

# Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки

*И.В. Чернышев, Д.В. Алтунин, Ю.В. Самсонов, К.К. Каллаев*

*НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва*

**В** онкоурологии постоянно ведется поиск новых методов лечения и усовершенствование старых методик. Одним из давно известных методов является фотодинамическая диагностика и фотодинамическая терапия. Еще 14 октября 1912 г. F. Meyer-Betz ввел себе внутривенно гематопорфирин и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации кожи. В 1960 г. S. Schwartz получил фотосенсибилизатор с улучшенными свойствами – производный гематопорфина, который оказывает в 2 раза более высокое фотодинамическое действие. В 1992 г. в России начаты клинические испытания фотосенсибилизатора – Фотогем. В 1994–2001 гг. в России проведены систематические исследования производных хлорофилла А, в результате которых были созданы фотосенсибилизаторы второго поколения – Фотохлорин и Фотодитазин. С 90-х гг. прошлого века наша страна занимает одно из ведущих мест в разработке фотодинамических методов диагностики и лечения.

Перспективные направления применения фотодинамического эффекта в онкоурологии:

- флуоресцентная диагностика (ФДД) – флуоресцентная навигация при эндоскопических вмешательствах, контроль радикально-

сти лечения при эндоскопических, открытых и лапароскопических оперативных вмешательствах;

- фотодинамическая терапия (ФДТ) – первичное лечение опухолевых и воспалительных заболеваний, противорецидивное лечение, применение в комбинации или при неэффективности других методов лечения, паллиативная терапия с циторедуктивной целью.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАКА ПОЧКИ

Заболеваемость раком почки неуклонно растет: за последние десять лет она увеличилась на 33% и достигает 10 случаев на 100 тыс. населения (В.И. Чиссов, 2008). В странах Европы заболеваемость раком почки также постоянно увеличивается и составляет от 2 до 3% всех онкологических заболеваний.

«Золотым» стандартом лечения рака почки является радикальная нефрэктомия, но в последнее десятилетие все больше предпочтения отдается органосохраняющему лечению. Резекция почки может выполняться не только по абсолютным показаниям, как это было раньше (опухоль единственной почки, интеркуррентные заболевания, резкое снижение почечной функции и т.д.), но и во всех других ситуациях, когда это технически возможно. Органосохраняющее

**Photodynamic methods of diagnostics and treatment of prostate and kidney cancer: new possibilities**

*I. Chernyshev, D. Altunin, U. Samsonov, K. Kallaev*

лечение уже является стандартным в Европе и Америке.

Критериями эффективности органосохраняющего лечения являются частота местных рецидивов и отдаленная выживаемость. Причиной локального рецидива является радикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли. До 94% рецидивов проявляется в течение 1 года после оперативного вмешательства (Schlichter H. et al., 1998). Эти рецидивы не являются истинными, скорее, они связаны с неполным удалением опухоли во время операции. Это является одним из значимых негативных факторов органосохраняющего лечения. При больших размерах опухоли может наблюдаться ее прорастание вглубь паренхимы в виде «языков», небольшие отсеивы, т. е. всегда остается опасность не определить визуально границы опухоли. Во многих рекомендациях есть указания на то, что при выполнении резекции необходима экспресс-биопсия из резецируемого участка хирургического ложа. Но, экспресс-биопсия не является точным критерием оценки радикальности операции, т. к. отсутствует возможность четкого



Лазерное воздействие с использованием лазерной установки ЛФТ 630/675-01 «Биоспек» и цилиндрического оптоволоконного световода TF-C20.

Рисунок 1. Фотодинамическая терапия

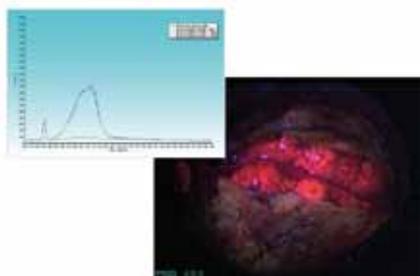


Рисунок 2. Фотодинамическая диагностика рака почки

определения опухоли в крае резекции. Поэтому в настоящее время очень актуальна разработка методик, позволяющих четко визуализировать опухоль и выполнять прицельную биопсию из подозрительных участков.

### СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФДД ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

На базе НИИ урологии мы провели исследование по визуализации

опухоли почки с использованием фотосенсибилизаторов. В исследовании приняли участие 14 пациентов. Все они получили препарат Аласенс перорально по 1,5 г на 100 мл питьевой негазированной воды за 4 часа до операции. В качестве источника оптического излучения использовалась система спектральных измерений и анализа оптических свойств биотканей ЛЭСА-01-БИОСПЕК (рисунок 1). Методом ФДД исследовалась собственная флуоресценция с участков биологической ткани и флуоресценция экзогенных флуорохромов (красителей), в том числе фотосенсибилизаторов.

Нами проводились измерения и анализ спектральных свойств оптического сигнала, полученного от ткани. Система позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда.

В результате мы выяснили, что препарат Аласенс в значительной степени накапливается в опухолевой ткани (рисунок 2). По сравнению с нормальной почечной паренхимой интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани значительно выше (рисунок 3). Метод позволяет определить радикальность выполненного оперативного лечения путем визуализации края резекции, что дает возможность

уменьшить частоту местных рецидивов и повысить показатели безрецидивной выживаемости в течение 1-2-х лет. Высокая диагностическая эффективность ФДД, подтвержденная патоморфологическими исследованиями, продемонстрирована в уточнении границ основного и выявлении дополнительных первичных очагов опухоли. Чувствительность метода составила 85-100%, специфичность –63-78%.

Таким образом, применение ФДД возможно непосредственно во время операции для контроля зоны резекции, определении ее объема, и, самое главное, оценки хирургического ложа после резекции, чтобы, в случае выявления остаточной опухоли выполнить срочную биопсию из конкретного участка. В настоящее время исследование продолжается. В течение ближайших 2-3 лет будут получены результаты по безрецидивной выживаемости больных, прооперированных с использованием фотодинамического контроля. Мы надеемся, что применение этих технологий позволит снизить вероятность местных рецидивов.

### ФДД ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на многочисленные существующие ныне методы диагностики РПЖ, нужно признать, что они несовершенны. Их недостаточная чувствительность приводит к недооценке стадии рака почти в 50% случаев (Perrotti M., Han K-R., 1999). Частота положительного хирургического края после радикальной простатэктомии (РПЭ) достигает от 6 до 79% случаев (Ackerman D.A., Barry J.M., 1993), что обусловлено степенью распространенности опухоли, ее дифференцировкой, объемом и локализацией, предоперационным уровнем ПСА, опытом хирурга.

Такая статистика делает актуальными следующие задачи:

- разработать и внедрить в клиническую практику технологии,

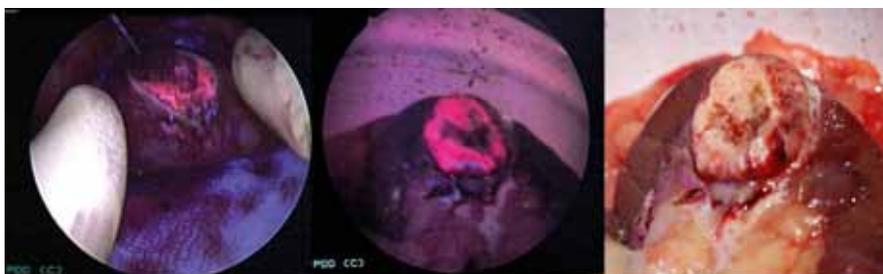


Рисунок 3. Фотодинамическая диагностика рака почки



Рисунок 4. Фотодинамическая диагностика рака предстательной железы

Таблица 1. Результаты ФДД рака предстательной железы

	Общая группа n = 45 (100%)	Лапароскопическая группа n = 15 (33%)	Открытая группа n = 30 (67%)
Ложно-положительное свечение	4 (9%)	2 (13%)	2 (6%)
Ложно-отрицательное свечение	6 (13%)	2 (13%)	4 (12%)
Чувствительность %	62	60	64
Специфичность %	86	80	90

Таблица 2. Результаты ФДД рака предстательной железы в зависимости от стадии

Клиническая стадия TNM	Число больных (n = 45)	Патоморфологическая стадия pTNM, количество несовпадений	Эффективность %
T1	6 (13,3%)	pT1 – 0 (0%)	100 (свечения нет)
T2	33 (73,5%)	pT3-4 – 11 (33%)	45
T3	6 (13,2%)	pT4 – 5 (84%)	100
Специфичность %	86	80	90



А. Рак полового члена T1-2N0M0  
Б. Переходно-клеточный рак мочевого пузыря  
Ta-1N0M0 (первичный, рецидивный)

Рисунок 5. Фотодинамическая диагностика в онкоурологии

позволяющие точно стадировать и выявлять опухоли предстательной железы;

- продолжить дальнейшее усовершенствование техники оперативных вмешательств в комбинации с методами, обеспечивающими большую радикальность операции;
- разработать методы интраоперационной диагностики опухолевой ткани (*in situ*) при выполнении РПЭ.

Последнюю задачу мы постарались решить с помощью интраоперационной ФДД остаточной опухолевой ткани. Метод позволяет определить группы пациентов с высоким риском местного рецидива и улучшить отдаленные результаты. Нами найдена одна работа, описывающая возможности ФДД с использованием 5-АЛК при РПЖ (С. Adam, G. Salomon, 2009).

На базе нашего института с января по декабрь 2010 г. проведено исследование с участием 45 пациентов с локализованной и местно-распространенной формами РПЖ, которым был осуществлен фотодинамический контроль РПЭ. Средний возраст больных составил  $63,8 \pm 6,1$  года. Пациентам было выполнено 15 (33%) лапароскопических (экстраперитонеоскопиче-

ских) и 30 (67%) открытых позадилонных простатэктомий. Средний уровень ПСА в обеих группах составил  $11,9 \pm 5,64$  нг/мл, причем в группе открытой РПЭ –  $13,47 \pm 6,9$  нг/мл, а в лапароскопической группе –  $8,75 \pm 2,9$  нг/мл. Сумма баллов по шкале Глисона – 4-10.

Интраоперационно в синем свете через монитор оценивалась область ложа предстательной железы, шейки мочевого пузыря, задней уретры на предмет накопления фотосенсибилизатора, регистрировались зоны патологического свечения (рисунок 4).

Мы сделали вывод, что ФДД с применением 5-АЛК, во время радикальной простатэктомии может быть выполнимым и эффективным методом снижения частоты положительного хирургического края. Практически выполнение ФДД оказалось более удобным при лапароскопической РПЭ, нежели при открытых операциях.

Результаты исследования показали – у всех 6 пациентов с клинической стадией T1 не было отмечено позитивной флуоресценции, что было подтверждено результатами патоморфологических исследований (таблица 1).

Мы установили высокую диагностическую эффективность ФДД при уточнении локализации и границ опухоли стадий T2-T3. Препарат Аласенс в значительной степени накапливался в опухоли, по сравнению с нормальной тканью предстательной железы, и интенсивность флуоресценции в опухоли была значительно выше.

Метод позволяет повысить радикальность выполняемого оперативного лечения путем визуализации хи-

рургического края резекции. Чувствительность метода составила – 62%, специфичность – 86% (таблица 1).

Метод интраоперационного флуоресцентного контроля радикальной простатэктомии может быть с эффектом применен для визуализации положительного хирургического края на стадии РПЖ T2 и выше. Интраоперационная ФДД РПЖ является перспективным методом снижения частоты положительного хирургического края, что, как мы ожидаем, скажется на уменьшении частоты рецидивов заболевания (таблица 2).

ФДД может применяться как для локализованных, так и местно-распространенных форм РПЖ. Причем использование ФДД при местно-распространенном раке более оправдано ввиду высокого риска нерадикальности оперативного вмешательства, и как следствие, риска рецидива заболевания.

Высокую частоту ложно-положительных случаев на начальном этапе внедрения метода можно объяснить тенденцией хирургов классифицировать слабоинтенсивные области свечения в качестве позитивной зоны. По мере накопления опыта, согласно «кривой обучения», частота ложно-положительных случаев уменьшается.

Фотодинамическая диагностика применима при ряде других урологических заболеваний, как рак мочевого пузыря и рак полового члена (рисунок 5).

Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности и отработке метода ФДД. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, рак почки, фотодинамика.

**Keywords:** prostate cancer, kidney cancer, photodynamic methods.

## Уникальная КЛЕЕВАЯ композиция фибриногена, тромбина и коллагена для БЫСТРОЙ обработки тканей операционной раны



### Это простое и эффективное решение в сложной ситуации

- Быстрый и надёжный окончательный гемостаз за 3–5 минут
- Обеспечивает герметизацию, непроницаемую для жидкости и воздуха
- Подвергается естественной биодegradации за 3–6 недель
- Готов к применению, не требует никакой подготовки



[www.tachocomb.ru](http://www.tachocomb.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)



SRV02857

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: ул. Усачёва, 2, стр. 1, 119048, Москва. т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru).  
Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. МЗ РФ: П № 012888/01 от 19.12.2007. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Имеются противопоказания.