

Опыт нового метода фотодинамической терапии поверхностного рака мочевого пузыря

О.Ф. Каган¹, В.Х. Хейфец¹, А.Ю. Плеханов²

¹Госпиталь «ОрКли»; ²Клиника «Андроз», Санкт-Петербург

Контакты: Олег Феликсович Каган ofkagan@mail.ru

Введение. Преимуществами предложенного нами метода лечения является возможность осуществления перевода этапа фотодинамической диагностики (ФДД) в эффективное лечебное воздействие — фотодинамическую терапию (ФДТ) в ходе одного вмешательства. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности нового метода лечения поверхностного рака мочевого пузыря (РМП).

Материалы и методы. В исследовании участвовало 18 пациентов в возрасте 66 ± 5 (60–75) лет с поверхностным РМП. Фотосенсибилизатор (фотодитазин, «Вета-Гранд», Россия) вводился пациентам внутривезикулярно в дозе 10 мг в 20 мл физраствора за 2 ч до вмешательства. Эндоскопия проводилась на оборудовании Storz для ФДД с источником монохромного света с длиной волны 402 нм, которая соответствует спектру максимального поглощения молекулы фотодитазина. Процедура начиналась с этапа ФДД, в ходе которого выявлялись участки поврежденной слизистой оболочки мочевого пузыря. Далее производилась трансуретральная резекция выявленных папиллярных образований и флуоресцирующих участков с четкими контурами. Флуоресцирующие участки без четких контуров подвергались прицельному облучению светом с длиной волны 402 нм в течение 5–10 мин. Суммарная экспозиция светового воздействия на слизистую оболочку мочевого пузыря в ходе всей процедуры составляла не менее 30 мин. Вышеуказанная процедура выполнялась пациентам в момент включения в исследование, затем через 1 мес, далее через 4, 7, 10 и 13 мес. В ходе исследования оценивались частота полной регрессии опухоли и нежелательные явления.

Результаты. У всех пациентов в момент включения в исследование определялось мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря со степенью инвазии (Ta, T1, T in situ). Через месяц от начала лечения полная регрессия опухоли отмечалась у 13 (72 %) пациентов, через 4 мес — у 15 (83 %), через 7 мес — у 17 (94 %). Через 10 и 13 мес ни у одного пациента опухолевой ткани в биопсийном материале обнаружено не было. Выраженных местных и системных токсических реакций, в том числе кожной фотосенсибилизации, не наблюдалось.

Выводы. Предложенный нами метод выгодно отличается от традиционных методов лечения поверхностного РМП высокой противоопухолевой избирательностью, отсутствием выраженных местных и системных токсических реакций (а значит, возможностью многократного повторения процедуры лечения), взаимодополняющим сочетанием фотодинамической диагностики и лечебного воздействия — ФДТ в ходе 1 процедуры. Предложенный нами метод представляет перспективным методом лечения поверхностного РМП, в том числе рака in situ.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, фотодинамическая диагностика, фотодинамическая терапия

Experience with a novel photodynamic therapy technique for superficial bladder carcinoma

O.F. Kagan¹, V.Kh. Kheifets¹, A.Yu. Plekhanov²

¹OrCli Hospital; ²Andros Clinic, Saint Petersburg

Background. The advantage of our proposed therapy technique is to transit from the photodynamic diagnosis stage to effective therapeutic exposure (photodynamic therapy (PDT)) during one intervention.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of the novel treatment option for superficial bladder carcinoma (BC).

Subjects and methods. The study enrolled 18 patients aged 66 ± 5 years (range 60–75 years) with superficial BC. A photosensitizer (photoditazine, Veta-Grand, Russia) was intravesically injected in a dose of 10 mg in 20 ml of saline solution 2 hours before intervention. Endoscopy was carried out on Storz PDT equipment with a monochrome light source at a wavelength of 402 nm, which corresponded to the maximum absorption spectrum for the molecule of photoditazine. The procedure was started with the PDT stage during which damaged bladder mucosal areas were found. Then there was transurethral resection of detected papillary masses and fluorescent areas with well-defined outlines. The fluorescent areas with ill-defined outlines underwent targeted light exposure at a wavelength of 402 nm for 5–10 min. The total light exposure of the bladder mucosa during the entire procedure was at least 30 min. The above procedure was performed in the patients at their inclusion into the study, then 1, 4, 7, 10, and 13 months later. The rates of complete tumor regression and adverse events were estimated during the study.

Results. Multifocal bladder mucosa lesion with invasion grades Ta, T1, Tis was detectable in all the patients at their inclusion into the study. Complete tumor regression was noted in 13 (72 %), 15 (83 %), and 17 (94 %) patients 1, 4, and 7 months after initiation of treatment, respectively. Following 10 and 13 months, no tumor tissue was found in the biopsy specimens from any patients. There were no evident local and systemic toxic reactions, including skin photosensitization.

Conclusions. The proposed technique versus the traditional treatments for superficial BC is advantageous in its high antitumor selectivity and the absence of obvious local and systemic toxic reactions (so in the possibility of multiple repetitions of a treatment procedure), and a complementary combination of photodynamic diagnosis and therapeutic exposure (PDT) during one procedure. Our proposed technique is a promising treatment for superficial BC, including carcinoma in situ.

Key words: superficial bladder carcinoma, photodynamic diagnosis, photodynamic therapy

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из самых распространенных (после рака предстательной железы) онкологических заболеваний в урологии. По данным ВОЗ, РМП составляет 3–4 % всех злокачественных новообразований [1–3].

Поверхностные формы РМП (Ta, T1, T *in situ*) обладают выраженной тенденцией к рецидивированию: частота рецидивов колеблется от 50 до 95 %. Группу высокого риска в отношении частоты рецидивов и возможного перехода в инвазивные стадии составляют больные с мультифокальным поражением мочевого пузыря, низкодифференцированными формами (G₃), а также больные раком T *in situ*. Так, при низкодифференцированном поверхностном РМП рецидивы после проведенного лечения возникают у 80 % больных, а почти у половины из них поверхностный рак переходит в инвазивные формы [4, 5]. РМП *in situ* прогрессирует в инвазивные формы у 54 % больных [5, 6].

Для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря используется трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР). Однако частота рецидивов в течение 1 года составляет в среднем 50 %. При выполнении ТУР мочевого пузыря не всегда можно говорить о радикальности и абластичности вмешательства [7]. Эффективность ТУР опухолей мочевого пузыря увеличилась после внедрения в клиническую практику флуоресцентного контроля, что позволило снизить вероятность рецидивирования до 10–15 %, но это по-прежнему не может считаться удовлетворительным результатом [8–11]. Для профилактики рецидивов при определенных показаниях применяется химио- и иммунотерапия. В последние годы популярность химиотерапии при поверхностном РМП значительно уменьшилась за счет широкого распространения иммунотерапии [12]. Недостатком химио- и иммунотерапии является токсичность препаратов, необходимых для их проведения, и их высокая стоимость, невозможность использования у лиц пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с осложненным соматическим статусом [13,14].

Возможности современной онкологии значительно расширились с появлением фотодинамической терапии (ФДТ) [15, 16]. ФДТ — принципиально новый метод лечения злокачественных новообразований, основанный на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимической реакции. При локальном облучении опухоли светом определенной длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли происходит фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое действие на опухолевые клетки. При этом происходит повреждение опухоли с постепенным ее замещением соединительной тканью [17].

Локальность фотодинамического повреждения опухоли обеспечивается селективностью накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани и направленным локальным, четко ограниченным облучением [18].

Все описанные методы ФДТ РМП на сегодняшний день применяются с помощью лазерного источника света с длиной волны в диапазоне 630–660 нм (красный спектр), в связи с чем исключается возможность проведения флуоресцентной диагностики, разделяются во времени этапы диагностики и лечения, возникает необходимость замены части оборудования в ходе вмешательства [19–21].

При использовании света с длиной волны от 400 до 430 нм (синий спектр) для флуоресцентного контроля на участках пораженной слизистой оболочки появляется видимая флуоресценция в красном спектре. Для совмещения во времени этапов флуоресцентной диагностики и ФДТ в ходе единой процедуры мы предложили использование в качестве фотосенсибилизатора вещества, спектр максимального поглощения которого приходится на длину волны в диапазоне от 400 до 430 нм. Соответствие заданным нами условиям отмечалось у фотодитазина (ди-(N-метилглюкаминовая)-соль-3-винил-13-карбокси-15-карбоксиметил-17-(2-карбоксиэтил)-2,7,12,18-тетраметил-8-этил-17,18-дигидропорфирина, производства «Бета-Гранд», Россия), со спектром максимального поглощения 402 нм. Таким образом, фотодитазин был выбран нами в качестве фотосенсибилизатора.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности предложенного нами метода ФДТ поверхностного РМП.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 18 пациентов в возрасте 66 ± 5 лет (60–75 лет) с поверхностным РМП (в стадии Ta-T1-Tis). Среди них было 3 женщины и 15 мужчин. Критерием включения в исследование было наличие опухоли мочевого пузыря с мультифокальным поражением слизистой оболочки, критерием исключения — степень инвазии опухоли T2 и более. Цистоскопия и ТУР-биопсия выполнялись под флуоресцентным контролем. Флуоресценция достигалась применением препарата Фотодитазин и источника монохромного света с длиной волны 402 нм. Фотодитазин пациентам вводился внутримышечно в дозе 10 мг в 20 мл физиологического раствора за 2 ч до вмешательства. Эндоскопические процедуры производились на оборудовании фирмы Storz для фотодинамической диагностики (ФДД). Источник монохромного света с длиной волны 402 нм на выходе оптического элемента имел мощность световой энергии 100 мВт. Длина волны в 402 нм соответствует спектру максимального поглощения молекулы фотодитазина. Это позволило снизить плотность световой энергии до 50–100 Дж/см²

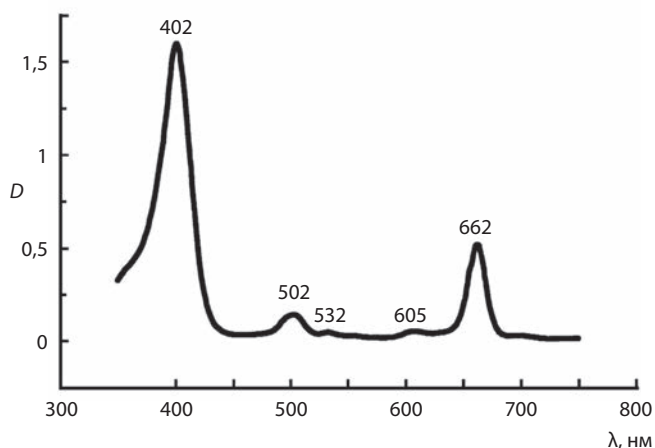


Рис. 1. График интенсивности поглощения в зависимости от длины световой волны молекулой фотодитазина

и достичь сравнимый с лазерным источником света с длиной волны 630 нм фотодинамический эффект (рис. 1).

Процедура начиналась с диагностического этапа, в ходе которого выявлялись флуоресцирующие участки поврежденной слизистой оболочки. Далее производилась ТУР выявленных поврежденных ее участков. Суммарное время экспозиции светового воздействия на слизистую оболочку мочевого пузыря составляла не менее 30 мин. Длительность необходимого светового воздействия при ФДТ рассчитывается исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы плотности световой энергии E (Дж/см²). Для ФДТ опухолей мочевого пузыря в спектре максимального поглощения фотодитазина (402 нм) она составляет 50–100 Дж/см². Выходная мощность (P_b) на конце световода для проведения ФДТ составляла 0,1 Вт. Время экспозиции T (с) для проведения ФДТ определялось как отношение эмпирически определенной плотности световой энергии E (Дж/см²) к плотности мощности P_s (Вт/см²):

$$T = \frac{E}{P_s}.$$

Плотность мощности P_s (Вт/см²) рассчитывали путем деления величины мощности на выходе световода (P_b , Вт) на площадь облучения (см²):

$$P_s = \frac{P_b}{S},$$

где P_s — плотность мощности, P_b — выходная мощность, S — площадь светового пятна.

Таким образом, время прицельной экспозиции составило от 5 до 10 мин, что при плотности энергии светового потока 100 Дж/см² позволяло рассчитывать на достаточный терапевтический эффект в разрушении опухолевых клеток.

Контрольные обследования пациентов после ФДТ по вышеописанной методике были проведены через 1, 4, 7, 10 и 13 мес.

Результаты проводимого лечения оценивались в ходе визуального (видимые опухоли, флуоресценция пораженных участков слизистой оболочки) и морфологического контроля (обнаружение в биоптатах жизнеспособной опухолевой ткани).

В ходе исследования нами произведена оценка динамики вероятности полной регрессии опухоли (метод Каплана—Майера), а также профиля нежелательных явлений.

Результаты

В настоящее время мы приводим обработанные данные 18 пациентов, которым была произведена ФДТ опухоли мочевого пузыря, срок наблюдения за которыми продлился более 1 года. У всех пациентов, включенных в исследование, при первом обследовании определялось мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. Степень инвазии распределялась в пределах Ta, T1 и T *in situ*. Мелкие папиллярные образования и четкие флуоресцирующие участки слизистой оболочки были резецированы под флуоресцентным контролем. Флуоресцирующие участки без четких контуров были подвергнуты прицельной ФДТ.

Первая контрольная оценка результатов ФДТ проводилась через 4 нед. В этот период согласно экспериментальным данным, как правило, происходит регрессия опухоли. В рамках контрольного обследования проводились повторная цистоскопия и ТУР-биопсия стенки мочевого пузыря с флуоресцентным контролем. При флуоресцентной цистоскопии в тех областях слизистой оболочки мочевого пузыря, где была обнаружена флуоресценция во время предшествующей ФДТ, отсутствовала специфическая флуоресценция и наблюдалась полная регрессия опухоли у 9 (50,0%) пациентов, у 4 (22,2%) наблюдались усиление флуоресценции и увеличение площади флуоресцирующей слизистой оболочки, а уменьшение интенсивности и объема флуоресценции — у 5 (27,8%) больных (рис. 2).

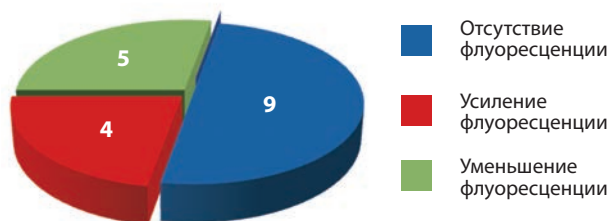


Рис. 2. Распределение уровня флуоресценции при контрольном обследовании через 4 нед

Диагностические результаты обследованных больных

Интенсивность флуоресценции	Количество измененных участков с момента начала лечения									
	1 мес		4 мес		7 мес		10 мес		13 мес	
	Флуоресценция	Опухоль (+)	Флуоресценция	Опухоль (+)	Флуоресценция	Опухоль (+)	Флуоресценция	Опухоль (+)	Флуоресценция	Опухоль (+)
Отсутствие	9	0	11	0	14	0	16	0	16	0
Усиление	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0
Снижение	5	3	5	2	4	1	2	0	2	0

По данным морфологического исследования, у 13 (72,2 %) пациентов, в том числе у 2 с усиленной флуоресценцией, при морфологическом исследовании клеток опухоли не обнаружено. В группе пациентов, у которых отсутствовала флуоресценция, в биоптатах, взятых из случайных участков, опухолевые клетки не выявлены. У 2 пациентов с усиленной флуоресценцией и у 3 пациентов с ослабленной флуоресценцией по-прежнему выявлялись клетки, свойственные переходно-клеточному раку стадии Ta и T *in situ*. Через 4 мес в ходе повторной диагностики вновь была выполнена кистоскопия под флуоресцентным контролем. При обнаружении флуоресцирующих участков слизистой оболочки производилась биопсия. Такие участки были выявлены у 7 (38,9 %) пациентов. Из них у 5 отмечалось снижение интенсивности флуоресценции. Усиление флуоресценции не зарегистрировано ни у одного пациента. При гистологическом исследовании у 3 (16,7 %) был выявлен переходно-клеточный рак стадии Ta и T *in situ*. У пациентов с отсутствием участков флуоресценции на слизистой оболочке мочевого пузыря при флуоресцентной кистоскопии в ходе морфологического исследования биоптатов опухолевых клеток не выявлено. Через 7 мес при повторном обследовании флуоресценция обнаруживалась у 4 пациентов, при этом четкие контуры определялись

только в 1 случае, у этого пациента был подтвержден переходно-клеточный рак мочевого пузыря в стадии T *in situ*. В остальных 3 случаях флуоресценции опухолевых клеток не выявлено. При контрольном обследовании через 10 и 13 мес у 2 пациентов определялись участки флуоресценции без четких контуров, морфологическое исследование биопсийного материала опухолевой ткани не выявило. Таким образом, у всех больных была отмечена фотодеструкция опухоли и отсутствие рецидивов в течение 13 мес наблюдения. Данные исследования представлены в таблице.

Результаты проведенного исследования отображены на графике кривой вероятности Каплана—Майера (рис. 3).

На протяжении исследования у пациентов, участвующих в исследовании, не было отмечено серьезных нежелательных явлений, связанных с токсическим действием фотодитазина, которые могли бы повлиять на проводимую терапию, в том числе проявлений системной фотосенсибилизации и симптомов раздражения мочевого пузыря.

Выводы

По данным нашего предварительного исследования, предложенный метод ФДТ представляется перспективным методом лечения РМП *in situ* с высокой степенью эффективности и без проявлений токсических реакций. Данный метод ФДТ поверхностного РМП выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей высокой избирательностью, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью при необходимости многократного повторения лечебного сеанса и, что особенно важно, сочетанием в 1 процедуре флуоресцентной диагностики и лечебного воздействия. Кроме того, для ликвидации опухоли у большинства больных, достаточно 1 курса ФДТ, который к тому же можно проводить в амбулаторных условиях.

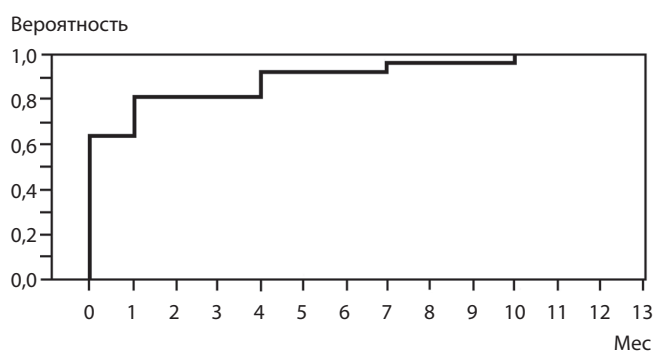


Рис. 3. Динамика вероятности полной регрессии опухоли в ходе лечения

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Экспер и клинич урол 2010;(1):4–11.
2. Заболеваемость населения России в 2006 году: Статистические материалы: в 2 ч. М., 2007 (электронная версия МЗиСР РФ и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗиСР РФ).
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2007 — Atlanta. American Cancer Society 2007. 72 p.
4. Sobin D.H., Wittekind C.H., editors. TNM classification of malignant tumors, ed. 6-th. New York: Wiley-Liss, 2002; p. 199–202.
5. Oosterlinck W., Witres F., Sylvester R. Diagnostic and Prognostic Factors in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer and Their Influence on Treatment and Outcomes. Eur Urol 2008;4:321–4.
6. Sylvester R., Kurth K., Denis L. et al. Predicting the short-term and long-term prognosis of patients with Ta T1 bladder cancer: Results of EORTC/MRC randomised clinical trials. Eur Urol 2001;39:471–80.
7. Thomas K., O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumor: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumors. Eur Urol 2008; 4:328–30.
8. Горелов С.И., Хейфец В.Х., Каган О.Ф. Метод флуоресцентной цистоскопии и его применение в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. СПб., 2004. 32 с.
9. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Кудашев Б.В. и др. Использование визуального и спектрального анализов флуоресценции АЛК-индуцированного протопорфирина IX с целью повышения радикальности трансуретральных резекций мочевого пузыря. Лазер мед 2000;11(5):29–31.
10. Fradet Y., Grossman H.B., Gomella L. et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol 2007;178:68–73.
11. Van der Meijden A.M., Sylvester R., Oosterlinck W. et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005; 48:361–71.
12. Friedrich M.G., Pichlmeier U., Schwaibold H. et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces the recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. Eur Urol 2007;52:1123–30.
13. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.M. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004;171:2186–90.
14. Au J.S., Badalament R.A., Wientjes M.G. et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Nat Cancer Inst 2001;93:597–604.
15. Странадко Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор. Лазер мед 2002(4):4–8.
16. Bamett A.A., Hatte J.C., Cairnduff F. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2003; 103:829–32.
17. Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. III Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»: Сб. М., 1999; с. 3–15.
18. Moan J., Peng Q., Iani V. et al. Biodistribution, pharmacokinetic and in vivo fluorescence spectroscopic studies of photo sensitizers. SPIE 1995; 2625:234–48.
19. Странадко Е.Ф. Экспериментально-клиническая разработка метода лазерной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с использованием отечественных фотосенсибилизаторов первого и второго поколения. Лазер маркет 1994(11–12):20–6.
20. Waidelich R., Beyer W., Knuchel R. et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. Urology 2003; 61(2):332–7.
21. Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. Technol Cancer Res Treat 2005;4(3): 283–93.