

ФОТОДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ РАДИКАЛЬНОСТИ ПРОСТАТЭКТОМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «АЛАСЕНС»

ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития РФ,
Россия, 105425, г. Москва ул. 3-я Парковая, 51, тел. +7 (985) 1304354. E-mail: kallaev13@mail.ru

Интраоперационно применен метод фотодинамической диагностики с использованием фотосенсибилизатора «Аласенс» у больных раком предстательной железы, которым выполнялась открытая позадилоная и лапароскопическая простатэктомия. Проведены клинические исследования, и получены первые результаты. Метод позволяет интраоперационно детектировать пораженные участки ложа предстательной железы и хирургический край.

Ключевые слова: рак предстательной железы, фотодинамическая диагностика, «Аласенс», положительный хирургический край.

I. V. CHERNYSHEV, A. A. ZHERNOV, D. S. MERINOV, D. V. ALTUNIN, K. K. KALLAEV

PHOTODYNAMIC CONTROL OF RADICAL PROSTATECTOMY WITH THE USE OF PHOTOSENSITIZER «ALASENS»

Federal state establishment «Research institute of urology» of Russian health and social development Ministry,
Russia, 105425, Moscow, st. 3rd Park, 51, tel. +7 (985) 1304354. E-mail: kallaev13@mail.ru

Intraoperatively, the method of photodynamic diagnosis using a photosensitizer «Alasens» in patients with prostate cancer who underwent open retropubic and laparoscopic prostatectomy. Clinical studies and first results. The method allows detection of intraoperative lesions of the prostate bed, and positive surgical margins.

Key words: prostate cancer, photodynamic diagnosis, alasens, positive surgical margins.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из актуальных проблем современной онкоурологии. Основным методом лечения РПЖ в настоящий момент является радикальная простатэктомия (РПЭ). Критерием оценки эффективности лечения является онкоспецифическая выживаемость после оперативного вмешательства. Одним из главных факторов, влияющих на выживаемость, служит наличие остаточной опухоли, о чем свидетельствует положительный хирургический край (ПХК) [4, 8, 10]. По данным разных авторов, его частота после выполнения РПЭ составляет от 6% до 79% [2, 5]. О частоте выявления ПХК после операции можно судить по результатам исследования G. J. O'Dowd и соавт. [6], которые сообщили, что только в 52,4% наблюдений клинически локализованного РПЖ (T₁—T₂ стадии) было получено морфологическое подтверждение после РПЭ, а у остальных пациентов выявлена экстракапсулярная экстензия.

По данным проведенных исследований, вероятность 5-летнего безрецидивного периода при наличии ПХК составляет от 6,0% до 86,0% и от 47,0% до 94,6% при отрицательном статусе хирургического края [4, 8, 7, 9].

Экспресс-биопсия, применяемая в настоящее время во время выполнения РПЭ, 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 методом.

В связи с этим актуальной является разработка метода интраоперационной диагностики остаточной опухолевой ткани для идентификации группы больных с высоким риском местного рецидива, которым показано

проведение адъювантного лечения. К такому методу может быть отнесена флуоресцентная диагностика (ФД), которая в настоящее время применяется при поверхностных опухолях полых органов, кожи [3].

Целью нашего исследования является повышение радикальности оперативного лечения РПЖ при выполнении лапароскопической и открытой позадилоной РПЭ.

Задачей нашего исследования является интраоперационная оценка возможностей метода ФД у больных РПЖ с применением фотосенсибилизатора «Аласенс» для определения статуса хирургического края с последующим выполнением дополнительной биопсии позитивных зон.

Материалы и методы

45 больным с локализованной и местно-распространенной формой РПЖ в ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития в период с января по декабрь 2010 года проводилось радикальное хирургическое лечение: 15 (33%) лапароскопических (экстраперитонеоскопических) и 30 (67%) открытых позадилоных простатэктомий. Диагноз РПЖ установлен на основании трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым наведением. Предоперационные параметры обследования больных представлены в таблице 1.

В качестве фотосенсибилизатора был использован препарат «Аласенс» (5-аминолевулиновая кислота). Для возбуждения флуоресценции применяли специальное оборудование «Karl Storz» системы «D-Light C». Спектроскопическое исследование флуоресценции проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01 «Биоспект». Анализ полученных спектров проводили с помощью

Предоперационные параметры обследования больных

Показатель	Значение
Возраст, годы: медиана (min – max)	65 (53–75)
Уровень ПСА, нг/мл: медиана (min – max)	9,72 (1,2–40,6)
Сумма баллов по Глиссону	6 (4–10)
Объем простаты при ТРУЗИ, см ³ : медиана (min-max)	39 (25–71)
Клиническая стадия: T _{1c} N ₀ M ₀	
T _{2a} N ₀ M ₀	13,3%
T _{2b} N ₀ M ₀	24,5%
T _{2c} N ₀ M ₀	22,3%
T _{3a} N ₀ M ₀	26,7%
T _{3b} N ₀ M ₀	6,6%
T _{2c} N ₀ M ₀	6,6%

компьютерной программы «LESA Soft 9». Оценивали следующие показатели флуоресценции:

- обычное свечение (аутофлуоресценция) нормальной ткани простаты, ложа простаты, семенных пузырьков, шейки мочевого пузыря, задней уретры, без приема фотосенсибилизатора,
- фоновую флуоресценцию здоровых тканей простаты, ложа простаты, семенных пузырьков, шейки мочевого пузыря, задней уретры с введением фотосенсибилизатора,
- флуоресценцию опухоли без приема фотосенсибилизатора,
- флуоресценцию опухолевой ткани с введением фотосенсибилизатора,
- интенсивность флуоресценции опухоли,
- индекс контрастности флуоресценции в ткани опухоли, равный отношению интенсивности флуоресценции в ткани опухоли к интенсивности флуоресценции непораженной ткани,
- динамику прироста флуоресценции в ткани опухоли.

Полученные данные были сопоставлены с результатами гистологического исследования (рис. 1).

На графике видно, что линия нормальной ткани простаты зеленого цвета, линии синего и красного цвета соответственно отражают интенсивность флуоресценции непосредственно самой опухоли, которая значительно выше по сравнению с нормальной тканью простаты, что подтверждено данными гистологического исследования.

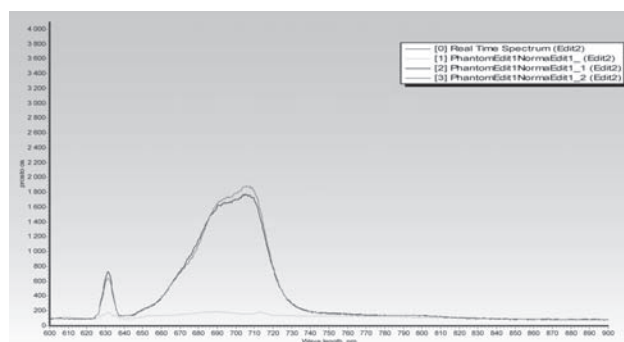


Рис. 1. График полученных спектров. Зеленая линия на графике – нормальная ткань простаты. Красная и синяя линии – опухолевая ткань простаты

После удаления предстательной железы, семенных пузырьков визуальную оценку флуоресцентного эффекта в режиме синего цвета ($\lambda = 380\text{--}420\text{ нм}$) проводили в области ложа предстательной железы, шейки мочевого пузыря и задней уретры. Определяемые фокусы красного свечения ($\lambda = 635\text{ нм}$) были интерпретированы как патологические поражения, которые дополнительно резецировались и передавались на гистологическое исследование отдельным номером (рис. 2).

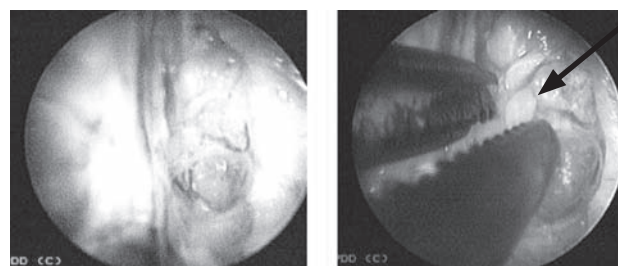


Рис. 2. Ложе простаты в белом свете через фотодинамический цистоскоп (а) (нативное изображение). Позитивный участок (показан стрелкой) при включении режима D-Light, подвергающийся дополнительному резецированию (б)

После получения результатов морфологического исследования удаленного материала ретроспективно оценивали истинность и ложность результатов ФД.

Для каждого из методов оперативного лечения РПЖ рассчитывались чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов по формулам в соответствии с методическими рекомендациями Всесоюзного научно-методического и контрольного центра по лабораторному делу Минздрава «Оценка диагностической информативности лабораторных тестов» [1].

$$Ч = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%; \quad С = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$$

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%; \text{ПЦОР} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} \times 100\%,$$

где Ч — чувствительность; С — специфичность; ПЦПР — предсказательная ценность положительного результата; ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата; ИП — истинно-положительный; ИО — истинно отрицательный; ЛП — ложноположительный; ЛО — ложноотрицательный.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что препарат «аласенс» способен избирательно накапливаться в опухолевых клетках, превращаться в протопорфирин IX и флуоресцировать при освещении синим светом определенного спектра ($\lambda=380-420$ нм).

Высокий контраст между опухолью и окружающими тканями обеспечивает выявление и уточнение границ опухоли при ФД непосредственно во время оперативного вмешательства. При оценке диагностических результатов у всех 6 пациентов со стадией T_{1c} (13,3%) после удаления предстательной железы интраоперационно при ФД не было отмечено позитивных участков как непосредственно в ложе, так и капсулы самой предстательной железы, что также в дальнейшем было подтверждено отсутствием ПХК при гистологическом исследовании макропрепарата. У 31 (69%) пациента из общей группы не было обнаружено положительной флуоресценции хирургического края. Из них у 27 (60%) пациентов отсутствие опухоли при ФД было подтверждено на основании гистологических исследований, у оставшихся 4 (9%) пациентов отрицательный результат при ФД оказался ложно-отрицательным. Следует отметить что ложно-отрицательные результаты были выявлены только в группе больных после открытой РПЭ.

Из общей группы у 14 пациентов (31%) ФД показала позитивный флуоресцентный сигнал. Из них у 9 (64% от группы с ФД позитивным сигналом) пациентов результат был подтвержден гистологически, а у оставшихся 5 (36%) пациентов был выявлен ложно-позитивный сигнал. В лапароскопической группе ложно-позитивных случаев 1 (7%), а в открытой группе — 4 (13%).

Следует отметить, что из 5 случаев ложно-позитивного сигнала гистологически определялась в 2 случаях фиброзно-мышечная ткань и у 3 пациентов — хроническое воспаление и очаговое кровоизлияние.

ПХК в обеих группах был выявлен у 13 (29%) пациентов. Процент обнаружения ПХК был примерно одинаков в обеих группах. В лапароскопической группе — 4 (26%) пациента и в открытой группе — 9 (30%) пациентов.

Сравнение результатов ФД между открытым и лапароскопическим методами РПЭ приведено в таблице 2.

Также проведен анализ эффективности ФД в зависимости от клинической стадии заболевания, результаты приведены в таблице 3.

Эффективность метода ФД при клинической стадии T_1 составила 100%. У больных с клинически локализованной стадией заболевания T_2 ($n=33$) в 11 (33%) случаях был выявлен местно-распространенный процесс (стадия pT_3-pT_4) после патоморфологического исследования. Метод ФД позволил нам в 5 (45%) случаях из 11 визуализировать опухолевый очаг во время операции, что позволило более радикально выполнить оперативное вмешательство.

Обсуждение

Общая частота ПХК у больных, оперированных нами по поводу РПЖ, составила 29%. Относительно высокая его частота объясняется запоздалой диагностикой заболевания вследствие поздней обращаемости пациентов (35,5% имели стадию pT_3-pT_4), а также ошибками при стадировании онкологического процесса (каждый третий пациент со стадией T_2 имел экстрапростатическую экстензию, т. е. T_3).

По данным исследования, ФД оказалась приблизительно одинаково информативной в обеих группах. Отсутствие ложно-отрицательных случаев в лапароскопической группе больных можно объяснить тем, что больные с более выраженной клинической стадией T_{3a} и более ($n=6$) были только в группе после открытых РПЭ. Также во время лапароскопической РПЭ операция проходит под оптическим увеличением и с меньшей кровопотерей, что сказывается на видимости операционного поля.

Полученные нами результаты говорят о том, что препарат в значительной степени накапливается в

Таблица 2

Результаты ФД в зависимости от метода выполненной РПЭ с последующим патоморфологическим исследованием

	Общая группа, $n = 45$ (100%)	Лапароскопическая группа, $n = 15$ (33%)	Открытая группа, $n = 30$ (67%)
Флуоресценция	14 (31%)	5 (33%)	9 (30%)
Без флуоресценции	31 (69%)	10 (67%)	21 (70%)
Позитивный хирургический край (гистологически)	13 (29%)	4 (26%)	9 (30%)
Ложно-позитивный	5 (11%)	1 (7%)	4 (13%)
Ложно-отрицательный	4 (9%)	0 (0%)	4 (13%)
Истинно позитивный	9 (20%)	4 (27%)	5 (17%)
Истинно отрицательный	27 (60%)	10 (67%)	17 (57%)
Чувствительность, %	69	100	55
Специфичность, %	84	90	81
ПЦПР, %	64	80	55
ПЦОР, %	87	100	81

Результаты ФД в зависимости от стадии заболевания с последующим патогистологическим исследованием

Клиническая стадия TNM	Число больных (n=45)	Количество совпадений стадии TNM	Патоморфологическая стадия pTNM	Эффективность, %
T ₁	6 (13,2%)	6 (100%)	pT ₁ – 0 (0%)	100
T ₂	33 (73,5%)	22 (67%)	pT ₃₋₄ – 11 (33%)	45
T ₃	6 (13,2%)	1 (16%)	pT ₄₋₅ (84%)	100

опухолевой ткани по сравнению с интактной тканью и интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани значительно выше. Установлена высокая диагностическая эффективность метода ФД в уточнении локализации и границ опухоли при всех стадиях заболевания. Выявлено, что риск появления ПХК возрастает по мере увеличения клинической стадии болезни.

Необходимо отметить, что из 11 случаев местнораспространенного процесса в 8 (73%) помимо РПЖ была диагностирована аденома предстательной железы средним объемом около ~36 см³, что могло сказаться на интерпретации картины КТ и МРТ на предоперационном этапе при установлении клинического диагноза и каким-то образом объяснить расхождение стадии заболевания. Таким образом, эффективность ФД у больных со стадией T₂ составила 45%. У больных с клинической стадией T₃ (n=6) при патоморфологическом исследовании в 5 (83%) случаях была выявлена стадия T₄ с распространением на соседние структуры. Следует отметить, что метод ФД показал 100%-ную эффективность на данной стадии, указав локализацию опухолевой ткани у всех 5 больных на соседних структурах с последующим патоморфологическим обоснованием. Следовательно, риск развития ПХК максимален при местнораспространенных формах РПЖ. Кроме того, имеется тенденция хирургов на начальном этапе классифицировать слабопозитивные области свечения в качестве пораженных опухолью тканей, которые могли бы объяснить частоту ложно-положительных случаев.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что ФД – перспективный и легко воспроизводимый в клинике метод, который позволит интраоперационно определить наличие опухолевого очага в ране, тем самым оценить радикальность выполненного оперативного вмешательства путем визуализации ПХК, что позволит снизить частоту местных рецидивов, повысить показатели безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng L. D., Darson M. F., Bergstralh E. J. et al. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma // *Cancer*. – 1999. – № 86 (9). – P. 1775–1782.
2. Swindle P., Eastham J. A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. urol.* – 2005. – № 174 (3). – P. 903–907.
3. Wieder J. A., Soloway M. S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margin after radical prostatectomy // *J. urol.* – 1998. – № 160 (1). – P. 299–315.

4. Петров С. Б., Ракул С. А. Положительный хирургический край при радикальной позадилоной простатэктомии: частота, прогностические факторы, медикаментозная профилактика // *Онкоурология*. – 2006. – № 1. – С. 40–44.

5. Epstein J. I. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive // *Am. j. surg. pathol.* – 1990. – № 14 (7). – P. 626–632.

6. Ackerman D. A., Barry J. M., Wicklund R. A. et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy // *J. urol.* – 1993. – № 150 (6). – P. 1845–1850.

7. Eastham J. A., Kattan M. W., Riedel E. et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. urol.* – 2003. – № 170 (4). – P. 2292–2295.

8. Walsh P. C., Donker P. J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // *J. urol.* – 1982. – № 128 (2). – P. 492–497.

9. Weldon V. E., Tavel F. R., Neuwirth H. et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // *J. urol.* – 1995. – № 153 (5). – P. 1565–1569.

10. Pettus J. A., Weight C. J., Thompson C. J. et al. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location // *J. urol.* – 2004. – № 171 (1). – P. 129–132.

11. Sofer M., Hamilton-Nelson K. L., Cavintos F. et al. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression // *J. urol.* – 2002. – № 167 (6). – P. 2453–2456.

12. O'Dowd G. J., Veltri R. W., Orozco R. et al. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer // *J. urol.* – 1997. – № 158 (6). – P. 687–698.

13. Соколов В. В., Чиссов В. И., Филоненко Е. В. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия с препаратами «фотосенс» и «аласенс»: опыт 11-летнего клинического применения // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2006. – № 5 (1). – С. 32–33.

14. Christoph Adam, Georg Salomon, Sebastian Walther, Dirk Zaak. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for the detection of positive surgical margins during radical prostatectomy in patients with carcinoma of the prostate: a multicentre, prospective, phase 2 trial of a diagnostic procedure // *Eur. urol.* – 2009. – № 55 (6). – P. 1281–1288.

15. Делекторская Л. Н., Пименова Л. М., Казашева О. Г. Оценка диагностической информативности лабораторных тестов (методические рекомендации) // *Кл. лаб. диагностика*. – 1992. – № 1–2. – С. 49–58.

Поступила 03.10.2011