

Интраоперационная фотодинамическая диагностика хирургического края при резекции почки по поводу рака

Photodynamic diagnostics of surgical margins during partial nephrectomy for kidney cancer

**I.V. Chernishev, D.A. Roschin,
Yu.V. Samsonov, D.V. Altunin,
R.A. Hanakaev**

The main criteria for the efficacy estimation of the organ-preservation surgery in patients with kidney cancer (KC) is the incidence of local recurrences and survival outcomes. The main cause of the local recurrence is non-radical manner of excision and multifocal tumor growth. Our study included 56 patients with KC which were treated operatively: 20 (35.7%) patients with open partial nephrectomy, 36 (64.2%) patients with laparoscopic partial nephrectomy. As photosensibilizer 'Alasens' (Russia) was used (5-aminolevulinic acid). Spectroscopic assessment of fluorescence was performed with the use of laser spectral apparatus LESA-01-BIOSPEK. In forty seven patients (84%) a positive fluorescence was not evident in the area of the surgical margin, which was confirmed also as the histologically apparent absence of tumor tissue in the margin. In 9 patients (16%, 4 patients with open, 5 with laparoscopic operation) positive fluorescence of the surgical margin was detected. In 7 patients (12%) of this group positive surgical margin was found as the result of pathomorphological investigation, in 2 patients (3%) a conclusion of false luminescence was made with angiomyolipoma as a finding at pathomorphology. The sensitivity of the method was found to be 78%, specificity – 84%. Drawing a conclusion, a high efficacy was shown for fluorescence as a method of the radicalism control during the organ-preserving operations on kidney. This accounts for a decrease in the risk of local recurrence and, consequently, for a better survival.

**И. В. Чернышев, Д. А. Роцин, Ю. В. Самсонов, Д. В. Алтунин,
Р. А. Ханакаев**

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Рак почки является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. В структуре злокачественных новообразований у взрослого населения России рак почки (РП) составляет около 3% всех опухолей. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания в России около 60 лет, при этом мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины [1]. По данным Аполихина О.И. и соавт. в 2010 году злокачественные новообразования почки составляли 3,6% от всех злокачественных новообразований и занимали 10 ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди обоих полов, среди мужского населения они составили 4,3% от всех злокачественных новообразований и заняли 9 ранговое место. Прирост заболеваемости за период 2005-2010 гг. составил +19,0% (+17,1% – у мужчин и +21,3% – у женщин) [2]. В США каждый год выявляется 30 000 новых случаев почечно-клеточного рака, в Европейском союзе – 20 000 и ежегодный темп прироста равен 2-3%. Мужчины в возрасте 50-70 лет вдвое чаще, чем женщины того же возраста, имеют рак почки. Увеличение частоты почечно-клеточного рака за последнее десятилетие произошло как вследствие ухудшения экологических факторов, так и за счет развития диагностической техники и улучшения диагностики опухоли [3].

Золотым стандартом лечения РП является радикальное оперативное лечение, однако в последние годы отмечается тенденция к расширению показаний к органосохраняющему лечению, что связано с увеличением частоты раннего выявления опухоли, когда размеры новообразования не превышают 3-5 см [4]. Ряд рандомизированных исследований последних лет показал, что резекция почки при РП имеет сопоставимые с нефрэктомией онкологические результаты, но при этом отмечены лучшие функциональные последствия [5]. Основными критериями оценки эффективности органосохраняющего лечения является частота местных рецидивов и отдаленная онкоспецифическая

выживаемость. Одними из основных причин локального рецидива, частота которого по данным Schlichter H. et al. может достигать 17,2%, являются нерадикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли [6]. Экспресс-биопсия, выполненная в процессе органосохраняющего лечения РП, не может служить точным методом оценки хирургического края. Это связано с тем, что при ее выполнении отсутствует возможность четко визуализировать опухоль в крае резекции и местах, где производится биопсия, т.е. биопсия из различных участков области резекции берется случайным методом. Следовательно, разработка методики, позволяющей лучше визуализировать подозрительные на опухоль участки с последующей биопсией из таких зон, является актуальной задачей на современном этапе. К таким методам может быть отнесена флуоресцентная диагностика (ФД), которая в настоящее время применяется при опухолях различной локализации. В урологии метод флуоресцентной диагностики широко используется для увеличения радикальности трансуретральной резекции мочевого пузыря при раке мочевого пузыря и контроля рецидивирования после проведенного лечения, позволяя осуществлять прицельную биопсию очагов с патологической флуоресценцией. При этом чувствительность и специфичность диагностики нормальных и патологических тканей, по данным Sieron A. et al., равны 96% и 65% соответственно [7]. Установлена высокая диагностическая ценность метода ФД в работе Каллаева К.К. для интраоперационного контроля радикальности открытых и лапароскопических оперативных вмешательств при раке предстательной железы [8].

В мировой литературе представлены только единичные работы, в которых проводилось изучение возможностей ФД при РП. При этом исследования, как правило, носили пилотный характер и включали крайне ограниченные когорты пациентов. Кроме того, в них отсутствуют четкие рекомендации о применении метода. Hoda MR., Popken G. [9]

проанализировали результаты применения фотосенсибилизатора 5-ALA для определения характера хирургического края при лапароскопической парциальной нефрэктомии. При этом чувствительность метода составила 95%, специфичность – 94% и точность диагностики равнялась 98%. Авторы пришли к выводу, что ФД является надежным инструментом для оценки типа опухоли и статуса хирургического края во время лапароскопической органосохраняющей хирургии [9]. В отечественной литературе имеются отдельные публикации, в которых описан опыт ФД рака почки на базе ФГБУ «НИИ урологии» [10]. Таким образом, вышеуказанные обстоятельства обусловили актуальность настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 56 больных РП, которым были проведены следующие операции: 20 (35,7%) больным выполнена открытая резекция почки, 36 (64,2%) – лапароскопическая резекция почки. Средний возраст больных составил 52,2 (28–74) года. В изучаемой группе пациентов было 33 мужчин (58,9%) и 23 женщины (41,07%). У 27 (48,2%) пациентов опухоль была локализована в левой почке, у 25 (44,6%) пациентов – в правой почке, двухстороннее поражение – у 4 (7,1%) пациентов. Размер опухоли составлял в среднем 3,2 (1,5–4,5) см. Больные в зависимости от стадии зараспределились следующим образом: pT1a – 52 (92,8%), pT1b – 2 (3,5%), pT2a – 2 (3,5%) (табл. 1). Все оперативные вмешательства выполнялись в условиях тепловой ишемии 15,6 (10–3) мин.

В качестве фотосенсибилизатора был использован отечественный препарат Аласенс – 5-аминолевулиновая кислота, которая является предшественником протопорфирина IX в организме человека. Механизм ее действия основан на способности опухолевых клеток к повышенному накоплению в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты фотоактивного протопорфирина IX, наличие которого можно определить

по специфической флуоресценции, вызываемой специальными источниками излучения. Протопорфирин IX накапливается и сохраняется в значительном количестве в опухоли в течение нескольких часов, в то время как в нормальных клетках он быстро превращается в фотонеактивный гем под действием феррохелатазы. Результатом этого служит высокий флуоресцентный контраст опухоли относительно окружающей ткани, достигающий 10–15-кратной величины для различных опухолей.

Препарат Аласенс назначали перорально (1,5 г разводили в 100 мл питьевой негазированной воды) за 4 часа до операции. Для возбуждения флуоресценции применяли специальное оборудование Karl Storz системы D-Light C. Спектроскопическое исследование флуоресценции проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК. Для возбуждения флуоресценции применяли гелий-неоновый лазер с длиной волны 630,8 нм и мощностью 25 мВт.

При резекции почки оценивалась зона хирургического края для выполнения наиболее радикального вмешательства, при флуоресцентном контроле регистрировалось наличие или отсутствие зон патологического свечения на резецированной поверхности. Анализ полученных спектров проводили с помощью компьютерной программы LESA-Soft 9.

Оценивали следующие показатели флуоресценции:

- обычное свечение (аутофлуоресценция) нормальной ткани почки без приема фотосенсибилизатора;
- фоновую флуоресценцию здоровых тканей почки с введением фотосенсибилизатора;
- флуоресценция опухоли почки без приема фотосенсибилизатора;
- флуоресценция опухолевой ткани с введением фотосенсибилизатора;
- интенсивность флуоресценции опухоли;
- индекс контрастности флуоресценции в ткани опухоли, равный отношению интенсивности флуоресценции в ткани опухоли

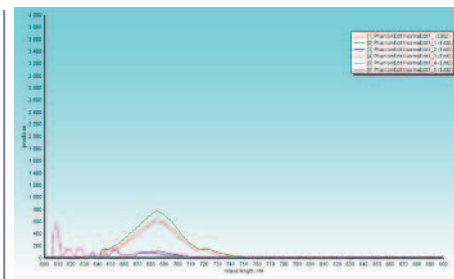


Рис. 1. График полученных спектров. Фиолетовая и синяя линии на графике – нормальная ткань почки. Красная и зеленая линии – опухолевая ткань почки

к интенсивности флуоресценции непораженной ткани;

– динамика прироста флуоресценции в ткани опухоли.

На рис. 1 представлены спектры флуоресценции нормальной и опухолевой ткани почки. Видно, что линия нормальной ткани почки фиолетового, синего цветов, линии зеленого и красного цвета соответственно отражают интенсивность флуоресценции непосредственно самой опухоли (аутофлуоресценция и с введением сенсibilизатора), которая значительно выше, чем в интактной ткани почки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении резекции почек при ФД были получены изображения почек в белом и синем цвете. На рис. 2 представлено изображение почки в белом (нативном) свете, на рис. 3 – в синем свете. Видно, что при флуоресцентной диагностике отчетливо

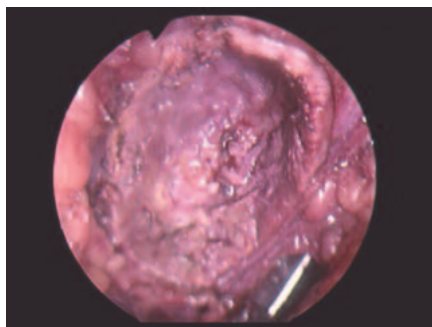


Рис. 2. Хирургический край при резекции почки без флуоресценции

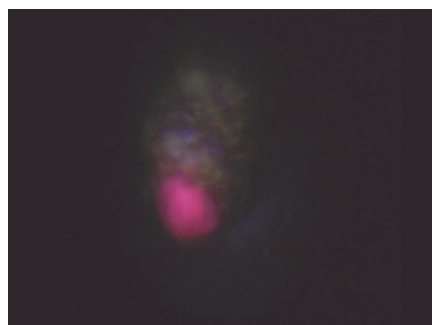


Рис. 3. Хирургический край при резекции почки при флуоресценции

Таблица 1. Общая характеристика больных

Вид операции	Открытая резекция почки		Лапароскопическая резекция почки
	20(35,7%)		36(64,2%)
Пол	Мужчины		Женщины
	33(58,9%)		23(41,07%)
Стадия заболевания	pT1a	pT1b	pT2a
	52(92,8%)	2(3,5%)	2(3,%)
Локализация опухоли	Правая почка	Двухсторонний процесс	Левая почка
	25(44,6%)	4(7,1%)	27(48,2%)

Таблица 2. Результаты ФДД в зависимости от вида операции

	Общая группа N – 56	Открытая резекция почки N – 20	Лапароскопическая резекция почки N – 36
Флуоресценция хирургического края	9(16%)	4(7,1%)	5(8,9%)
Без флуоресценции	47(83,9%)	14(25%)	33(59%)
Ложно положительный	2(3,5%)	0(0%)	2(3,5%)
Ложно отрицательный	1(1,8%)	1(1,8%)	0(0%)
Чувствительность	78%	100%	60%
Специфичность	84%	70%	89%

визуализируется ткань почки с участком ярко-красного свечения, четко видны локализация, размер и границы опухолевой ткани.

У 47 пациентов (83,9%) не было обнаружено положительной флуоресценции хирургического края резекции, что было подтверждено при гистологическом исследовании. У 9 (16%) пациентов (у 4 пациентов – открытая резекция почки, 5 – лапароскопическая резекция почки) ФД продемонстрировала позитивную флуоресценцию хирургического края, у 7 (12,5%) из них результат был подтвержден морфологически, выявлен почечно-клеточный рак, негативная контрольная флуоресценция хирургического края, подтвержденная гистологически. У двух пациентов после лапароскопической ре-

зекции почки имело место ложноположительная флуоресценция, гистологическое заключение – ангиомиолипома, негативная контрольная флуоресценция хирургического края подтверждена гистологически.

Чувствительность метода ФД в общей группе составила 78%, специфичность – 84% (табл. 2).

После удаления опухолевой ткани вы-

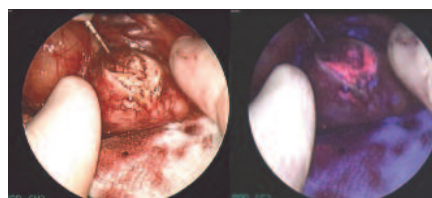


Рис. 4. Удаленная опухолевая ткань почки без флуоресценции, и с флуоресценцией

полнялась оценка флуоресценции этой ткани. На рис. 4 представлена фотография опухоли после резекции почки в нативном свете и с флуоресценцией, на которой четко видна граница между опухолью и нормальной тканью. Опухолевая ткань приобретает розовый цвет, а нормальная ткань – синий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют о том, что препарат Аласенс в значительно большей степени накапливается в опухолевой ткани по сравнению с нормальной почечной паренхимой, и интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани существенно выше. Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности метода флуоресцентной диагностики в оценке радикальности оперативного вмешательства при органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака. Это позволяет снизить риск местного рецидива заболевания и, следовательно, повысить продолжительность безрецидивного течения заболевания.

Окончательные выводы будут сделаны по мере накопления большего клинического материала и изучения отдаленных результатов оперативного лечения. ■

Резюме:

Основными критериями оценки эффективности органосохраняющего лечения рака почки (РП) является частота местных рецидивов и отдаленная выживаемость. Причинами локального рецидива являются нерадикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли. В наше исследование включены данные 56 больных РП, которым проводилось оперативное лечение: 20 (35,7%) больным выполнена открытая резекция почки, 36 (64,2%) – лапароскопическая резекция почки. В качестве фотосенсибилизатора был использован отечественный препарат Аласенс (5-аминолевулиновая кислота). Спектроскопическое исследование флуоресценции проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК. У 47 пациентов (84%) не было обнаружено положительной флуоресценции хирургического края резекции, и у всех отсутствие опухолевой ткани подтверждено гистологическим исследованием. У 9 (16%) пациентов: (у 4 пациентов – открытая резекция почки, 5 – лапароскопическая резекция почки) – ФД продемонстрировала позитивную флуоресценцию хирургического края. У 7 (12%) пациентов из них результат был подтвержден морфологически, у 2 (3%) пациентов имело место ложноположительная флуоресценция, гистологическое заключение – ангиомиолипома. Чувствительность метода ФД в общей группе составила 78%, специфичность – 84%.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о высокой эффективности применения метода ФД в оценке радикальности оперативного вмешательства при органосохраняющем лечении РП. Это приводит к снижению риска местного рецидива заболевания и, следовательно, повышает продолжительность безрецидивного течения заболевания.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, фотодинамическая диагностика, аласенс, положительный хирургический край.

Key words: kidney cancer, kidney resection, photodynamic diagnosis, Alasens, a positive surgical margin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. Чисова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.]. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. 260 с.
2. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Сивков А.В., Алтунин Д.В., Мельник К.К., Комарова В.А. Эффективность фотосенсибилизатора Аласенс для оценки радикальности операции по поводу рака почки. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. №2. С.58 – 60.
3. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Atlas of Tumour Pathology, 4-rd Ser., Fasc.I-Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 2004. P. 124-137.
4. Dawson P, Peters AM. Dynamic contrast bolus computed tomography for the assessment of renal function. // Invest Radiol. 1993. Vol. 28. N 1 P. 1039-1042.
5. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. // Lancet. 2009. Vol. 28, N 373. P. 1119-1132.
6. Schlichter A, Wunderlich H, Junker K, Kosmehl H, Zermann DH, Schubert J. // Where are the limits of elective nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma? // Eur Urol. 2000. Vol. 37, N 5. P.517-520.
7. Sieron A, Szygula M, Wojciechowski B. Photodynamic vs. autofluorescent diagnosis of urinary bladder using Xillix LIFE system. // 9th World congress of the international photodynamic association. 2003. P.15-75.
8. Каллаев К.К. Интраоперационный фотодинамический контроль радикальности простатэктомии: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012. 148 с.
9. Hoda MR, Popken G. Surgical Outcomes of Fluorescence-Guided Laparoscopic Partial Nephrectomy Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrin IX. // J Surg Res. 2009. Vol.154, N.2. P. 220-225.
10. Чернышев И.В., Алтунин Д.В., Самсонов Ю.В., Каллаев К.К.. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С. 92- 94.