

Эффективность фотосенсибилизатора Аласенс для оценки радикальности операции по поводу рака почки

The effectiveness of Alasens photosensitizer for evaluation of the radicality of kidney cancer surgery

Apolikhin O.I., Chernyshev I.V., Sivkov A.V., Altunin D.V., Mel'nik K.K. Komarova V.A.

Introduction. In recent years the indications for organ preserving surgery in patients with kidney cancer have expanded. The main criteria of organ sparing surgery are local recurrence rate and long-term survival rate. The reason of local recurrence is non-radical resection performed due to no possibility of clear visualization of tumor absence in surgical margin and in biopsy places. Therefore the development of methods capable for tumor visualization and as a result performing precise biopsy from suspicious areas is of current concern. One of these methods is fluorescence diagnostics (FD)

Materials and methods. The study included 20 patients with kidney cancer who underwent partial nephrectomy under fluorescent control in the Institute of Urology. All patients had T1a – T1b clinical stages. As a photosensitizer we used home product Alasens (5-aminolevulinic acid).

Results: During the surgery, in 15 patients (75%) no positive fluorescence of surgical margins was detected which was confirmed by histological examination. In 5 patients (25%) in FD fluorescence of surgical margins were marked, with 1 patient tumor tissue in the area of resection confirmed morphologically.

FD sensitivity was 100%, specificity – 79%.

Conclusion: The Alasens selectively accumulates in tumor tissue. This allows the surgeon to visually assess the surgical margin of the resection and to exclude the possibility of residual tumor, thereby reducing the incidence of local recurrence and improving disease-free survival rates.

О.И. Аполихин, И.В. Чернышев, А.В. Сивков, Д.В. Алтунин, К.К. Мельник, В.А. Комарова

НИИ урологии Минздравсоцразвития России

Диагностика и лечение рака почки является одной из актуальных проблем современной онкоурологии. Ежегодно в мире регистрируется 189,1 тысяч новых случаев этого заболевания [1]. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины. В России количество заболевших в 2009 г. в абсолютном выражении достигло 18 328. В общей структуре заболеваемости (для обоих полов) злокачественные новообразования почки в 2009 г. составляли 3,6%, что соответствует 11 ранговому месту. С 1999 по 2009 гг. прирост заболеваемости раком почки составил 41,4% (для обоих полов), для мужчин – 42,9%, для женщин – 40,2% [2].

От злокачественных новообразований почки в 2009 г. в РФ умерло 8586 человек, при этом «грубый» показатель смертности в среднем по стране составил 6,05 [2].

Золотым стандартом лечения рака почки является радикальная нефрэктомия. Однако в последние годы показания к органосохраняющим операциям расширяются в связи с ранней выявляемостью опухоли почки, когда ее размеры

не превышают 3-4 см. Результаты отдельных рандомизированных исследований, сравнивающих резекцию и нефрэктомия при здоровой контралатеральной почке, говорят о правомочности органосохраняющего подхода при небольших размерах и удобной для резекции локализации опухоли [3].

Основными критериями оценки эффективности органосохраняющего лечения является частота местных рецидивов и отдаленная выживаемость. Причинами локального рецидива являются нерадикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли, частота которого по данным Schlichter H. et al. (1999), может достигать 17,2%, при этом 94% рецидивов проявляется в течение 1-го года после оперативного вмешательства [4]. Эти рецидивы не являются истинными, скорее они связаны с неполным удалением опухоли во время операции, а экспресс-биопсия, выполненная во время операции, не является точным критерием оценки радикальности. Это связано с тем, что при ее выполнении отсутствует возможность четкой визуализации опухоли в крае резекции и

в местах, где производится биопсия, т.е. биопсия берется случайным способом.

Таким образом, разработка методов, позволяющих визуализировать опухоль и производить более точную биопсию из подозрительных участков при выполнении органосохраняющего лечения рака почки, актуальна в настоящее время. Одним из таких методов является флуоресцентная диагностика (ФД) злокачественных новообразований, основанная на применении фотосенсибилизаторов (ФС), которые при воздействии на них светом определенной длины волны переходят в возбужденное состояние и инициируют физико-химические процессы, сопровождающиеся люминесценцией и деструкцией опухоли. ФС, используемые для применения в ФД, являются разнообразными производными порфирина и родственных макроциклов [5].

В НИИ урологии в настоящее время в качестве ФС используется отечественный препарат Аласенс – предшественник протопорфирина IX (ПП IX) в цепи синтеза гема (небелковая часть гемоглобина) – 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК). Селективность накопления ПП IX в клетках при малигнизации по сравнению с нормальными клетками достаточно высокая и связана с изменением активности ряда клеточных ферментов (возрастание активности фермента начального этапа синтеза гема порфобилиноген деминазы и снижение активности феррохелатазы). Преимуществами этого метода являются тканевая специфичность и быстрое выведение препарата.

Накопление ПП IX в опухоли происходит в течение нескольких часов и высокий уровень его удерживается до 1-2 суток, в то время как в нормальных клетках ПП IX быстро утилизируется путем превращения его в фотонеактивный гем. Результатом этого является высокий флуоресцентный контраст

опухоли и окружающей ткани, достигающий 10-15 кратной величины для различных опухолей, что является важным фактором для выявления опухолей и уточнения их границ при проведении ФД и обуславливает эффект последующего органосохраняющего лечения (фотодинамическая терапия, электрорезекция и др.) без повреждения ткани, окружающей опухоль [6].

Hoda M.R., Popken G. (2009) при лапароскопической резекции почки под флуоресцентным контролем установили высокую эффективность фотодинамической диагностики для уточнения границ основного и выявления дополнительных первичных очагов опухоли, подтвержденных цитологически (чувствительность метода составляла 97%, специфичность – 68%) [7].

В отечественной литературе есть отдельные публикации, посвященные методу фотодинамической диагностики рака почки [8]. В мировой литературе найдены единичные статьи с представленными результатами исследований, которые носили только пилотный характер на крайне ограниченных когортах пациентов. При этом авторы не дают четких рекомендаций по проведению метода фотодинамической диагностики рака почки [7, 9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 20 больных раком почки, которым в НИИ урологии проводилось хирургическое лечение в объеме резекции почки. Возраст пациентов колебался от 42 до 71 года ($56,5 \pm 14,5$). По данным предоперационного обследования T1a стадия заболевания была у 13 больных, T1b – у 7.

Аласенс использовался из расчета 20 мг на килограмм массы тела больного. Препарат вводили перорально за 4 часа до начала выполнения оперативного лечения. В качестве источника оптического излучения для проведения ФД использовалась лазерная установка

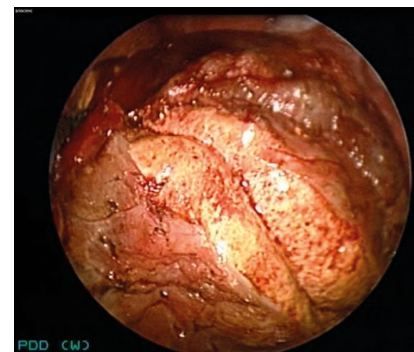


Рисунок 1. Срез через опухоль почки в белом свете (макропрепарат).

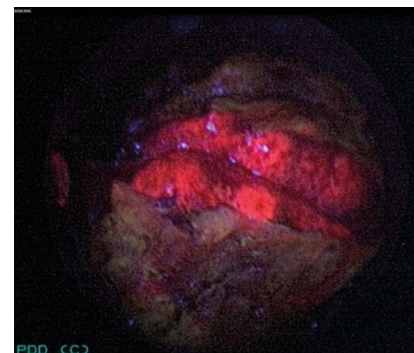


Рисунок 2. Срез через опухоль почки в синем свете (макропрепарат).

ЛЭСА 007 ЗАО «Биоспек». Для возбуждения флуоресценции применяли гелий-неоновый лазер с длиной волны 632,8 нм. При резекции почки для оценки хирургического края и радикальности выполненного вмешательства при флуоресцентном контроле регистрировалось наличие или отсутствие зон патологического свечения на резецированной поверхности. Результаты спектрального анализа оценивали с помощью компьютерной программы LESA-Soft 9.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении резекции почки под флуоресцентной навигацией получено изображение почки и околопочечной клетчатки в белом и синем свете. В белом (нативном) свете визуализация края опухоли затруднена (рисунок 1). В синем свете при ФД визуализируется ткань почки с участком ярко-красного свечения опухоли, где четко видна локализация, размер и границы

Таблица 1. Результаты ФД радикальности резекции почки

Флуоресцентная навигация хирургического края	Резекция почки N = 20 (100%)
Наличие флуоресценции	5 (25%)
– из них верно-положительная	1 (20%)
– из них верно-отрицательная	4 (80%)
Отсутствие флуоресценции	15 (75%)
– из них верно-отрицательная	15 (100%)
Чувствительность	100%
Специфичность	79%

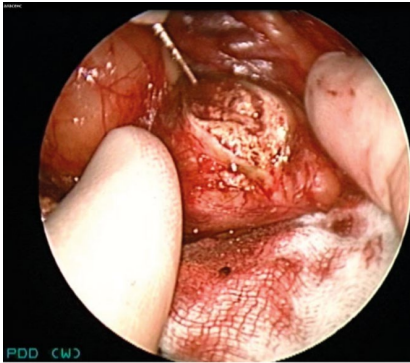


Рисунок 3. Макропрепарат в разрезе, белый свет.

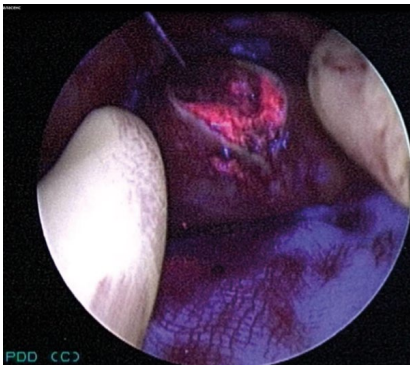


Рисунок 4. Макропрепарат в разрезе в синем свете.

опухолевой ткани, подтвержденной в последующем при морфологическом исследовании (рисунок 2).

У 15 пациентов (75%) интраоперационно флуоресценция хирургического края резекции отсутствовала, что было подтверждено при морфологическом исследовании.

У 5 пациентов (25%) при ФД выявлена флуоресценция хирургического края. Всем 5 пациентам выполнена дополнительная резекция хирургического края до границы ткани почечной паренхимы, где флуоресценция не фиксировалась. При изучении морфологического материала у 1 из 5 пациентов выявлена опухолевая ткань, которая не визуализировалась при выполнении резекции почки в белом свете. Таким образом, у 4 пациентов имела место ложноположительная флуоресценция и у 1 пациента со стадией T1b ФД данная методика позволила выполнить резекцию почки более радикально.

Удаленный макропрепарат во всех наблюдениях подвергался ФД с рассечением опухолевой ткани (рисунок 3). При этом во всех случаях отмечалась яркая флуоресценция опухоли и четкая визуализация ее края (рисунок 4).

В таблице 1 представлены результаты ФД при выполнении резекции почки. По нашим данным чувствительность метода ФД составила 100%, специфичность – 79%.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат Аласенс избирательно накапливается в опухолевой ткани, это позволяет хирургу визуально оценить край хирургической резекции и исключить вероятность резидуальной опухолевой ткани. В группе из 20 человек у одного пациента ФД позволила выполнить резекцию почки более радикально с иссечением дополнительного края почечной паренхимы пораженного опухолью. Мы полагаем, что метод ФД позволит снизить частоту местных рецидивов и повысить показатели безрецидивной выживаемости. ■

Ключевые слова: рак почки, хирургический край, флуоресцентная диагностика, 5-аминолевулиновая кислота.

Keywords: renal cancer, surgical margin, fluorescent diagnostics, 5-aminolevulinic acid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России». 2011. 260 с.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 4. С. 4-11.
3. Матвеев В.Б., Перлин Д.В., Фигурин К.М., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение рака почки // Практическая онкология. 2005. Т. 6. № 3. С.162-166.
4. Schlichter A., Wunderlich H., Junker K., Kosmehl H., Schubert J. Limits for organ-preserving surgery in renal cell carcinoma // Urologe A. 1999. Vol. 38. № 5. P. 479-85.
5. Научно-технических отчеты «Разработка и внедрение в медицинскую практику метода фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) онкологических заболеваний с использованием препаратов на основе фталоцианинов и их аналогов», «Разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний, в т.ч. с использованием фотосенсибилизаторов нового поколения с улучшенными свойствами». Клинические испытания препарата Аласенс (I-II фаза) в РОНЦ РАМН, МНИОИ им. П.А. Герцена, ГНЦ лазерной медицины, ММА им. И.М. Сеченова, НИИ Урологии МЗ РФ // ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» 1999-2006 гг.
6. van den Boogert J., van Hillegersberg R., de Rooij F.W., de Bruin R.W., Edixhoven-Bosdijk A., Houtsmuller A.B., Siersema P.D., Wilson J.H., Tilanus H.W. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation in tissues: pharmacokinetics after oral or intravenous administration // J Photochem Photobiol B. 1998. Vol. 15. № 44. P. 29-38.
7. Hoda M.R., Popken G. Surgical outcomes of fluorescence-guided laparoscopic partial nephrectomy using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX // Surg Res. 2009. Vol. 154, 3 2. P. 220-225.
8. Чернышев И.В., Алтунин Д.В., Самсонов Ю.В., Калаев К.К. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2-3. С. 92-94.
9. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9669. P. 1119-1132.