

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

© М. Н. Слесаревская, А. В. Соколов

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова

❖ **Цель исследования:** Целью исследования явилась оценка эффективности применения фотодинамической терапии вместе с трансуретральной резекцией при лечении 36 больных поверхностным раком мочевого пузыря. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотодитазин в средней дозе 0,8 мг/кг массы тела. Время экспозиции составляло от 12 до 48 минут. Рецидивирование опухолевого процесса в первые 12 месяцев после проведенного лечения отмечено только у 4 (11,1%) больных, что расценено как положительный результат.

❖ **Ключевые слова:** поверхностный рак мочевого пузыря, фотодинамическая терапия, фотодитазин.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой онкоурологии. Это связано, прежде всего, с высокими показателями заболеваемости и смертности от данной патологии. Ежегодно в мире регистрируют до 200 тыс. новых случаев РМП. В России в 2009 году выявлено 13 260 новых случаев РМП у мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости составил 12,18 на 100 тыс. мужского населения. У женщин в 2009 году отмечено 2828 случаев РМП, стандартизованный показатель заболеваемости составил 1,82 на 100 тыс. женского населения [3].

РМП характеризуют прогрессирующее течение и склонность к рецидивированию. В качестве стандартного оперативного вмешательства при лечении поверхностного РМП в настоящее время рассматривают трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря (ТУР). Однако вероятность возникновения рецидива опухоли после ТУР достаточно высока и в среднем составляет 50%, при этом примерно половина рецидивов развиваются в течение первого года после операции [1, 11]. Рецидивы после трансуретральной резекции поверхностного РМП выявляют у 30% больных при наличии одиночной опухоли и у 90% пациентов при мультифокальном поражении мочевого пузыря [10]. Прогрессирование заболевания и развитие мышечно-инвазивного РМП отмечено у 15% больных с опухолями стадии Та и у 33% больных с опухолями стадии Т1. В зависимости от размера опухоли прогрессирование регистрируют в 10% случаев при опухолях менее 3 см и в 35% — при размерах опухоли более 3 см [4, 5]. В связи с высокой частотой возникновения

рецидивов и прогрессирования поверхностного РМП полное излечение пациентов представляется весьма трудной задачей. В связи с этим важное значение приобретают мероприятия, направленные на профилактику рецидивов опухолевого процесса после ТУР. Основными направлениями адъювантного лечения являются внутривезикулярная химиотерапия, иммунотерапия, фотодинамическая терапия (ФДТ), позволяющие уменьшить вероятность рецидивирования РМП в среднем на 20% [2, 6].

ФДТ применяют для лечения и профилактики рецидивов поверхностного РМП с 80-х годов XX века. Использование ФДТ с этой целью стало возможным благодаря совершенствованию лазерных и эндоскопических технологий и появлению современных малотоксичных фотосенсибилизаторов. Фактически ФДТ представляет собой разновидность химиотерапии, при которой противоопухолевый препарат, в данном случае фотосенсибилизатор, активируется и оказывает свое цитотоксическое действие под влиянием световых лучей. При этом происходят фотохимические реакции и образуется «синглетный кислород». Это химическое соединение вызывает окисление клеточных структур опухоли с последующим их разрушением. Если степень разрушения клеточных структур достигает определенного порога, то клетки гибнут [6, 7]. Первые сеансы внутривезикулярной ФДТ провели J. Kelly и M. Shell [8, 9], которые показали возможность применения этого метода лечения и связь его результатов с величиной опухолевого очага. Авторы отметили, что при размере опухоли до 1,5 см ее полная деструкция происходит в 66,7–74% случаев, а при большем размере — только в 33% случаев.

В настоящее время ФДТ применяют в качестве первичного, противорецидивного, паллиативного лечения, а также в комбинации с традиционными методами лечения. При поверхностных формах опухолей мочевого пузыря ФДТ применяют в качестве основной или адьювантной терапии. Для проведения ФДТ предпочтение отдают фотосенсибилизаторам второго поколения. Последние являются производными хлорина Е6 и обладают мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра. К препаратам данной группы относится фотодитазин. Исходным сырьем для производства фотодитазина является микроводоросль *Spirulina platensis*. Препарат создан на основе производных хлорофилла А и характеризуется свойствами, существенно отличающимися от наиболее известных зарубежных и отечественных аналогов. Фотодитазин хорошо растворяется в воде и не образует агрегированных форм, характерных для производных гематопорфирина. Способность фотодитазина связываться с клеточными мембранами опухолевых клеток обуславливает его высокую фотодинамическую активность. Фотосенсибилизатор более интенсивно накапливается в активно делящихся клетках. Максимум накопления в опухоли наступает через 1,5–2 часа после введения препарата в организм человека. Индекс контрастности по отношению к окружающей нормальной ткани при этом составляет более 10.

Для проведения ФДТ при опухолях мочевого пузыря необходимо следующее оборудование: стандартный цистоскоп с прямым рабочим каналом 6Сн или катетеризационный цистоскоп, фиброоптическое волокно, эндоскопическая стойка, источник света. Важными характеристиками лазерных установок являются выходная мощность, время выхода на рабочий режим, гарантированное количество часов работы. В этом отношении неоспоримыми преимуществами обладают диодные лазеры. Они портативны, экономичны, не требуют водяного охлаждения, питаются от обычной электрической сети с напряжением 220 вольт и имеют гарантированный длительный период работы. Для проведения света от лазерной установки к опухоли используют кварцевые моноволоконные световоды длиной от 1,5 до 3 метров и диаметром 6Сн. В зависимости от характера отражения выделяют световоды с прямым и боковым отражением света. В качестве диффузора используют цилиндрический и сферический диффузоры.

Длительность светового воздействия при ФДТ рассчитывается, исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы световой энергии (Е). Для фотодинамической терапии опухолей

мочевого пузыря эта величина находится в диапазоне 300–600 Дж/см². Выходная мощность на конце световода во время ФДТ составляет 1–2 Вт.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения ФДТ вместе с ТУР при лечении больных с поверхностным РМП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в урологической клинике СПбГМУ имени акад. И. П. Павлова находились 36 больных с поверхностным РМП. Среди наблюдаемых больных были 21 мужчина и 15 женщин. Возраст пациентов составил в среднем $60,5 \pm 8,5$ лет и находился в диапазоне от 42 до 80 лет. Всем больным проводили стандартное урологическое обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные исследования, в том числе цитологический анализ мочи, цистоскопию, УЗИ, КТ или МРТ. Диагноз РМП верифицировали гистологически при исследовании образцов ткани из измененных участков стенки мочевого пузыря. При цистоскопии определяли размеры опухоли, характер роста (экзофитный или стелющийся) и количество опухолевых очагов. При УЗИ КТ или МРТ оценивали размер и глубину инвазии опухоли.

Всем больным с поверхностным РМП выполняли трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря в сочетании с ФДТ. Для проведения данных вмешательств использовали резектоскоп Karl Storz, стандартный цистоскоп с прямым рабочим каналом, лазерный аппарат АЛЮД-1 «Гранат» с выходной мощностью излучения 0,5–2 Вт и длиной волны 662 нм, интегральный измеритель мощности ИИП-1, световое волокно с прямым отражением света и цилиндрическим световодом и длиной диффузора 1–2 см.

За 1,5 часа до начала трансуретральной резекции внутривенно капельно пациентам в условиях полутемного помещения вводили препарат фотодитазин из расчета 0,5–1,5 мг/кг массы тела. Доза фотосенсибилизатора рассчитывалась для каждого больного индивидуально и зависела не только от его массы тела, но и от размера и характера опухоли мочевого пузыря. В среднем доза фотодитазина составляла 0,8 мг/кг массы тела. Непосредственно перед введением раствор фотодитазина разводили в 0,9% растворе NaCl в соотношении 1:4. Инфузию препарата осуществлял врач или медицинская сестра в его присутствии. Под спинальной анестезией проводилась ТУР опухоли мочевого пузыря до глубокого мышечного слоя, а затем под визуальным контролем проводили локальное облучение зоны резекции и окружающих

тканей лазером. Доза световой энергии составляла от 300 до 600 Дж/см², а мощность излучения — от 1 до 2 Вт. После завершения вмешательства мочевого пузыря дренировали уретральным катетером. Продолжительность сеанса ФДТ находилась в интервале от 12 до 48 минут и находилась в прямой зависимости от площади облучаемой поверхности, что, в свою очередь, определялось размером опухоли.

Время лазерного воздействия на опухолевую ткань рассчитывали по формуле:

$$t = E \times S / P;$$

где t — время экспозиции, с; E — эффективная доза световой энергии, Дж/см²; S — площадь поверхности опухоли, см²; P — мощность на конце световода Вт, с.

Поскольку фотодитазин выводится из организма в течение 28 часов после введения, больные после проведения ФДТ из-за возможной реакции кожи на свет в течение этого времени находились в специально оборудованной затемненной палате.

С целью оценки эффективности комбинированного лечения и выявления рецидивов РМП после операции больным каждые 3 месяца выполняли цистоскопию и цитологическое исследование мочи и каждые 6 месяцев — ультразвуковое исследование мочевого пузыря.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты дооперационного обследования позволили оценить особенности клинических проявлений РМП у наблюдаемых нами больных. Один опухолевый очаг был выявлен у 23 (63,9%) больных, от 2 до 4 опухолевых очагов — у 11 (30,5%) больных, 5 и более опухолевых очагов — у 2 (5,6%) пациентов. Опухоль размерами 3 см и менее обнаружена у 24 (66,7%), а более 3 см — у 12 (33,3%) больных. У всех обследованных больных диагностирован поверхностный РМП. При этом папиллярная опухоль, не прорастающая в собственную пластинку (стадия Та), выявлена у 9 (25%), а наличие опухолевой инвазии в субэпителиальную основу (стадия Т1) — у 27 (75%) пациентов. Степень дифференцировки опухоли была высокой (G-1) у 23 (63,9%) больных, умеренной (G-2) — у 10 (27,8%) больных, низкой (G-3) — у 5 (8,3%) больных. Чаще всего у наблюдаемых нами пациентов мы выявляли высокодифференцированные одиночные опухоли стадии Т1 и размером до 3 см.

В раннем послеоперационном периоде после удаления уретрального катетера у всех больных отмечено учащенное, болезненное мочеиспускание в течение 1–3 суток. Макрогематурия зафик-

сирована у 3 больных (8,3%) в первые сутки после операции. В дальнейшем ни у одного из пациентов макрогематурию не наблюдали. Проявлений системной токсичности фотодитазина в виде гиперемии или фотодерматита также отмечено не было.

Все пациенты находились под наблюдением по крайней мере 12 месяцев после операции, поэтому этот срок взят для анализа частоты рецидивирования РМП. Наибольший срок наблюдения на сегодняшний день составляет 18 месяцев после комбинированного лечения.

Рецидивы РМП отмечены у 4 (11,1%) из 36 находившихся под наблюдением больных. Рецидивы РМП были выявлены при контрольных обследованиях на сроках 9 и 12 месяцев после операции. Отмечено, что рецидивирование опухолевого процесса после комбинированного лечения РМП происходило у больных с изначально множественными очагами опухоли, умеренной или низкой дифференцировкой опухолевой ткани и при опухолях большого объема. В настоящем исследовании мы не смогли выявить связь между временем экспозиции и дозой фотосенсибилизатора, с одной стороны, и вероятностью рецидива опухоли мочевого пузыря с другой. Это связано, по-видимому, с недостаточно большим количеством наблюдаемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали целесообразность применения ФДТ вместе с трансуретральной резекцией при комбинированном лечении поверхностного РМП. В течение 1-го года после операции у 88,9% пациентов не выявлено рецидивирования опухолевого процесса. Продолжение исследований в данном направлении представляется весьма перспективным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартов А. Г., Сысоев П. А., Гушин Б. Я. Сравнительные результаты ТУР и электровапоризации при поверхностном раке мочевого пузыря / Материалы 4-й Всероссийской науч.-практич. конф. 2001. С. 68–69.
2. Русаков И. Г., Быстров А. А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря // Практическая онкология. 2003. № 4. С. 214–224.
3. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009. М., 2010. 196 с.
4. Botteman M. F., Pashos C. L., Hauser R. S. et al. Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature // Qual Life Res. 2003. Vol. 12, N 6. P. 675–688.
5. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer // Nat. Clin. Pract. Urol. 2007. Vol. 4, N 5. P. 254–260.

6. Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B. et al. Photodynamic therapy [Review] // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90, N 12. P. 889–905.
7. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem. Photobiol. 1992. N 55. P. 145–157.
8. Kelly J.F., Snell M.E., Berenbaum M.C. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma // Br. J. Cancer. 1975. N 31. P. 237.
9. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: A possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // J. Urol. 1976. Vol. 115. P. 150–151.
10. Lindemann-Docter K., Knuchel-Clarke R. Histopathology of urothelial carcinomas: crucial for patient management // Urologe A. 2008. Vol. 47, N 5. P. 627–638.
11. Parekh D. J., Bochner B. H., Dalbagni G. Superficial and muscle-invasive bladder cancer: principles of management for outcomes assessments // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, N 35. P. 5519–5527.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Slesarevskaya M. N., Sokolov A. V.

✧ **Summary.** The aim of the study was to evaluate the efficacy of photodynamic therapy and transurethral resection in the combined treatment of 36 patients with superficial bladder cancer. As a photosensitizer was used Photoditazine in average dose of 0.8 mg/kg body weight. Exposure time was from 12 to 48 minutes. Tumor recurrence in the first 12 months after treatment was observed in 4 (11.1%) patients, which is regarded by us as a perfectly acceptable.

✧ **Key words:** superficial bladder cancer; photodynamic therapy; Photoditazine.

Сведения об авторах:

Слесаревская Маргарита Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. E-mail: mns-1971@yandex.ru.

Соколов Аркадий Викторович — заведующий отделением лазерной медицины клиник Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. E-mail: soloo3@yandex.ru.

Slesarevskaya Margarita Nikolayevna — candidate of medical science. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mns-1971@yandex.ru.

Sokolov Arkadiy Viktorovich — St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: soloo3@yandex.ru.