

## Руководители ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрави»

Факс (495) 945-68-82; E-mail: [mnioi@mail.ru](mailto:mnioi@mail.ru)

<b>Чиссов Валерий Иванович</b>	директор Института, председатель правления Ассоциации онкологов России, т. 945-19-35
<b>Старинский Валерий Владимирович</b>	зам. директора, рук. Всероссийского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований, т. 945-63-60
<b>Бутенко Алексей Владимирович</b>	зам. директора, т. 945-86-49
<b>Андреевский Анатолий Григорьевич</b>	главный врач, т. 945-82-97
<b>Данилова Татьяна Викторовна</b>	ученый секретарь, т. 945-64-97
<b>Богданова Наталья Викторовна</b>	рук. центра амб. диагностики и лечения (поликлиника), т. 945-94-74
<b>Александрова Лариса Митрофановна</b>	рук. отд. стандартизации в онкологии, т. 945-14-92
<b>Бойко Анна Владимировна</b>	рук. отд. лучевой терапии, т. 945-18-52
<b>Болотина Лариса Владимировна</b>	рук. отд. химиотерапии, т. 945-75-51
<b>Бочарова Ирина Александровна</b>	рук. физико-технического отд., т. 945-87-07
<b>Вашакмадзе Леван Арчилович</b>	рук. отд. абдоминальной онкологии, т. 945-88-40
<b>Волченко Надежда Николаевна</b>	рук. отд. онкоцитологии, т. 945-88-14
<b>Мокина Валентина Дмитриевна</b>	рук. отд. госпитального регистра, т. 945-81-52
<b>Новикова Елена Григорьевна</b>	рук. отд. онкогинекологии, т. 945-88-20
<b>Осипова Надежда Анатольевна</b>	рук. отд. анестезиологии и интенсивной терапии, т. 945-88-53
<b>Пак Дингир Дмитриевич</b>	рук. отд. общей онкологии, т. 945-88-50
<b>Рахманин Юрий Анатольевич</b>	рук. отд. дистанционной лучевой терапии, т. 945-87-17
<b>Решетов Игорь Георгиевич</b>	рук. отд. микрохирургии, т. 945-87-23
<b>Русаков Игорь Георгиевич</b>	рук. отд. онкоурологии, т. 945-23-47
<b>Седых Сергей Анатольевич</b>	рук. отд. лучевой диагностики, т. 945-86-47
<b>Сергеева Наталья Сергеевна</b>	рук. отд. прогноза эффективности консервативного лечения, т. 945-74-15
<b>Соколов Виктор Викторович</b>	рук. отд. эндоскопии, т. 945-88-07
<b>Степанов Станислав Олегович</b>	рук. отд. ультразвуковой диагностики, т. 945-88-09
<b>Тепляков Валерий Вячеславович</b>	рук. отд. травматологии и ортопедии опухолей, т. 945-03-60
<b>Трахтенберг Александр Хунович</b>	рук. отд. легочной онкологии, т. 945-88-44
<b>Тюрин Наталья Геннадиевна</b>	рук. отд. высокодозной химиотерапии, т. 945-14-70
<b>Франк Георгий Авраамович</b>	рук. патологоанатомического отд., т. 945-86-44
<b>Якубовская Раиса Ивановна</b>	рук. отд. модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии, т. 945-87-16
<b>Дарьялова Софья Львовна</b>	профессор кафедры онкологии ФПО ММА им. И.М.Сеченова, т. 945-88-08
<b>Соколова Ирина Никаноровна</b>	зав. редакцией журнала «Российский онкологический журнал», т. 945-64-97
<b>Черниченко Андрей Вадимович</b>	исполнительный директор Ассоциации онкологов России, т. 945-88-28

По вопросам обучения на рабочем месте обращаться в отделение стандартизации в онкологии:

**Александрова Лариса Митрофановна** – рук. отделения, т. 945-14-92  
**Лутковский Александр Сергеевич** – ст. н. с. отделения, т. 945-86-58  
**Савинов Владимир Александрович** – ст. н. с. отделения, т. 945-86-58

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ П. А. ГЕРЦЕНА  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

## ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА АЛАСЕНС

(медицинская технология)

Москва 2009

УДК 616-006.04-073.432.19  
ББК 55,6  
Ф 69

Русаков И.Г., Соколов В.В., Теплов А.А. и др.  
Флюоресцентная диагностика поверхностного рака мочевого пузыря с применением препарата аласенс.  
М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». -2009.-илл.-15 с.  
ISBN 5-85502-014-2

Технология флюоресцентной диагностики поверхностного рака мочевого пузыря включает флюоресцентную цистоскопию с препаратом аласенс и локальную флюоресцентную спектроскопию. Технология позволяет выполнять прицельные биопсии, снизить число диагностических ошибок, достоверно оценить площадь опухолевого поражения слизистой оболочки мочевого пузыря, особенно в зонах формирующегося и сформированного рубца стенки мочевого пузыря после хирургического лечения. Применение данной технологии повышает специфичность флюоресцентной диагностики с 70 до 85% при сохранении высокой чувствительности метода – 94%.

Медицинская технология предназначена для врачей-онкологов, урологов, врачей эндоскопических отделений и может быть использована в специализированных онкологических учреждениях.

*Регистрационное удостоверение* ФС № 2009/116 от 27.05. 2009 г.

*Учреждение-разработчик:* ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»

*Авторы:* проф. И.Г.Русаков, проф. В.В.Соколов, д.м.н. А.А.Теплов, д.м.н. Е.В.Филоненко, к.ф.н. Н.Н.Булгакова, Р.В.Ульянов, Д.В.Сидоров.

*Рецензенты:* заместитель директора ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий» докт.мед.наук, профессор И.В. Чернышев; ст.науч.сотр. отдела комбинированных методов лечения ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий» канд.мед.наук А.А. Костин.

*Ответственный за издание:* профессор В.В. Старинский

ISBN 5-85502-014-2

© Коллектив авторов, 2009 г.  
© ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена  
Росмедтехнологий», Москва, 2009 г.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеемость раком мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и около 4% всех онкологических заболееваний. С 1996г. прирост показателя заболеемости данной патологией составил 22,57% [Чиссов В.И., 2008]. В 2006г. заболеемость злокачественными опухолями мочевого пузыря (МП) составила 8,93 человека на 100000 населения. Ежегодно в нашей стране регистрируется 13022 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМП. На момент установления диагноза более чем у 2/3(70-85%) больных выявляется поверхностный РМП, т.е. рак с инвазией не глубже слизистого слоя – Та, Тis, Т1 [Матвеев Б.П., 2001].

РМП характеризуется частым рецидивирующим течением. Частота рецидивов при наблюдении за больными в сроки до 10-15 лет после проведенного лечения составляет 50-95% [Матвеев Б.П., 2001, Русаков И.Г., 2003]. Основным методом лечения поверхностного РМП остается трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. Рецидивирование заболеевания после ТУР обусловлено наличием не выявленных до операции очагов *сг in situ*, мультицентричностью поражения слизистой оболочки мочевого пузыря, и возможностью имплантации опухолевых клеток во время ТУР [Кудашев Б.В., 2001].

Таким образом, основной проблемой является мультицентрический рост уротелиальных карцином.

В настоящее время для решения этих задач в большинстве клиник нашей страны используют рутинную цистоскопию с гистологическим исследованием и ультразвуковое трансректальное (трансвагинальное) исследование, что, как правило, не позволяет выявить *сг in situ*, а опухолям Та и Т1 не дает достаточно полной количественной и прогностической характеристик, в ряде случаев не позволяет определить истинные границы опухолевого поражения. Неадекватная оценка опухолевого поражения слизистой МП при использовании обычной цистоскопии в белом свете приводит к частым рецидивам после ТУР и продолженному росту опухоли ввиду нерадикально проведенного лечения, что ведет к прогрессированию опухолевого процесса.

В последнее десятилетие как в нашей стране, так и за рубежом широко изучались возможности флюоресцентной диагностики (ФД) при фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей основных локализаций, в том числе при РМП [Чиссов В.И., 2003, Baert, 1993, Digan, 1991]. Однако применение экзогенных фотосенсибилизаторов для самостоятельного флюоресцентного диагностического исследова-

дования в онкологии не получило широкого распространения. Это связано с низкой (1,5-2) флюоресцентной контрастностью опухоли на фоне неизменной слизистой оболочки после внутривенного введения таких фотосенсибилизаторов, как фотофрин, фотогем, фотосенс, а также повышенной фоточувствительностью кожи и необходимостью соблюдения ограниченного светового режима от 4 до 6 нед.

В настоящее время наибольшие перспективы в выявлении поверхностных опухолей МП связаны с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК – аласенс). Аласенс является эндогенным соединением, одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее избыточное введение в организм (или в ткани отдельных органов) приводит к ингибированию последнего этапа синтеза гема и накоплению его предшественника – эндогенного протопорфирина IX (ППИХ) [Penq, 1997]. При внутривенном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходноклеточного РМП синтезируется в 10 раз большее количество ППИХ, чем в нормальной слизистой МП [Datta et al., 1998]. Поскольку ППИХ интенсивно флюоресцирует в красной области спектра, результатом его накопления в опухолевых клетках является возможность выявления очагов РМП по флюоресценции аласенсиндуцированного ППИХ. Данный феномен составляет основу метода индуцированной фотодинамической диагностики (ФДД) РМП.

Как показали зарубежные клинические исследования, чувствительность метода ФДД достигает более 90%, что намного превышает максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%). Однако высокая чувствительность метода сопровождается существенно более низкой специфичностью (50-65%), что снижает его диагностическую точность.

Для повышения точности и специфичности метода ФДД разрабатываются различные подходы. Так, было исследовано сочетание аласенсиндуцированных флюоресцентных и аутофлюоресцентных изображений очагов РМП [Frimberger et al., 2001]. Для контроля аласенсиндуцированной флюоресценции был использован спектрально-флюоресцентный анализ биоптатов *ex vivo* [Кудашев, 2001].

В МНИОИ им. П.А.Герцена применяется сочетание флюоресцентной визуализации с локальной флюоресцентной спектроскопией (ЛФС) *in vivo* [Соколов В.В., 2003], а также *ex vivo* на биоптатах [Кудашев Б.В. 2001]. Сочетание флюоресцентной визуализации с ЛФС *in vivo* показано в ранней диагностике начального центрального рака легкого (НЦРЛ) [Соколов В.В. и др., 2005].

В ГНЦ РФ «НИОПИК» по оригинальной технологии синтезирована стандартная субстанция 5-АЛК и на ее основе совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена разработан лекарственный препарат аласенс.

## **ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

- множественные экзофитные опухолевые образования МП;
- дифференциальная диагностика небольших стеющихся образований слизистой оболочки МП;
- дифференциальная диагностика между воспалительными или диспластическими изменениями слизистой оболочки МП и поверхностным РМП;
- изменения слизистой оболочки МП в зоне послеоперационного рубца;
- данные за злокачественную опухоль МП по положительным результатам цитологии мочи и/или исследования опухолевых маркеров мочи, при отсутствии данных за опухолевое поражение слизистой оболочки мочевого пузыря при цистоскопии в белом свете;
- рецидивная опухоль МП;
- оценка площади опухолевого поражения слизистой оболочки мочевого пузыря;
- мониторинг за состоянием слизистой оболочки МП у больных поверхностным РМП с умеренным и высоким риском развития рецидива опухоли после проведенного хирургического и комплексного лечения.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

- повышенная фоточувствительность кожных покровов и слизистых оболочек больного, отмеченная ранее и/или выявленная в настоящее время;
- относительными противопоказаниями являются обострение хронического уретрита, простатита или цистита; выраженная макрогематурия, сморщенный мочевой пузырь и/или недостаточность функции сфинктера мочевого пузыря.

## **МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

1. Установка компьютеризованная спектрально-флюоресцентная для диагностики злокачественных новообразований «Спектр-Кластер», ООО «Кластер» (Россия), рег. №29/050200401/3958-02 от 01.07.02.
2. Оборудование эндоскопическое с принадлежностями, например, «Karl GmbH & Co. KG» (ФРГ), рег. №2006/1364.
3. Инструменты эндоскопические с принадлежностями, например, «Karl GmbH & Co. KG» (ФРГ), рег. №2006/1142.
4. аласенс, порошок лиофилизированный, ГНЦ «НИОПИК» (Россия), рег. №002148/01 от 27.01.03.<sup>ПРР\*</sup>
5. Лидокаин, например, 1% раствор, «Органика» (Россия), рег. №003576/01 от 28.06.04; гель 5%. «Московская фармацевтическая фабрика» (Россия), рег. №004166/07 от 26.11.07.

\* – ПРР – препарат находится на перерегистрации.

## **ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

### **Технология проведения флюоресцентной цистоскопии и локальной флюоресцентной спектроскопии**

Исследование слизистой оболочки мочеиспускательного канала и мочевого пузыря проводится с помощью фиброволоконной эндоскопической техники фирмы «Карл Шторц». Эта аппаратура включает в себя: нелазерный (ламповый) источник возбуждения флюоресценции, специальный цистоскоп со встроенными фильтрами для наблюдения флюоресцентного изображения, видеокамеру и монитор. Осветительная система оснащена специальным фильтром с характеристиками пропускания, соответствующими максимуму возбуждения аутофлюоресценции тканей и флюоресценции протопорфирина IX, т.е. позволяет возбуждать флюоресценцию в синем диапазоне спектра (390-460 нм). Встроенная в эндоскопический аппарат система фильтров имеет широкую полосу пропускания излучения в видимом диапазоне спектра, начиная от 450 нм. Таким образом, аппаратура позволяет наблюдать изображение в свете аутофлюоресценции (зеленая часть спектра), в свете отраженного от ткани (синего) возбуждающего излучения и в режиме цветового контрастирования (в свете 5-АЛК индуцированной

флюоресценции протопорфирина IX). Режим контрастирования сбалансирован таким образом, что позволяет: лучше ориентироваться в участках ложноотрицательной флюоресценции; подавлять неспецифическую красную флюоресценцию нормальной слизистой оболочки МП; лучше различать опухолевые и нормальные ткани; избежать зависимости от геометрии измерений; уменьшить влияние поглощения излучения за счет гемоглобина, содержащегося в тканях.

Для внутривезикулярного введения готовят стерильный 3% раствор препарата аласенс. Для этого 1,5г порошка растворяют в 50 мл стерильного 5% раствора гидрокарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>). Раствор готовят за 2 ч. до введения и хранят при температуре 0-10°С. В положении пациента лежа на кушетке с согнутыми в тазобедренных суставах и разведенными ногами или на урогинекологическом кресле с держателями ног полость мочевого пузыря опорожняют от мочи мочевым катетером и с помощью стерильного шприца вводят препарат. Катетер удаляют. В течение 2 ч. пациент не мочится и меняет позицию своего тела от вертикального до горизонтального положения для лучшего распределения препарата по стенкам мочевого пузыря.

Флюоресцентную цистоскопию проводят через 2 ч. после инстилляции препарата аласенс.

Пациента укладывают на урогинекологическое кресло с держателями ног, область промежности обрабатывают растворами антисептиков. Внутривезикулярно вводят обезболивающий препарат. Для этих целей используют лидокаин в различных лекарственных формах: 1% раствор, гель с хлоргексидином (лидохлор или катеджель).

На первом этапе проводят рутинное цистоскопическое исследование в белом свете. Оценивают состояние уротелия, выявляют наличие патологических участков и подозрительных очагов на рак.

На втором этапе, после проведения исследования в белом свете при переключении источника освещения на синий свет (D-Light System), проводят флюоресцентную визуализацию уротелия в режиме аутофлюоресценции «AF» или в режиме фотодинамической диагностики «ALA» и ведут поиск очагов красной флюоресценции аласенс-индуцированного протопорфирина IX.

При проведении исследования у больных с локализацией опухоли в шейке мочевого пузыря по передней стенке требуется ретроградная позиция фиброцистоскопа (рис. 1).

В режиме аутофлюоресценции «AF» нормальная слизистая оболочка визуализируется в свете аутофлюоресценции с максимумом в

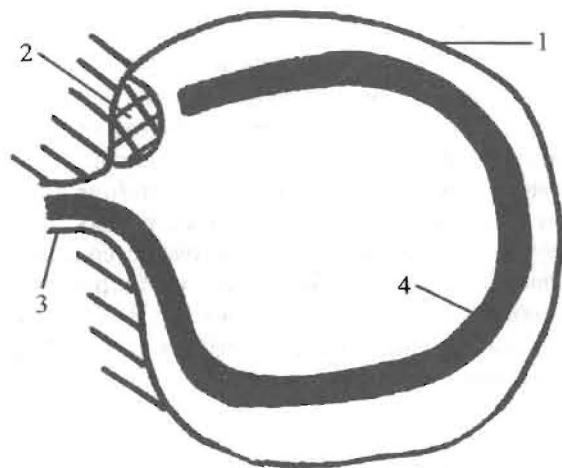


Рис. 1. Положение фиброцистоскопа в мочевом пузыре при проведении исследования с локализацией опухоли в шейке мочевого пузыря по передней стенке: 1 – передняя стенка мочевого пузыря; 2 – опухоль; 3 – мочеиспускательный канал; 4 – фиброцистоскоп.

зеленой области спектра, а опухолевые очаги – по красной флюоресценции аласенсиндуцированного протопорфирина IX.

В режиме фотодинамической диагностики «ALA» нормальный уротелий визуализируется в отраженном от поверхности слизистой оболочки МП синем свете, возбуждающем флюоресценцию, а очаги накопления аласенсиндуцированного ППХ по-прежнему визуализируются в красном свете.

Для верификации выявленных при панорамном флюоресцентном исследовании подозрительных участков проводят измерения спектров флюоресценции.

Для проведения локальной флюоресцентной спектроскопии применяется разработанная совместно МНИОИ им. П.А. Герцена и ООО «Кластер» (ИОФ РАН, Москва) компьютеризованная спектрально-флюоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер».

Данная установка включает в себя волоконно-оптическое устройство доставки лазерного излучения и сбора флюоресцентного излучения, спектрометр, персональный компьютер, специализированное программное обеспечение и лазерные источники излучения для возбуждения флюоресценции.

Для доставки возбуждающего лазерного излучения к ткани и регистрируемого излучения флюоресценции к фотоприемнику применяется совместимый со стандартными эндоскопами Y-образный кольцевой волоконно-оптический диагностический катетер. Один из концов катетера представляет собой одиночное волокно, идущее от лазера к ткани. Другой конец катетера – пучок приходящих от ткани к спектрографу волокон. На третьем конце катетера, располагаемом непосредственно у поверхности ткани, собираются все волокна, причем волокна доставки излучения флюоресценции размещены вокруг центрального волокна, по которому поступает возбуждающее лазерное излучение. Излучение возбуждающего лазера через волоконно-оптический кабель подводится к поверхности уротелия и вызывает его флюоресценцию. Излучение флюоресценции, собираемое многожильным оптическим кабелем, направляется в спектрограф и разлагается на спектры, которые регистрируются многоканальным фотоприемником и отображаются на экране дисплея, а также сохраняются в памяти компьютера.

Пространственное разрешение при обследовании поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря достигает 1 мм.

Для целей ФД рекомендуется использовать источники лазерного излучения с длинами волн генерации, соответствующими максимумам полос поглощения молекулы фотосенсибилизатора. Наиболее сильно флюоресценция производных порфирина, к которым относится протопорфирин IX, возбуждается в синей области спектра в районе полосы Sore (400 нм). Данные препараты также имеют полосу поглощения на 532 нм в зеленой области спектра. Поэтому в исследовании используются две длины лазерного возбуждения флюоресценции и два лазерных источника: He-Cd лазер с длиной волны генерации в синей области спектра (442 нм) и твердотельный DPPS лазер с длиной волны генерации в зеленой области (532 нм).

Установка «Спектр-Кластер» позволяет регистрировать спектры флюоресценции биологических тканей в широком спектральном диапазоне от 400 до 1000 нм. Для регистрации отраженного от ткани сигнала возбуждающего лазерного излучения в одном масштабе с сигналом флюоресценции, интенсивность которого на 4 порядка меньше, в установке предусмотрена система фильтрации на три спектральные области. Поэтому при возбуждении с длиной волны 442 нм регистрируется спектр флюоресценции в диапазоне 460-1000 нм, при возбуждении с длиной волны 532 нм – в диапазоне 550-1000 нм.

Для измерения спектров флюоресценции в биопсийный канал вводят волоконно-оптический диагностический катетер, через который к поверхности слизистой оболочки МП подводят лазерное излучение, возбуждающее флюоресценцию. Затем выключают осветительные лампы цистоскопа и при сканировании пятна возбуждающего лазерного излучения вдоль слизистой оболочки мочевого пузыря проводят измерения спектров флюоресценции при выключенном освещении эндоскопа.

Спектры измеряют в участках визуально неизменной слизистой оболочки МП, в центре флюоресцирующих участков и по их границам, на расстоянии 1 см от видимой границы зоны красной флюоресценции. В зависимости от размеров флюоресцирующих зон и их количества при каждом исследовании записывают в среднем 15-30 спектров. Регистрация каждого спектра проводится в условиях контакта конца катетера с поверхностью слизистой оболочки МП. Время, затрачиваемое на запись одного спектра, составляет менее 1 с., в целом для записи 30 спектров требуется не более 3-5 мин.

По результатам проведения каждого спектрального исследования в автоматическом режиме формируется протокол, в котором каждой точке ткани, где проводится измерение, соответствует величина диагностического параметра  $D_f$ .

Биопсия проводится из участков визуально неизменной слизистой оболочки МП и из зон визуальной красной флюоресценции. Среднее количество биопсий составляет  $3 \pm 1$  на одного пациента.

На основании полученных зависимостей определяются пороговые значения параметра  $D_f$ , характеризующие три категории: I – нормальный уротелий; II – очаги воспаления, начальная и умеренная дисплазия; III – тяжелая дисплазия и рак.

При возбуждении 442 нм минимальные пороговые значения величины  $D_f$  для очагов поверхностного РМП (включая тяжелую дисплазию эпителия слизистой оболочки МП и очаги *сг in situ*) составляют 3,5 ( $D_f \geq 3,5$ ), что достоверно превышает максимальные пороговые значения величины  $D_f$ , характерные для зоны «воспаления слизистой оболочки МП» ( $D_f \leq 2$ ). Для участков нормальной слизистой МП величина  $D_f$  составляет  $0,4 \pm 0,1$ .

При возбуждении 532 нм величина  $D_f$  в участках нормальной слизистой оболочки МП составляет  $1,3 \pm 0,4$ , максимальные пороговые значения, характерные для очагов воспаления слизистой оболочки МП,  $D_f \leq 2,5$ . Для очагов поверхностного РМП (включая тяжелую дисплазию эпителия слизистой оболочки МП и очаги *сг in situ*) минимальные

пороговые значения величины  $D_f$  составляют  $\geq 4$  ( $D_f \geq 4$ ), а максимальные пороговые значения величины  $D_f$ , характерные для зоны «воспаления», менее 2,5 ( $D_f \leq 2,5$ ). Указанные пороговые значения спектрально-флюоресцентного диагностического параметра выбраны в качестве характеристических для каждой из трех категорий (норма, воспаление, очаги поверхностного РМП, включая тяжелую дисплазию) и полученные результаты проанализированы с помощью данного алгоритма.

Если в процессе ФЦ выявляются очаги флюоресценции, в которых величина  $D_f$  соответствует «опухолевым» значениям, а морфологически в этих очагах не подтверждается рак, то такие результаты рассматриваются как ложноположительные.

Если в очаге морфологически подтвержденного ПКР визуализируется красная флюоресценция протопорфирина IX, а величина  $D_f$  ниже минимальной пороговой величины  $D_f$  (опухоль), то такие очаги квалифицируются как ложноотрицательные с точки зрения ЛФС, но как истинноположительные с точки зрения флюоресцентной визуализации.

## **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

При проведении флюоресцентной цистоскопии в ранние сроки после ее окончания у больных старше 45 лет возможно обострение хронического простатита, что связано с травматизацией слизистой оболочки мочеиспускательного канала в простатическом отделе при проведении цистофиброскопа по уретре. Появление данных симптомов требует проведения уросептической антибактериальной терапии, на фоне которой явления простатита купируются в сроки от 2 до 7 сут. Выраженность симптомов обострения хронического простатита коррелирует с количеством опухолей в мочевом пузыре, что увеличивает время нахождения фиброцистоскопа в уретре, и с наличием опухолей в шейке мочевого пузыря по передней стенке, что требует ретроградного проведения аппарата.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Флюоресцентная цистоскопия с последующей локальной флюоресцентной спектроскопией (ЛФС) была проведена у 198 пациентов. Всего было измерено 528 спектров флюоресценции, из них в точках нормальной слизистой оболочки МП – 178 спектров, в очагах воспали-

ния слизистой оболочки – 92 спектра, в очагах *сг in situ* и тяжелой дисплазии – 42 спектра, в очагах поверхностного РМП – 216 спектров.

В исследованиях для первичной и уточняющей диагностики поверхностного РМП с отечественным препаратом аласенс впервые применен метод ЛФС. Количественные измерения лазериндуцированной флюоресценции проведены в неизмененном уротелии, в очагах воспаления и поверхностного РМП. ЛФС в очагах повышенной флюоресценции аласенсиндуцированного протопорфирина IX объективизирует данные визуальной оценки флюоресценции уротелия и позволяет в соответствии с разработанным алгоритмом дать количественную оценку локальной флюоресценции в точке уротелия. Мы использовали такой алгоритм количественной оценки, который учитывает не только локальную интенсивность в красной области спектра, но и локальную интенсивность АФ в широком спектральном диапазоне. Поэтому оцениваемый флюоресцентный контраст отражает не только аласенсиндуцируемый эндогенный контраст опухоль – норма, но и эндогенный контраст опухоль – норма, обусловленный другими оптическими свойствами опухолевой ткани. Это значительно повышает информативность и эффективность флюоресцентного диагностического исследования.

В соответствии с разработанным алгоритмом была проведена классификация результатов по категориям норма, воспаление (включая очаги гиперемии, умеренной дисплазии) и переходно-клеточный рак. Изучение корреляции данных морфологического анализа с данными ЛФС позволило выявить характеристические пороговые значения спектрально-флюоресцентных диагностических параметров, описывающих каждую из выделенных категорий.

Разработанный алгоритм комплексного флюоресцентного исследования слизистой оболочки мочевого пузыря, включающий цистоскопию в белом свете, флюоресцентную цистоскопию с лазериндуцированной локальной флюоресцентной спектроскопией, в первичной и уточняющей диагностике поверхностного РМП, а также ранних рецидивов поверхностного РМП на различных этапах хирургического и комплексного лечения больных поверхностным РМП, позволяет повысить положительную прогностическую величину с 0,67 до 0,94, специфичность флюоресцентной цистоскопии с 70 до 85%. Общая точность метода возрастает с 80 до 86% ( $p \leq 0,05$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. Чиссова В.П., Старинского В.В. М., Петровой Г.В., 2004.
2. *Кудашев Б.В.* / Применение метода флюоресцентной диагностики для повышения радикализма трансуретральной резекции мочевого пузыря // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2001.
3. *Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б.* // Рак мочевого пузыря, М., 2001.
4. *Русаков И.Г., Быстров А.А.* / Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря // Практическая онкология, 2003, С.214-224.
5. *Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Телегина Л.В., Булгакова Н.Н.* / Флуоресцентная диагностика начального центрального рака легкого // Пульмонология, 2005, №1, стр.107-1
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году // Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2004, с.195.
7. *Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В.* / Флуоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций // Российский биотерапевтический журнал, 2003, т. 2, №4, с. 45-56.
8. *Чиссов В.И., Соколов В.В., Жаркова Н.Н., Филоненко Е.В., Сухин Г.М.* / Возможности применения флуоресцентной диагностической установки «Спектр - Кластер» в онкологии // Материалы Международной конференции и Научно-практической конференции Северо-Западного региона России «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI, Санкт-Петербург, 2001, стр. 513-514.
9. *Baert L, Berg R, Van Damme B et al.* / Clinical fluorescence diagnosis of human bladder carcinoma following low-dose Photofrin injection // Urology, 1993; 41 : 322-30. 21.
10. *Datta SN, Loh CS, MacRobert AJ, Whatley SD, Matthews PN.* / Quantitative studies of the kinetics of 5- aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma // Br J Cancer, 1998; 78 : 1113-8.

11. Dugan M, Crawford E, Nseyo U. // Photodynamic therapy (PDT) after transurethral resection (tur) for superficial papillary bladder carcinoma (SBC): a randomized trial. Proc ASCO 1991; 10 : 173. 34.

## Медицинская технология

### **Флюоресцентная диагностика поверхностного рака мочевого пузыря с применением препарата аласенс**

Научный редактор А.В. Блиссеева

Л.Р. № 020529 24.04.92 г.

Сдано в набор 25.06.09 г. Подписано в печать 14.09.09 г.

Формат бумаги 60x84/16. Гарнитура PetersburgС. Печать офсетная.

Усл.печ.л. 0.7. П. л. 0.8. Тираж 300 экз. Заказ № 57.

Цена договорная

---

ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Отпечатано в РИИС ФНАИ, Москва, Ленинский просп., 53, тел. (499) 783 3640