

# Интраоперационный фотодинамический контроль радикальности простатэктомии

*Чернышев И.В., Самсонов Ю.В., Абдуллин И.И., Алтунин Д.В., Каллаев К.К.*

## Intraoperative photodynamic control of radical prostatectomy

*Chernyshev I.V., Samsonov Y.V., Abdullin I.I., Altunin D.V., Kallaev K.K.*

ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

© Чернышев И.В., Самсонов Ю.В., Абдуллин И.И. и др.

На основании опыта применения фотодинамической диагностики с фотосенсибилизатором «Аласенс» во время выполнения открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии получены и проанализированы клинические результаты исследования. Метод фотодинамической диагностики дает возможность интраоперационно детектировать пораженные опухолью участки ложа предстательной железы с последующей их резекцией. Методика является перспективным направлением снижения частоты положительного хирургического края.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, фотодинамическая диагностика, аласенс, положительный хирургический край.

Based on the experience of photodynamic diagnosis with a photosensitizer «Alasens» during the execution of open and laparoscopic radical prostatectomy were obtained and analyzed the clinical results of the study. The method of photodynamic diagnostics enables intraoperative detection of tumor-affected areas of the bed of the prostate with subsequent resection. The method is promising for reducing the incidence of positive surgical margins.

**Key words:** prostate cancer, positive surgical margin, photodynamic diagnosis, alasense.

УДК 616.65-089.87

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из актуальных проблем современной онкоурологии. В России заболеваемость РПЖ в 2009 г. занимала 4-е место в структуре общей онкозаболеваемости, а по величине прироста заболеваемости находилась на 1-м месте. Заболеваемость РПЖ в России составляет 4,5%, при этом среди главных причин смерти РПЖ находится на 5-м месте у мужчин в возрасте до 70 лет и на 4-м — у мужчин 70 лет и старше [3].

Основной метод лечения РПЖ в настоящий момент — 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) [7, 15, 17]. ПХК называют наличие опухолевых клеток в наружном маркированном крае

удаленной предстательной железы [1, 4, 9, 10, 12]. По данным разных авторов, его частота после выполнения РПЭ составляет от 6 до 79% и зависит от степени распространенности опухоли, ее дифференцировки, объема и локализации, предоперационного уровня ПСА, современного оснащения операционных комнат, а также, безусловно, от опыта хирурга [4, 6, 8, 9, 16, 18].

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 [7, 13—15]. О частоте выявления ПХК после операции можно судить по результатам исследования G.J. O'Dowd и соавт., которые сообщили, что только в 52,4% наблюдений клинически локализованного РПЖ (T<sub>1</sub>—T<sub>2</sub> стадии) было получено морфологическое подтверждение после РПЭ, а у остальных пациентов выявлена экстракапсулярная экстензия [11].

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 актуальна разработка метода интраоперационной диагностики остаточной опухолевой ткани. К такому методу может быть отнесена фотодинамическая диагностика (ФД), которая в настоящее время применяется при поверхностных опухолях полых органов, кожи [5].

Цель исследования — повышение радикальности оперативного лечения РПЖ при выполнении лапароскопической и открытой позадилонной РПЭ.

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

## Материал и методы

В исследование вошли 45 больных РПЖ с локализованными и местно-распространенными формами, которым в ФГУ «НИИ урологии Минздравсоцразвития России» (г. Москва) в период с января по декабрь 2010 г. проводилось радикальное хирургическое лечение: 15 (33%) лапароскопических (экстраперитонеоскопических) и 30 (67%) открытых позадилонных простатэктомий. Диагноз «рак предстательной железы» установлен на основании трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым наведением. Предоперационные параметры обследования больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Предоперационные параметры обследования больных	
Показатель	Значение
Возраст, лет (медиана (min—max))	65 (53—75)
Уровень ПСА, нг/мл (медиана (min—max))	9,72 (1,2—40,6)
Сумма баллов по Глиссону (медиана (min—max))	6 (4—10)
Объем простаты при ТРУЗИ, см <sup>3</sup> (медиана (min—max))	39 (25—71)
Клиническая стадия, %:	
T1cN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	13,3
T2aN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	24,5
T2bN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	22,3
T2cN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	26,7
T3aN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	6,6

T3bN<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

| 6,6

В качестве фотосенсибилизатора был использован препарат «Аласенс» (5-аминолевулиновая кислота). Для возбуждения флуоресценции применяли специальное оборудование Karl Storz системы D-Light C. В комплект оборудования входили следующие составные части: монитор, видеокамера, источник света, излучающий белый или синий свет ( $\lambda = 400$  нм), урпомпа, генератор высокочастотного тока, жидкостной световод, рабочий элемент с тубусом и петлями, телескоп для ФД 30°. Спектроскопическое исследование флуоресценции проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК. Анализ полученных спектров проводили с помощью компьютерной программы LESA Soft 9.

На рисунке видно, что линия нормальной ткани простаты зеленого цвета, линия красного цвета, соответственно, отражает интенсивность флуоресценции непосредственно самой опухоли (светодиод подводится на расстояние 1—2 мм к краю резекции), которая значительно выше по сравнению с нормальной тканью простаты, что подтверждено данными гистологического исследования.

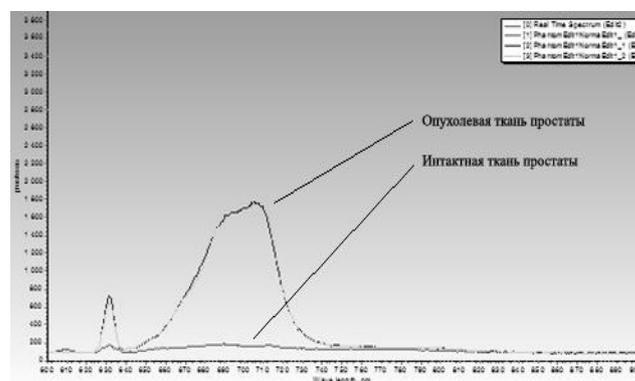


График полученных спектров при спектроскопическом исследовании

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

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» [2].

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

$$ПЦПР = \frac{ИП}{ИП + ЛП} \cdot 100\%; \quad ПЦОР = \frac{ИО}{ИО + ЛО} \cdot 100\%$$

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

Установлено, препарат «Аласенс» способен избирательно накапливаться в опухолевых клетках, превращаться в протопорфирин IX и флуоресцировать при освещении синим светом определенного спектра ( $\lambda = 380\text{—}420$  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 с применением ФД у всех 6 (13,3%) пациентов со стадией T1c, интраоперационно после удаления предстательной железы не было отмечено как позитивных участков в ложе, так и капсулы удаленной предстательной железы, что 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 ложноотрицательным. Следует отметить что ложноотрицательные результаты были выявлены только в группе больных после открытой РПЭ.

Из общей группы у 14 (31%) пациентов 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 ложнопозитивный сигнал. В лапароскопической группе ложнопозитивных случаев 1 (7%), а в открытой группе 4 (13%). Следует отметить, что из 5 случаев ложнопозитивного 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.

Общая чувствительность метода составила 69%, специфичность 84%. Чувствительность лапароскопического метода составила 100%, специфичность 90%. В открытой группе чувствительность 55%, специфичность 81%.

Предсказательная ценность положительного результата в обеих группах составила 64%; 80% в лапароскопической группе и 55% в открытой группе. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 87% в обеих группах. 100% в лапароскопической группе и 81% в открытой группе.

Сравнение результатов ФД между открытым и лапароскопическим методом РПЭ приведено в табл. 2.

Таблица 2  
Результаты ФД в зависимости от метода выполненной радикальной простатэктомии

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

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

Таблица 3  
Результаты ФД в зависимости от клинической стадии заболевания с последующим патоморфологическим контролем

Клиническая стадия TNM	Число больных (45 человек)	Патоморфологическая стадия pTNM	Истинно положительная флуоресценция	Эффективность, %
T1	6 (13,2%)	pT1 — 0 (0%)	0	100 (свечения нет)
T2	33 (73,5%)	pT3-4 — 11 (33%)	5	45
T3	6 (13,2%)	pT4 — 5 (84%)	5	100

## Обсуждения

Общая частота ПХК у больных, оперированных по поводу РПЖ, составила 29%. Относительно высокая его частота объясняется запоздалой диагностикой заболевания вследствие поздней обращаемости пациентов (35,5% имели стадию pT3—pT4), а также ошибками при стадировании онкологического процесса (каждый третий пациент со стадией T2 имел экстрапростатическую экстензию, т.е. T3).

По данным настоящего исследования, ФД оказалась приблизительно одинаково информативной в обеих группах. Отсутствие ложноотрицательных случаев в лапароскопической группе больных можно объяснить тем, что больные с более выраженной клинической стадией T3a и более (6 человек) были только в группе больных, подвергшихся открытой РПЭ. Следует также учесть, что во время выполнения лапароскопической РПЭ операция проходит под оптическим увеличением и с меньшей кровопотерей, что напрямую сказывается на видимости операционного поля.

Использование метода ФД во время лапароскопической операции технически легче и проходит с меньшими затратами по времени. Объясняется это тем, что во время лапароскопической операции не приходится выключать свет в операционной комнате при переходе от белого света к синему, легче удерживать оптику на резецируемом участке. Это позволяет намного быстрее производить фотодинамическую оценку операционного поля, тем самым уменьшая время операции и объем интраоперационного кровотечения.

Полученные первые результаты говорят о том, что препарат в значительной степени накапливается в опухолевой ткани, где интенсивность флуоресценции значительно выше по сравнению с интактной тканью предстательной железы.

Установлена высокая диагностическая эффективность метода ФД в уточнении локализации и границ опухоли при всех стадиях заболевания. Предварительно также определена диагностическая эффективность ФД в зависимости от стадии заболевания.

Выявлено, что риск появления ПХК возрастает по мере увеличения клинической стадии болезни. Интересно отметить, что у всех больных с клинической стадией T1 (6 человек) интраоперационно не было отмечено эффекта флуоресценции ткани, что также было доказано отсутствием ПХК при патоморфологическом исследовании. Таким образом, эффективность метода ФД при клинической стадии T1 составила 100%. У больных с клинически локализованной стадией заболевания T2 (33 человека), в 11 (33%) случаях был выявлен местно-распространенный процесс (стадия pT3—pT4) после патоморфологического исследования. Метод ФД позволил в 5 (45%) случаях из 11 визуализировать опухолевый очаг во время операции, что дало возможность более радикально выполнить оперативное вмешательство. Необходимо отметить, что из 11 случаев местно-распространенного процесса в 8 (73%) помимо РПЖ была диагностирована аденома предстательной железы средним объемом около 38 см<sup>3</sup>, что могло сказаться на интерпретации картины компьютерной и магнитно-резонансной томографии 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 (6 человек) при патоморфологическом исследовании в 5 (83%) случаях была выявлена стадия T4 с распространением на соседние структуры. Следует отметить, что метод ФД показал 100%-ю 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 местно-распространенных формах РПЖ.

Кроме того, имеется тенденция хирургов на начальном этапе классифицировать слабopозитивные

области свечения в качестве пораженных опухолью тканей, которые могли бы объяснить частоту ложнопозитивных случаев.

## Заключение

Введение фотосенсибилизатора «Аласенс», используемого при проведении ФД, не вызвало побочных эффектов, требующих специальной коррекции. При этом метод оказался примерно одинаково информативным в обеих группах больных.

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

## Литература

1. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. Частота и локализация позитивного хирургического края и его роль в прогнозировании рецидива рака предстательной железы // Урология. 2004. № 6. С. 19—21.
2. Делекторская Л.Н., Пименова Л.М., Кадашева О.Г. Оценка диагностической информативности лабораторных тестов (методические рекомендации) // Клинич. лаб. диагностика. 1992. № 1. С. 49—59.
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. 260 с.
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. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия с препаратами «Фотосенс» и «Аласенс»: опыт 11-летнего клинического применения // Рос. биотерапевт. журн. 2006. Т. 5, № 1. С. 32—33.
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. V. 150, № 6. P. 1845—1850.
7. 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. V. 86, № 9. P. 1775—1782.
8. 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. V. 170, № 4. P. 2292—2295.
9. 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. V. 14, № 7. P. 626—632.
10. Mazzucchelli R., Santinelli A., Lopez-Beltran A. et al. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer // Urol. Int. 2002. V. 68, № 4. P. 209—215.
11. 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. V. 158, № 6. P. 687—698.
12. Ojea C.A., Gonzalez P.A., Dominguez F.F. Prognostic implications of positive margins in radical prostatectomy specimens // Actas Urol. Esp. 2005. V. 29, № 7. P. 641—647.
13. 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. V. 171, № 1. P. 129—132.
14. 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. V. 167, № 6. P. 2453—2456.
15. Swindle P., Eastham J.A., Otori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // J. Urol. 2005. V. 174, № 3. P. 903—907.
16. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // J. Urol. 1982. V. 128, № 2. P. 492—497.
17. Wieder J.A., Soloway M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margin after radical prostatectomy // J. Urol. 1998. V. 160, № 1. P. 299—315.
18. 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. V. 153, № 5. P. 1565—1569.

Поступила в редакцию 15.12.2011 г.

Утверждена к печати 20.01.2012 г.

## Сведения об авторах

И.В. Чернышев — д-р мед. наук, профессор, зам. директора НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ по лечебно-научной работе (г. Москва).

*Страничка практического врача*

*Ю.В. Самсонов* — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ (г. Москва).

*И.И. Абдуллин* — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник инновационного отдела НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ (г. Москва).

*Д.В. Алтунин* — канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ (г. Москва).

*К.К. Каллаев* — аспирант НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ (г. Москва).

Для корреспонденции

*Каллаев Камиль Кадырович*, тел. 8-985-130-4354; e-mail: kallaev13@mail.ru

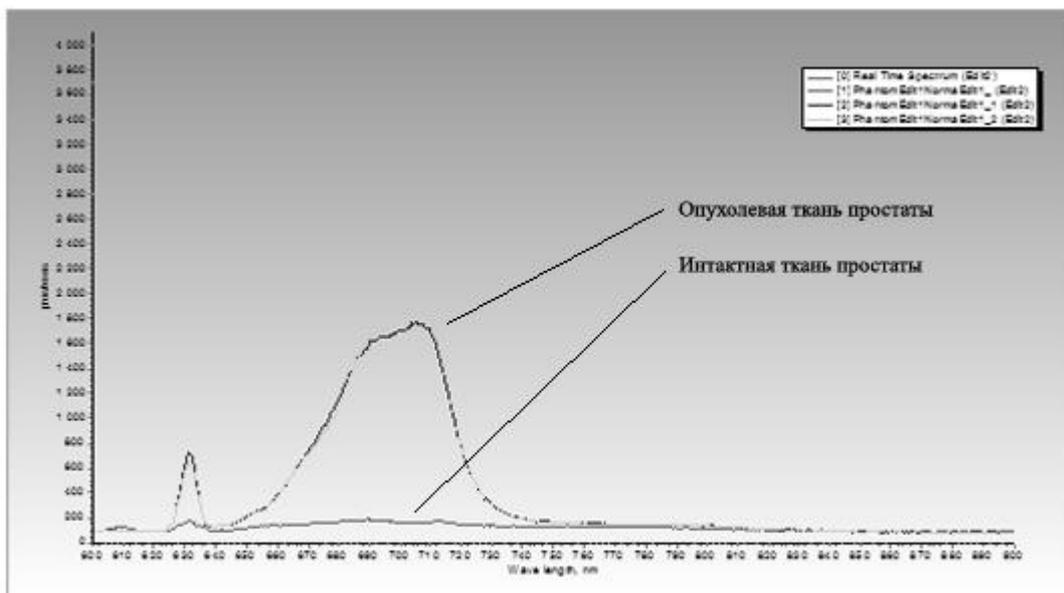


Рис. 1. График полученных спектров при спектроскопическом исследовании. Зеленая (нижняя) линия на графике — нормальная ткань простаты, красная линия (вверху) — опухолевая ткань простаты