

# Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря

О.Б.Лоран<sup>1</sup>, А.В.Серегин<sup>1,2</sup>, Э.О.Дадашев<sup>2</sup>, А.Б.Бабаев<sup>✉1</sup>, В.Б.Лощенов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей физики им. А.М.Прохорова» РАН. 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 38

✉babaev02\_moscow@mail.ru

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4,5%. При злокачественных опухолях мочевого тракта РМП составляет 70%, также отмечается прирост заболеваемости РМП на 11,76% за 10 лет, в период с 2006 по 2016 г. Поверхностный РМП характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и частым рецидивированием. Неверная оценка опухолевого поражения мочевого пузыря приводит к частым рецидивам после трансуретральной резекции, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключающего органосохраняющие методы лечения. Значительный прогресс в диагностике неинвазивного РМП многие авторы связывают с использованием фотодинамической диагностики, обладающей высокой чувствительностью в выявлении опухолевых поражений. Представленные в данном обзоре клинические результаты убедительно показывают большой потенциал флуоресцентных методов в диагностике поверхностного РМП. Основными достоинствами фотодинамической диагностики отечественной флуоресцентной видеосистемой является выявление флуоресцентного контраста между здоровыми и патологически измененными тканями, что позволяет уменьшить число диагностических ошибок, выполнять прицельные биопсии, уточнять границы опухолевого поражения.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, фотодинамическая диагностика, флуоресцентная видеосистема.

**Для цитирования:** Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О. и др. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.37-40

## Short survey

### Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system

O.B.Loran<sup>1</sup>, A.V.Seregin<sup>1,2</sup>, E.O.Dadashev<sup>2</sup>, A.B.Babaev<sup>1</sup>, V.B.Loshenov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>2</sup>S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr-d, d. 5;

<sup>3</sup>A.M.Prohorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 38

babaev02\_moscow@mail.ru

#### Abstract

Bladder cancer (BC) makes about 4.5% in the malignant diseases incidence pattern in Russia. Among malignant tumors of urinary tract BC comprises about 70%. An increase in BC incidence on 11.76% in 10 years over the 2006 to 2016 period is reported. Superficial BC is characterized with progressive course and frequent relapses. Misassessment of bladder tumor results in frequent relapses after transurethral resection that consequently leads to tumor progression that excludes organ-preserving treatment. Many authors associate substantial progress in non-invasive BC diagnostics with the use of photodynamic diagnostics that is highly sensitive in tumor detection. Presented in the review clinical results clearly demonstrate the large potential of fluorescent methods use in superficial BC diagnostics. The main benefits of photodynamic diagnostics with the use of Russian fluorescent viewing system include fluorescent contrast detection between healthy and pathologic tissue that allows to reduce the amount of diagnostic mistakes, perform targeted biopsies and define the tumor borders.

**Key words:** bladder cancer, photodynamic diagnostics, fluorescent viewing system.

**For citation:** Loran O.B., Seregin A.V., Dadashev E.O. et al. Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.37-40

В настоящее время проблема лечения онкологических заболеваний не теряет своей актуальности. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4,5%. При злокачественных опухолях мочевого тракта РМП составляет 70%, также отмечается прирост заболеваемости РМП на 11,76% за 10 лет, в период с 2006 по 2016 г. [1]. Поверхностный РМП (ПРМП) характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и частым рецидивированием. В связи с высокой частотой возникновения рецидивов и прогрессирования его диагностика и лечение зачастую является сложной задачей [2]. Основной метод лечения неинвазивного РМП – трансуретральная резекция (ТУР).

Однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (50–90%, в среднем 70%). Возникновение рецидивов связано с диффузным характером неопластических изменений в слизистой мочевого пузыря, множественностью опухолевых зачатков, наличием не выявленных скрытых очагов *in situ* и возможностью имплантации опухолевых клеток во время операции [3].

Таким образом, неверная оценка опухолевого поражения мочевого пузыря приводит к частым рецидивам после ТУР, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключающего органосохраняющие методы лечения [4, 5]. Значительный прогресс в диагностике ПРМП многие авторы связывают с использованием

Рис. 1. Флуоресцентная видеосистема.



фотодинамической диагностики (ФДД), обладающей высокой чувствительностью в выявлении опухолевых поражений [6, 7].

В настоящее время уделяется большое внимание лечению онкологических заболеваний с применением возможностей биомедицинской физики. Одной из них является ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой (ФГБУН «Институт общей физики им. А.М.Прохорова» РАН, ООО «Биоспек», Москва). Использование ФДД стало возможным благодаря появлению современных малотоксичных фотосенсибилизаторов (ФС), а также совершенствованию лазерных и эндоскопических технологий. Использование ФС в клинической практике основано на их уникальном свойстве избирательно накапливаться в определенных тканях, в частности в опухолевой. В нашей работе использовали отечественный ФС аминолевулиновую кислоту (Аласенс).

Избирательность накопления и удерживания ФС злокачественной опухолью, а также возможность ее обнаружения по характерной флуоресценции при освещении излучением определенной длины волны составляют основу ФДД рака. Современная эпоха применения ФС в онкоурологии началась в 1976 г. с публикации J.Kelly и соавт. [8], в которой на резецированных мочевых пузырях была показана принципиальная возможность флуоресцентного детектирования переходноклеточного рака мочевого пузыря в результате избирательного накопления в опухолях производного гематопорфирина (HrD), ФС 1-го поколения. Через 24 ч после его внутривенного введения в дозе 2 мг/кг массы тела яркая красная флуоресценция HrD детектировалась в CIS, дисплазиях и эктофитных опухолях и не детектировалась в нормальной слизистой и аваскулярных опухолях после лучевой терапии.

Впервые флуоресцентная цистоскопия мочевого пузыря была проведена в 1982 г. с помощью одного из первых описанных в научной литературе устройств для флуоресцентной бронхоскопии [9]. В исследовании принимали участие 4 пациента, которым внутривенно вводили HrD в дозе 2,5 мг/кг за 2 ч до флуоресцентного исследования.

Как показали клинические исследования, точность метода ФДД достигает более 97%, что намного превышает

максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%) [10].

Цель исследования – повысить эффективность диагностики больных с неинвазивным РМП путем применения метода ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 10 пациентов в возрасте  $60 \pm 5$  лет с ПРМП (в стадии T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>is</sub>): 3 женщины и 7 мужчин со злокачественными поражениями мочевого пузыря – первичный (n=6) и рецидивный (n=4) переходноклеточный РМП. Критерий исключения – степень инвазии опухоли T<sub>2</sub> и более.

Для проведения ФДД применяли препарат Аласенс, который вводили пациентам в виде 3% раствора однократной внутрипузырной инстилляцией в объеме 50 мл, с продолжительностью экспозиции 1,5–2,0 ч (до проведения ТУР). Аласенс – синтетический ФС для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей производства ФГУП «ГНЦ "НИО-ПИК"» (Россия), регистрационный номер №ЛП-001848 от 21.09.2012. Действующее вещество – гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь и инстилляций, 1,5 г.

При осуществлении ФДД была использована отечественная флуоресцентная видеосистема (рис. 1), производства ФГБУН «Институт общей физики им. А.М.Прохорова» РАН, ООО «Биоспек» (Москва), которая включает в себя: светодиодное видеофлуоресцентное устройство для проведения диагностики и фотодинамической терапии опухолей УФФ-630/675-01, лазерную электронно-спектральную установку для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01 и монитор.

Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне 380–460 нм.

### Методика проведения исследования

Методика проведения флуоресцентного исследования состояла в следующем.

На I этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование в белом свете. Оценивали состояние уротелия, выявляли наличие патологических участков и подозрительных на рак очагов.

На II этапе производилась ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой, осуществляя поиск очагов зеленой флуоресценции.

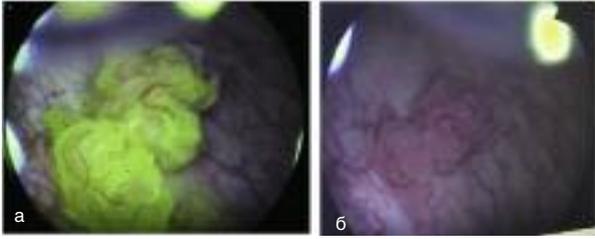
На III этапе исследования интраоперационно без потери времени измерялась интенсивность флуоресцентно-положительных (накопления ФС) областей. При этом оказывается, что флуоресценция злокачественных образований в среднем в 4 и более раз выше, чем флуоресцентно-положительных доброкачественных изменений. Затем выполняли ТУР стенки мочевого пузыря с дальнейшей гистологической верификацией.

### Результаты

При проведении исследования мы учитывали возникновение ложной флуоресценции в некоторых участках. Это связано с расположением эндоскопа под острым углом по отношению к стенке мочевого пузыря, особенно при осмотре шейки пузыря, также при неспецифических воспалительных изменениях слизистой. Поэтому мы интраоперационно измеряем интенсивность флуоресценции.

В настоящее время мы приводим обработанные данные 10 пациентов, которым была произведена ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой + ТУР стенки мочевого пузыря. Степень инвазии распределялась в пре-

Рис. 2. ФДД (а); цистоскопия в белом свете (б).



делах Та, Т1 и Т in situ. После введения препарата Аласен накопление в опухолевых клетках происходит в течение 1,5–2 ч. Высокая концентрация вещества сохраняется в течение 2 сут. При облучении (380–460 нм) генерируется зеленая флуоресценция в границах опухоли (рис. 2). Высокий флуоресцентный контраст между опухолью и окружающими тканями регистрируется на протяжении 1-го часа после окончания инстилляций и достигает 4-кратной и более величины.

По результатам проведенных ТУР с использованием ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой 10 больным первоначальный клинический диагноз подтвердился у 6 (60%), у 2 (20%) больных установлена дисплазия уротелия и лейкоплакия, у 1 (10%) больного – переходноклеточная папиллома, у 1 (10%) определены воспалительные изменения уротелия.

При исследовании и применении метода ФДД были выделены 3 типа участков слизистой, видимых различным образом в белом свете и при флуоресценции:

1-й тип участков – участки, гиперемированные в белом свете и не флуоресцирующие при ФДД;

2-й тип участков – участки, гиперемированные в белом свете и флуоресцирующие при ФДД;

3-й тип участков – участки, флуоресцирующие при ФДД, но не видимые в белом свете.

С точки зрения повышения эффективности лечения метод ФДД направлен на выявление участков 3-го типа, которые не могут быть обнаружены в белом свете, но с высокой вероятностью содержат онкопатологию.

1-й тип участков. В ходе исследования у пациентов были выявлены 18 гиперемированных участков в белом свете и не флуоресцирующих при ФДД. В большинстве этих участков (60%) определялись воспалительные изменения уротелия, в 40% участков морфологически верифицирована неизменная слизистая.

2-й тип участков. Участки, гиперемированные в белом свете и флуоресцирующие при ФДД, не представляют интереса, так как интраоперационно оценивали численность поглощения препарата здоровой тканью и гиперемированных участков, значительной интенсивности флуоресценции не наблюдалось.

3-й тип участков. Из 10 пациентов, включенных в группу исследования, у 8 пациентов всего было выявлено 36 участков слизистой, флуоресцирующих при ФДД и неизменных в белом свете. Выполнена ТУР стенки мочевого пузыря всех выявленных участков, гистологическое заключение: воспалительные изменения уротелия – 20 (55,5%); переходноклеточный рак – 8 (22,2%); переходноклеточная папиллома – 3 (8,3%); дисплазия уротелия – 2 (5,5%); неизменная слизистая – 2 (5,5%); лейкоплакия – 1 (2,7%).

Как следует из представленных данных, при ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой в 8 (22,2%) участках, пропущенных при стандартной цистоскопии в белом свете, был верифицирован переходноклеточный рак.

Таким образом, установлено, что метод ФДД с применением отечественной флуоресцентной видеосистемы обла-

Рис. 3. ФДД (а); цистоскопия в белом свете (б).



дает диагностической точностью, на 22,2% большей, чем стандартная цистоскопия в белом свете.

При оценке лечебного эффекта метода ФДД критерием эффективности можно считать не только диагностическую чувствительность, отражающую количество дополнительно выявленных участков с гистологически подтвержденным РМП. Не менее важным критерием является число больных, у которых дополнительно выявлен хотя бы один такой участок и, таким образом, предотвращено развитие рецидива [11]. Важно подчеркнуть, что у одного пациента рак был обнаружен только с помощью ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой (рис. 3). Следовательно, данный метод обладает ценностью не только для определения патологических участков слизистой, подлежащих резекции, но и для диагностирования заболевания как такового.

## Заключение

Представленные в данном обзоре клинические результаты убедительно показывают большой потенциал флуоресцентных методов в диагностике ПРМП. Основным достоинством ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой является выявление флуоресцентного контраста между здоровыми и патологически измененными тканями, что позволяет снизить число диагностических ошибок, выполнять прицельные биопсии, уточнять границы опухолевого поражения и, учитывая мультицентричность роста РМП, количество экзофитных образований. ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой обладает более 97% точностью выявления поверхностных опухолей. Исследование показало значительную разницу в радикальности ТУР с интраоперационной ФДД по сравнению с обычной эндоскопией в белом свете. Благодаря ФДД во время ТУР число пациентов с оставленными после резекции опухолями удалось значительно снизить. Методика может повышать абластичность проводимой ТУР, что может служить положительным прогностическим признаком.

Таким образом, одним из наиболее перспективных методов визуальной диагностики РМП является ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой. С учетом малой выборки с целью адекватной оценки методики ФДД, возможностей отечественной флуоресцентной видеосистемы, клинико-экономических особенностей требуется продолжение исследования с привлечением большего числа пациентов для внедрения метода в повседневную клиническую практику.

## Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ», 2017. / Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost i smertnost). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinского, G.V.Petrovoj. M.: MNIОI im. P.A.Gercena – filial FGBU «NMIРC», 2017. [in Russian]
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001. / Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B. Rak mochevogo puzыrya. M., 2001. [in Russian]
3. Baert L, Berg R, Van Damme B et al. Clinical fluorescence diagnosis of human bladder carcinoma following low-dose Photofrin injection. Urology 1993; 41: 322–30.

4. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Лукьянов И.В., Серегин А.В. Рак мочевого пузыря. М., Медфорум, 2017. / Loran O.B., Veliev E.I., Lukyanov I.V., Seregin A.V. Rak mochevogo puzyruya. M., Medforum, 2017. [in Russian]
5. Schubert T, Rausch S, Fahmy O et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. *Ther Adv Urol* 2017; 9 (11): 251–60.
6. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuedel R et al. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology* 2002; 60.
7. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ et al; Blue Light Cystoscopy with Cysview Registry Group. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol* 2018. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.04.013 [Epub ahead of print]
8. Kelly JF, Snell ME, Berenbaum MC. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. *Br J Cancer* 1975; 31 (2): 237–44.
9. Benson JrRC, Kinsey JH, Cortese DA et al. Utz Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder With Hematoporphyrin Derivative Phototherapy. *J Urology* 1984; 1.
10. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы. *Урология*. 2008; 3: 67–71. / Rusakov I.G., Sokolov V.V., Bulgakova N.N. i dr. Fluorescentnye metody diagnostiki i poverhnostnyj rak mochevogo puzyruya: sovremennoe sostoyanie problemy. *Urologiya*. 2008; 3: 67–71. [in Russian]
11. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Исследование лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормального и неоплазированного уротелия in vivo. *Рос. онкол. журн.* 2007; 6: 18–24. / Chissov V.I., Sokolov V.V., Bulgakova N.N. i dr. Issledovanie lazer-inducirovannoj autofluorescencii normalnogo i neoplazirovannogo uroteliya in vivo. *Ros. onkol. zhurn.* 2007; 6: 18–24. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лоран Олег Борисович** – академ. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Серегин Александр Васильевич** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. 41-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

**Дадашев Эльмар Октаевич** – канд. мед. наук, врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина», засл. врач РФ

**Бабаев Аюбирхон Бобоевич** – аспирант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: babaev02\_moscow@mail.ru

**Лощенов Виктор Борисович** – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. лаб. лазерной биоспектроскопии Центра естественно-научных исследований ФГБУН «ИОФ им. А.М.Прохорова»