 1–2 нед. На пораженную область наносили крем метилового эфира 5-АЛК (160 мг активного вещества в 1 г крема, толщина слоя 1 мм). Время экспозиции составляло 3 ч, после чего проводили облучение красным светом. Световая доза составляла 37 Дж/см². У 19 пациентов была получена полная регрессия с продолжительностью наблюдения без рецидива от 8 до 30 мес (в среднем 18 мес). В 3 наблюдениях в течение 3 мес после ФДТ был зарегистрирован рецидив заболевания, у 1 пациента в месте проведения облучения выявлен фиброз. Косметический результат у большинства пациентов оценен как превосходный, у 4 отмечена гиперпигментация в месте проведения ФДТ.

Skroza N. и соавт. сообщают о случае успешного лечения методом ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК пациента с длительным течением эритроплазии Кейра [40]. Полный клинический ответ, подтвержденный послеоперационной биопсией, был достигнут после 5 еженедельных курсов лечения. В процессе терапии зарегистрированы умеренный отек, эритема и болевые ощущения в течение 5–7 дней по-

сле каждого курса ФДТ, проблем с мочеиспусканием не отмечено.

Китайскими исследователями описан опыт ФДТ с 5-АЛК 7 пациентов с эритроплазией Кейра [41]. Время экспозиции мази составляло от 3 до 5 ч, световая доза – 80–100 Дж/см², плотность мощности – 60 мВт/см². Пациентам проводили от 2 до 7 курсов ФДТ с интервалом в 2 нед. У 6 из 7 пациентов была получена регрессия патологического процесса, при этом авторы особенно отмечают хороший косметический эффект и полное отсутствие рубцов. В 1 случае не удалось достичь полной регрессии в связи с исходно значительной площадью поражения, которое распространилось на 90% поверхности полового члена.

L. Feldmeyer и соавт. сообщают о результатах долгосрочного наблюдения за 11 пациентами с эритроплазией Кейра, пролеченными методом ФДТ в Университетской клинике Цюриха [42]. В качестве фотосенсибилизатора применяли метиловый эфир 5-АЛК в виде 16% мази со временем экспозиции 3 ч. Световая доза на каждом курсе ФДТ у всех пациентов составила 75 Дж/см². В результате лечения у 3 из 11 пациентов была получена полная регрессия опухоли, сохранявшаяся в течение всего срока наблюдения, составившего 1,5, 24 и 51 мес после заключительного курса ФДТ. Количество курсов было равно 19, 7 и 11 соответственно, интервал между курсами составлял от 1 до 48 нед.

У 4 пациентов после проведения от 5 до 16 курсов ФДТ непосредственный эффект лечения был оценен как частичная регрессия, которая сохранялась в течение от 2 до 45 мес с периодом наблюдения от 4 до 45 мес. В дальнейшем у 2 из этих пациентов через 20 и 45 мес наблюдения без дальнейшей терапии была зарегистрирована полная регрессия образований. У 4 из 11 больных зарегистрировано прогрессирование заболевания после 2–4 курсов ФДТ.

J.Y. Park и соавт. приводят результаты клинического наблюдения за пациентом с эритроплазией Кейра после 10 курсов ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК [43]. Время экспозиции мази составило 3 ч, световая доза – 37 Дж/см², плотность мощности – 70–100 мВт/см². Результат лечения оценен как частичная регрессия. В связи с этим продолжено лечение с использованием 5% крема имиквимода. Через 4 мес диагностирован продолженный рост новообразования, при гистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак.

Коллектив российских авторов сообщает об опыте успешного применения ФДТ с местным применением метилового эфира 5-АЛК [44]. Пациенту было проведено 2 курса ФДТ с интервалом в 1 нед. Время экспозиции мази составило 3 ч, световая доза – 37 Дж/см². Результат лечения через 3 мес после проведения второго курса ФДТ оценен как полная регрессия.

Заключение

Таким образом, в литературе имеются описания значительного количества случаев успешного применения ФДТ с 5-АЛК и ее метиловым эфиром при эритроплазии Кейра. Вместе с тем фундаментальные ис-

следования механизмов противовирусного действия в отношении ВПЧ и фоточитотоксического действия, а также оценка вклада этих двух механизмов в общий терапевтический эффект при лечении данной патологии методом ФДТ не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnholtz-Sloan J.S., Maldonado J.L., Powsang J., Giuliano A.R. Incidence trends in primary malignant penile cancer//*Urol Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 361–7.
2. Micali G., Nasca M.R., Innocenzi D., Schwartz R.A. Penile cancer//*Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54 (3). – P. 369–94.
3. Del Losada J.P., Ferré A., et al. Erythroplasia of Queyrat with Urethral Involvement: Treatment with Carbon Dioxide Laser Vaporization//*Dermatologic Surgery.* – 2005. – Vol. 31 (11). – P. 1454–1457. doi:10.2310/6350.2005.31217
4. Horenblas S., Von Krogh G., Cubilla A.L., et al. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions//*Scand J Urol Nephrol.* – 2000. – Suppl. 205. – P. 187–188.
5. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts//*Med Microbiol Immunol.* – 2004. – Vol. 193. – P. 35–44.
6. Liu Y., Wang J., Wang X., Fang K. Detecting HPV DNA in tissue of epidermal neoplasms//*Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao.* – 1997. – Vol. 19 (1). – P. 64–6.
7. Fismen S., Grimstad Ø. Two cases of erythroplasia of Queyrat with persistent post-treatment inflammation after histological remission of epithelial dysplasia//*Eur J Dermatol.* – 2015. – Vol. 25 (4). – P. 348–9. doi:10.1684/ejd.2015.2568
8. Wieland U., Jurk S., Weissenborn S., et al. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ//*J Invest Dermatol.* – 2000. – Vol. 115 (3). – P. 396–401.
9. Wang J.B., Man X.H., Liu Y.H., Fang K. Detecting HPV DNA in tissues of external genital squamous cell carcinoma in situ by PCR-RFLP technique//*Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2003. – Vol. 25 (6). – P. 667–70.
10. Goette D.K., Carson T.E. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil//*Cancer.* – 1976. – Vol. 38. – P. 1498–1502.
11. Schellhammer P.F., Jordan G.H., Robey E.L. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum//*Urol Clin North Am.* – 1992. – Vol. 19. – P. 131–142.
12. Mikhail G.R. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology, and management//*J Dermatol Surg Oncol.* – 1980. – Vol. 6. – P. 1027–1035.
13. Mohs F.E., Snow S.N., Larson P.O. Mohs micrographic surgery for penile tumors//*Urol Clin North Am.* – 1992. – Vol. 19. – P. 291–304.
14. Van Bezooijen B.P., Horenblas S., Meinhardt W., Newling D.W. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis//*J Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1670–1671.
15. Yamaguchi Y., Hata H., Imafuku K., et al. A case of erythroplasia of Queyrat successfully treated with combination carbon dioxide laser vaporization and surgery//*J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (3). – P. 497–8. doi: 10.1111/jdv.12888
16. Sonnex T.S., Ralfs I.G., Plaza de Lanza M., Dawber R.P. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery//*Br J Dermatol.* – 1982. – Vol. 106. – P. 581–584.
17. Blank A.A., Schnyder U.W. Soft X-ray therapy in Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat//*Dermatologica.* – 1985. – Vol. 171. – P. 89–94.
18. Schmitz L., Bierhoff E., Dirschka T. Optical coherence tomography imaging of erythroplasia of Queyrat and treatment with im-

REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan J.S., Maldonado J.L., Powsang J., Giuliano A.R. Incidence trends in primary malignant penile cancer, *Urol Oncol*, 2007, vol. 25, pp. 361–7.
2. Micali G., Nasca M.R., Innocenzi D., Schwartz R.A. Penile cancer, *J Am Acad Dermatol*, 2006, vol. 54 (3), pp. 369–94.
3. DelLosada J.P., Ferré A., Román B.S., Vieira V., Fonseca E. Erythroplasia of Queyrat with Urethral Involvement: Treatment with Carbon Dioxide Laser Vaporization, *Dermatologic Surgery*, 2005, vol. 31 (11), pp. 1454–1457. doi:10.2310/6350.2005.31217
4. Horenblas S., Von Krogh G., Cubilla A.L., Dillner J., Meijer C.J., Hedlund P.O. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions, *Scand J Urol Nephrol*, 2000, suppl. 205, pp. 187–188.
5. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts, *Med Microbiol Immunol*, 2004, vol. 193, pp. 35–44.
6. Liu Y., Wang J., Wang X., Fang K. Detecting HPV DNA in tissue of epidermal neoplasms, *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao*, 1997, vol. 19 (1), pp. 64–6. [in Chinese]
7. Fismen S., Grimstad Ø. Two cases of erythroplasia of Queyrat with persistent post-treatment inflammation after histological remission of epithelial dysplasia, *Eur J Dermatol*, 2015, vol. 25 (4), pp. 348–9. doi:10.1684/ejd.2015.2568
8. Wieland U., Jurk S., Weissenborn S., Krieg T., Pfister H., Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ, *J Invest Dermatol*, 2000, vol. 115 (3), pp. 396–401.
9. Wang J.B., Man X.H., Liu Y.H., Fang K. Detecting HPV DNA in tissues of external genital squamous cell carcinoma in situ by PCR-RFLP technique, *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2003, vol. 25 (6), pp. 667–70. [in Chinese]
10. Goette D.K., Carson T.E. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil, *Cancer*, 1976, vol. 38, pp. 1498–1502.
11. Schellhammer P.F., Jordan G.H., Robey E.L. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum, *Urol Clin North Am*, 1992, vol. 19, pp. 131–142.
12. Mikhail G.R. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology, and management, *J Dermatol Surg Oncol*, 1980, vol. 6, pp. 1027–1035.
13. Mohs F.E., Snow S.N., Larson P.O. Mohs micrographic surgery for penile tumors, *Urol Clin North Am*, 1992, vol. 19, pp. 291–304.
14. Van Bezooijen B.P., Horenblas S., Meinhardt W., Newling D.W. Laser therapy for carcinoma in situ of the, *J Urol*, 2001, vol. 166, pp. 1670–1671.
15. Yamaguchi Y., Hata H., Imafuku K., Kitamura S., Shimizu H. A case of erythroplasia of Queyrat successfully treated with combination carbon dioxide laser vaporization and surgery, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, vol. 30 (3), pp. 497–8. doi: 10.1111/jdv.12888
16. Sonnex T.S., Ralfs I.G., Plaza de Lanza M., Dawber R.P. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery, *Br J Dermatol*, 1982, vol. 106, pp. 581–584.
17. Blank A.A., Schnyder U.W. Soft X-ray therapy in Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat, *Dermatologica*, 1985, vol. 171, pp. 89–94.

- iquimod 5% cream: a case report//*Dermatology*. – 2014. – Vol. 228 (1). – P. 24–6. doi: 10.1159/000354652
19. Deen K., Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update//*Australas J Dermatol*. – 2017. – Vol. 58 (2). – P. 86–92. doi: 10.1111/ajd.12466
 20. Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1518–1526.
 21. Wiehe A., O'Brien J.M., Senge M.O. Trends and targets in antiviral phototherapy//*Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2019. doi:10.1039/c9pp00211a
 22. Shishkova N., Kuznetsova O., Berezov T. Photodynamic Therapy for Gynecological Diseases and Breast Cancer//*Cancer Biol Med*. – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 9–17. doi: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.002
 23. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1765–1780.
 24. Kwitniewski M., Juzeniene A., Glosnicka R., Moan J. Immunotherapy: a way to improve the therapeutic outcome of photodynamic therapy?//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1011–1017.
 25. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity//*Nat. Rev. Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 535–545.
 26. Ogilby P.R. Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun//*Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – P. 3181–3209.
 27. Kanofsky J.R. Measurement of Singlet-Oxygen In Vivo: Progress and Pitfalls//*Photochem. Photobiol.* – 2011. – Vol. 87. – P. 14–17.
 28. Jarvi M.T., Niedre M.J., Patterson M.S., Wilson B.C. The Influence of Oxygen Depletion and Photosensitizer Triplet-state Dynamics During Photodynamic Therapy on Accurate Singlet Oxygen Luminescence Monitoring and Analysis of Treatment Dose Response//*Photochem. Photobiol.* – 2011. – Vol. 87. – P. 223–234.
 29. Via L.D., Magno S.M. Photochemotherapy in the Treatment of Cancer//*Curr. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 8. – P. 1405–1418.
 30. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Mielcarek J., et al. Photosensitizers Mediated Photodynamic Inactivation Against Virus Particles//*Mini-Rev. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15. – P. 503–521.
 31. Wainwright M. Photoinactivation of viruses//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2004. – Vol. 3. – P. 406–411.
 32. Maranda E.L., Nguyen A.H., Lim V.M., et al. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review//*Lasers in Medical Science*. – 2016. – Vol. 31 (9). – P. 1971–1976. doi:10.1007/s10103-016-2005-9
 33. Paoli J., Bratel A., Löwhagen G., et al. Penile Intraepithelial Neoplasia: Results of Photodynamic Therapy//*Acta Dermato-Venereologica*. – 2006. – Vol. 86 (5). – P. 418–421. doi:10.2340/00015555-0130
 34. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Урлова А.Н. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра//*Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 28–30.
 35. Varma S., Holt P.J.A., Anstey A.V. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy: a cautionary tale//*British Journal of Dermatology*. – 2000. – Vol. 142 (4). – P. 825–826. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03441.x
 36. Jia Q.N., Nguyen G.H., Fang K., et al. Development of squamous cell carcinoma from erythroplasia of Queyrat following photodynamic therapy//*Eur J Dermatol*. – 2018. – Vol. 28 (3). – P. 405–406. doi: 10.1684/ejd.2018.3272
 37. Lee M.R., Ryman W. Erythroplasia of Queyrat treated with topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy//*Australasian Journal of Dermatology*. – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 196–198. doi:10.1111/j.1440-0960.2005.00179.x
 38. Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R., The Italian Group for Photodynamic Therapy. A retrospective analysis of real-life
 18. Schmitz L., Bierhoff E., Dirschka T. Optical coherence tomography imaging of erythroplasia of Queyrat and treatment with imiquimod 5% cream: a case report, *Dermatology*, 2014, vol. 228 (1), pp. 24–6. doi: 10.1159/000354652
 19. Deen K., Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update, *Australas J Dermatol*, 2017, vol. 58 (2), pp. 86–92. doi: 10.1111/ajd.12466
 20. Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, vol. 14, pp. 1518–1526.
 21. Wiehe A., O'Brien J.M., Senge M.O. Trends and targets in antiviral phototherapy, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2019. doi:10.1039/c9pp00211a
 22. Shishkova N., Kuznetsova O., Berezov T. Photodynamic Therapy for Gynecological Diseases and Breast Cancer, *Cancer Biol Med*, 2012, vol. 9 (1), pp. 9–17. doi: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.002
 23. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, vol. 14, pp. 1765–1780.
 24. Kwitniewski M., Juzeniene A., Glosnicka R., Moan J. Immunotherapy: a way to improve the therapeutic outcome of photodynamic therapy?, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2008, vol. 8, pp. 1011–1017.
 25. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity, *Nat. Rev. Cancer*, 2006, vol. 6, pp. 535–545.
 26. Ogilby P.R. Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, vol. 39, pp. 3181–3209.
 27. Kanofsky J.R. Measurement of Singlet-Oxygen In Vivo: Progress and Pitfalls, *Photochem. Photobiol.*, 2011, vol. 87, pp. 14–17.
 28. Jarvi M.T., Niedre M.J., Patterson M.S., Wilson B.C. The Influence of Oxygen Depletion and Photosensitizer Triplet-state Dynamics During Photodynamic Therapy on Accurate Singlet Oxygen Luminescence Monitoring and Analysis of Treatment Dose Response, *Photochem. Photobiol.*, 2011, vol. 87, pp. 223–234.
 29. Via L.D., Magno S.M. Photochemotherapy in the Treatment of Cancer, *Curr. Med. Chem.*, 2001, vol. 8, pp. 1405–1418.
 30. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Mielcarek J., Goslinski T., Balzarini J. Photosensitizers Mediated Photodynamic Inactivation Against Virus Particles, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2015, vol. 15, pp. 503–521.
 31. Wainwright M. Photoinactivation of viruses, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2004, vol. 3, pp. 406–411.
 32. Maranda E.L., Nguyen A.H., Lim V.M., Shah V.V., Jimenez J.J. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review, *Lasers in Medical Science*, 2016, vol. 31 (9), pp. 1971–1976. doi:10.1007/s10103-016-2005-9
 33. Paoli J., Bratel A., Löwhagen G., Stenquist B., Forslund O., Wennberg A. Penile Intraepithelial Neoplasia: Results of Photodynamic Therapy, *Acta Dermato-Venereologica*, 2006, vol. 86 (5), pp. 418–421. doi:10.2340/00015555-0130
 34. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.YA., Urlova A.N. Clinical observation of successful photodynamic therapy of a patient with erythroplasia of Queyrat. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 28–30. (in Russian)
 35. Varma S., Holt P.J.A., Anstey A.V. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy: a cautionary tale, *British Journal of Dermatology*, 2000, vol. 142 (4), pp. 825–826. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03441.x
 36. Jia Q.N., Nguyen G.H., Fang K., Jin H.Z., Zeng Y.P. Development of squamous cell carcinoma from erythroplasia of Queyrat following photodynamic therapy, *Eur J Dermatol*, 2018, vol. 28 (3), pp. 405–406. doi: 10.1684/ejd.2018.3272
 37. Lee M.R., Ryman W. Erythroplasia of Queyrat treated with topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy, *Australasian Journal of Dermatology*, 2005, vol. 46 (3), pp. 196–198. doi:10.1111/j.1440-0960.2005.00179.x
 38. Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R., The Italian Group for Photodynamic Therapy. A retrospective analysis of real-life

- practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: Oncologic and infectious indications//*Photochemical & Photobiological Sciences*. –2013.– Vol. 12 (1).– P. 158–65. doi:10.1039/c2pp25125f
39. Fai D., Romano I., Cassano N., Vena G.A. Methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients//*Journal of Dermatological Treatment*. – 2013.– Vol. 23 (5).– P. 330–332. doi:10.3109/09546634.2011.577405
40. Skroza N., La Viola G., Pampena R., et al. Erythroplasia of Queyrat treated with methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy (MAL-PDT): case report and review of the literature//*G Ital Dermatol Venereol*. – 2016.
41. Wang X.-L., Wang H.-W., Guo M.-X., Xu S.-Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – A single hospital experience//*Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 127–133. doi:10.1016/j.pdpdt.2008.05.003
42. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Töndury B., et al. Methylaminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy in the Treatment of Erythroplasia of Queyrat//*Dermatology*. – 2011. – Vol. 223 (1). – P. 52–56. doi:10.1159/000330328
43. Park J.-Y., Kim S.J., Kim Y.C. Erythroplasia of Queyrat refractory to photodynamic therapy//*Clinical and Experimental Dermatology*. – 2012. – Vol. 37 (7). – P. 795–797. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04361.x
44. Василевская Е. А., Варданян К. Л., Дзыбова Э. М. Опыт применения фотодинамической терапии с метиламинолевулиновой кислотой при эритроплазии Кейра//*Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. – № 5. – С. 98–103.
- practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: Oncologic and infectious indications, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2013, vol. 12 (1), pp. 158–65. doi:10.1039/c2pp25125f
39. Fai D., Romano I., Cassano N., Vena G.A. Methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients, *Journal of Dermatological Treatment*, 2013, vol. 23 (5), pp. 330–332. doi:10.3109/09546634.2011.577405
40. Skroza N., La Viola G., Pampena R., Proietti I., Bernardini N., Tolino E., Annetta A., Zuber S., Balduzzi V., Potenza C. Erythroplasia of Queyrat treated with methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy (MAL-PDT): case report and review of the literature, *G Ital Dermatol Venereol*, 2016.
41. Wang X.-L., Wang H.-W., Guo M.-X., Xu S.-Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – A single hospital experience, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2008, vol. 5 (2), pp. 127–133. doi:10.1016/j.pdpdt.2008.05.003
42. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Töndury B., Hafner J., French L.E., Hofbauer G.F.L. Methylaminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy in the Treatment of Erythroplasia of Queyrat, *Dermatology*, 2011, vol. 223 (1), pp. 52–56. doi:10.1159/000330328
43. Park J.-Y., Kim S.J., Kim Y.C. Erythroplasia of Queyrat refractory to photodynamic therapy, *Clinical and Experimental Dermatology*, 2012, vol. 37 (7), pp. 795–797. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04361.x
44. Vasilevskaya E.A., Vardanyan K.L., Dzybova E.M. The experience of using photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid in erythroplasia of Queyrat, *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2015, no. 5, pp. 98–103. (in Russian)