

## Опыт применения раствора гидрохлорида 5-аминолевуленовой кислоты в диагностике и лечении поверхностного уротелиального рака мочевого пузыря

А. И. Рожин, В. О. Магер, А. В. Замятин  
Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

В последнее время возможности диагностики рака мочевого пузыря сильно продвинулись вперед. Благодаря техническим достижениям, появились новые аппараты для ультразвуковой, рентгеновской, магнитно-резонансной томографии. Внедрены новые лабораторные методы диагностики.

Несмотря на это, существует проблема диагностики начальных стадий рака мочевого пузыря.

Стандартом лечения поверхностного рака мочевого пузыря остается на сегодняшний день трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей адьювантной внутрипузырной химио- или иммунотерапией. При анализе результатов проведенного лечения остается ряд нерешенных задач, одной из которых является высокий риск рецидивов рака мочевого пузыря. Частота их, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 90%. При этом существует большое количество ранних рецидивов. При диагностировании рецидива специалисты очень часто сталкиваются с прогрессией заболевания: либо увеличивается глубина инвазии, либо возрастает злокачественность опухоли. В последующем это приводит к выбору другого метода лечения, чаще органосохраняющего.

Причинами рецидивов опухоли после ТУР являются:

1. наличие мелких папиллярных, пропущенных при цистоскопии, опухолей;
2. наличие плоских эндотелиальных опухолей (CIS).

Рак мочевого пузыря — это заболевание всей слизистой. Используемые в настоящее время методы не в состоянии в полной мере

определить опухолевые процессы при поверхностном раке мочевого пузыря.

Ряд работ, проведенных по изучению ранних рецидивов, сводился к проведению ранних повторных трансуретральных резекций мочевого пузыря (Re TUR) в короткие сроки после первой операции (4–6 недель), что позволяло исключить истинные рецидивы. При анализе данных в 32–75% случаев выявили наличие опухоли, что сопоставимо с частотой рецидивов. Таким образом, в большинстве случаев при выявлении рецидива после ТУР имеет место продолженный рост ранее удаленной опухоли. (Engelhardt P.F. 1999, Harri Y, Herr W 1999).

Даже при резекции одиночной опухоли в 25–30% случаев при Re TUR выявлены другие опухолевые образования, что еще раз подтверждает общепринятое мнение: рак мочевого пузыря — заболевание всей слизистой.

Такая ситуация заставила искать новые пути выявления опухоли мочевого пузыря.

В 1996 г. в г. Мюнхен, в госпитале Гроссхадерн Университета Людвига Максимилиана была разработана методика флуоресцентного обнаружения опухолей мочевого пузыря (Kriegmair M., Baumgartner R., Knuchel R. *Detection of early bladder cancer by 5 aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence // Urology, 1996, 155: 105–110*).

Первоначально принцип окрашивания был применен в дерматовенерологии для демаркации и фотодинамической терапии кожных заболеваний. С середины 90-х годов метод стали использовать в урологии.

Принцип метода в выработке внутриклеточного флуоресцирующего протопорфирина 9 из 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК), преимущественно в опухолевых клетках, благодаря стимуляции извне.

5-АЛК — исходный продукт внутриклеточного биосинтеза гемма. В цепи биохимических реакций образуются предшественники порфи-

Рожин Александр Игоревич — сотрудник отделения;  
Магер Владимир Остапович — заведующий онкоурологическим отделением;  
Замятин Александр Викторович — сотрудник отделения.

ринов, в том числе протопорфирин 9, который ответственен за флуоресценцию.

В онкоурологическом отделении ОГУЗ СООД трансуретральная резекция с флуоресцентным контролем выполнена у 25 пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. За два часа до манипуляции, в опорожненный мочевой пузырь вводилось 50 мл свежеприготовленного 3% раствора гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты («Аласенс»). В течение 2-х часов до момента операции пациент не опорожнял мочевой пузырь. Пациенту рекомендуется движение, что способствует равномерному распределению препарата.

Проведена фотодинамическая цистоскопия, чтобы оценить предполагаемый объем оперативного лечения. Затем была выполнена стандартная трансуретральная резекция, во время которой удалялась основная опухолевая масса. Третьим этапом выполнялась цистоскопия в фиолетовом свете, оценивалось количество флуоресцирующих участков, при обнаружении которых произведена резекция этих участков.

Из 25 пациентов 4 были женщины, 21 — мужчины. Возраст составил от 28 до 72 лет. У 10 пациентов трансуретральная резекция выполнялась по поводу первичного поверхностного рака мочевого пузыря, у 15 по поводу рецидива заболевания. У 4 пациентов эффекта флуоресценции выявлено не было. Мы связываем это с недостаточной экспозицией 5-АЛК в мочевом пузыре.

У 21 пациента отмечена первичная флуоресценция. Из них у 13 пациентов выявлено красное свечение после трансуретральной резекции в белом свете (стандартная ТУР), то есть эти участки были не обнаружены при обычной визуализации. Произведена резекция флуоресцирующих участков, в 10 случаях выявлен рак мочевого пузыря, в 3 — выявлена дисплазия, воспаление. В общей сложности

нами получено 38 биоптатов из флуоресцирующих участков после резекции в белом свете, из них в 33 случаях (86,84%) был выявлен рак мочевого пузыря (34% — CIS; 66% — опухоли в стадии Та-Т1). В 5 (13,16%) биоптатах выявлено воспаление и дисплазия.

Таким образом, у 13 пациентов не выявлено резидуальной опухоли при стандартной трансуретральной резекции. Все флуоресцирующие участки слизистой были изменены, в большинстве случаев это опухолевое поражение, только в 13,16% это воспаление и дисплазия.

По данным *Kriegmair M. Et all*, чувствительность метода при CIS составляет 100%, специфичность 60,7%, при опухоли стадии Та-Т1 чувствительность 98,9%, специфичность 63,9%. Наш опыт применения данной методики еще не велик, но можно сделать вывод, что чувствительность его достаточно высока.

Побочные явления, описанные в литературных данных, такие как дизурия или фототоксические реакции кожи, в наших наблюдениях не отмечены.

Метод флуоресцентной цистоскопии позволяет повысить радикализм трансуретральной резекции и тем самым уменьшить количество рецидивов, делает более информативной визуализацию мелких папиллярных образований и CIS, не увеличивая при этом время операции, не утяжеляя состояние пациента.

## Литература

1. Б. П. Матвеев, К. М. Фигурин, О. Б. Корякин. Рак мочевого пузыря. Москва; 2001; 43-48.
2. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R. Detection of early bladder cancer by 5 aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence // *Urology*, 1996; 155: 105-110.
3. Engehardt PF, Simak R, Riedl CR. Is a second look TUR-b in patient with superficial bladder cancer necessary // XIV-th Congress Stockholm, April 7-11, Abstracts CD-ROM.
4. Herr H. The value of second TUR-b in evaluating patients with bladder tumors // *Urology*, 1999; 162: 74-76.