

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.В. Гейниц, А.Г. Мартов, Д.М. Ягудаев, А.Е. Сорокатый

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ.

Пособие для врачей

Москва, 2004

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли мочевого пузыря представляют актуальную проблему онкоурологии, составляя 70% новообразований органов мочевого тракта и около 3% в структуре всей онкологической патологии. Доброкачественные опухоли мочевого пузыря встречаются реже. По своему гистологическому строению они подразделяются на эпителиальные, неэпителиальные и смешанные формы. Большинство авторов рассматривают папиллому и рак как различные стадии одного и того же злокачественного процесса. В связи с этим подходы к лечению папилломы мочевого пузыря должны быть такими же, как и при поверхностном раке. Рак мочевого пузыря является заболеванием всей слизистой оболочки мочевого пузыря. Среди всех онкоурологических заболеваний рак мочевого пузыря занимает второе место после рака предстательной железы. Заболеваемость раком мочевого пузыря ежегодно возрастает, особенно в индустриально развитых странах, как в абсолютном числовом выражении, так и по отношению к частоте рака большинства других локализаций. Вместе с тем своевременная диагностика опухолей мочевого пузыря и лечение больных с данной патологией остаются сложными и актуальными проблемами современной онкологии. Это связано со многими анатомо-физиологическими особенностями мочевого пузыря, склонностью опухоли к рецидивированию. Частота возникновения рецидивов после органосохраняющих операций составляет 50-90%. Нередко наблюдается множественное поражение до 2-3 опухолей, а иногда и тотальное опухолевое поражение. Лечение опухолей мочевого пузыря, как и лечение опухолей другой локализации, проводится комплексно и зависит от стадии заболевания. Приоритет за хирургическими методами лечения, с последующей лучевой, химио или иммунотерапией. В то же время следует учитывать, что рак мочевого пузыря встречается главным образом среди больных в возрасте 65—75 лет и часто сопровождается сопутствующими заболеваниями, не позволяющими провести радикальное оперативное лечение. Учитывая этот факт, а так же склонность опухолей мочевого пузыря к

рецидивированию, ведется постоянный поиск новых методов в лечении данного заболевания. Одним из таких методов лечения является фотодинамическая терапия.

Метод фотодинамической терапии (*ФДТ*) выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей высокой избирательностью поражения, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флюоресцентной диагностики и лечебного воздействия. В начале двадцатого столетия было обнаружено, что раковая клетка обладает одним интересным свойством - она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). Возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения, причем общая энергия света должна быть невысокой, чтобы не происходило поражения находящихся рядом здоровых клеток. Фотодинамическая терапия – это химиотерапия, активированная светом. Под действием света фотосенсибилизатор активируется с образованием так называемого “синглетного кислорода”. Синглетный кислород вызывает окисление клеточных структур опухоли, что ведет к их разрушению. Когда степень разрушения клеточных структур достигает определенного уровня, пораженные клетки гибнут. Таким образом, для возникновения фотохимической реакции необходимы три составляющие: фотосенсибилизатор, лазерное излучение и кислород.

Фотодинамическая терапия проводится в несколько этапов:

На первом этапе больному вводят, обычно внутривенно, раствор сенсибилизатора. На втором этапе происходит накопление препарата в поврежденных клетках, при этом в зависимости от химической природы вещества и типа опухоли устанавливается определенное соотношение концентрации сенсибилизатора в опухоли и окружающей нормальной ткани. Для используемых сегодня препаратов это отношение колеблется от 3 до 10. Третий этап - пораженный участок облучают светом определенной длины волны, соответствующей пику поглощения сенсибилизатора, в течение определенного времени. В облученной опухоли развиваются высокотоксичные фотохимические превращения, которые приводят к гибели раковых клеток. При этом соседние, нормальные клетки сохраняются. Четвертый этап,

продолжительностью от 2 до 4 недель приводит к окончательному разрушению злокачественной опухоли и полному ее замещению соединительной тканью. Таким образом, суть данного метода состоит в использовании фотохимического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимической реакции, за счет образования синглетного кислорода и свободных радикалов кислорода, оказывающих губительное действие на клетку. Широкое использование фотодинамической терапии в урологии, для лечения опухолей мочевого пузыря, стало возможным благодаря появлению современных, малотоксичных фотосенсибилизаторов, совершенствованию лазерных и эндоскопических технологий.

ФОТОДИТАЗИН-ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

«Фотодитазин» является фотосенсибилизатором второго поколения. Исходным сырьем для его производства является микроводоросль-*Spirulina platensis*. Препарат создан на основе производных хлорофилла «А», обладает свойствами и характеристиками, существенно отличающихся от наиболее известных зарубежных и отечественных аналогов. Обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра λ_{max} 662нм, где биоткани обладают большим пропусканием и флуоресценцией в полосе 660-680нм (по полуширине). «Фотодитазин» прекрасно растворяется в воде, не образуя агрегированных форм, что характерно для производных гематопорфирина. Способность «Фотодитазина связываться с клеточными мембранами опухолевой ткани обуславливает его высокую фотодинамическую активность. При его введении в организм максимум накопления в опухоли наступает через 1,5-2 часа при индексе контрастности по отношению к окружающей нормальной ткани более 10 и практически полном выведении из организма в течение 28 часов. «Фотодитазин» применяли в дозах от 0,3 до 1,5мг/кг. Средняя доза составила 0,8мг/кг. Минимальная эффективная доза составляет 0,3мг/кг. Расчет дозы фотосенсибилизатора зависит не только от массы тела больного, но и от размера и характера опухоли. Фотосенсибилизатор более интенсивно накапливается в активно делящихся клетках, следовательно, при доброкачественных опухолях доза препарата должна быть выше.

ОБОРУДОВАНИЕ НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФДТ.

Для проведения фотодинамической терапии, при опухолях мочевого пузыря, необходимо следующее оборудование: стандартный

цистоскоп с прямым рабочим каналом 6Fr или катетеризационный цистоскоп, фиброоптическое волокно, эндоскопическая стойка, источник света. Важными характеристиками лазерных установок являются выходная мощность, время выхода на рабочий режим, гарантированное количество часов работы. В этом отношении неоспоримыми преимуществами обладают диодные лазеры. Они портативны, экономичны, не требуют водяного охлаждения, питаются от обычной электрической сети с напряжением 220 вольт, имеют гарантированный длительный период работы. Для возникновения фотохимической реакции нами был использован аппарат лазерной терапии «Аткус2» с выходной мощностью от 0,5 до 2Вт с длиной волны 662нм, работающий в непрерывном и импульсном режиме. Для проведения света от лазерной установки к опухоли используются кварцевые моноволоконные световоды длиной от 1,5 до 3метров, диаметром 6Fr. Принципиальным отличием световодов, является характер отражения света. Различают световоды с прямым и боковым отражением света. Существует множество диффузоров. В урологии используются цилиндрический и сферический диффузоры.

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ФДТ

Наиболее часто объемные образования мочевого пузыря выявляются после проведения ультразвукового исследования. В случае их обнаружения производится УЗ ангиография, ТРУЗИ мочевого пузыря для определения инвазии опухоли. Для определения состояния верхних мочевых путей и возможного прорастания опухоли устьев мочеточников производится УЗ исследование почек. На втором этапе исследования производится цистоскопия с биопсией опухоли и цитологическое исследование мочи. На третьем этапе производится компьютерная томография малого таза и забрюшинных лимфатических узлов, рентгенография легких, сцинтиграфия костей скелета.

Показания к проведению фотодинамической терапии при опухолях мочевого пузыря:

1. Папилломы мочевого пузыря. Поверхностный рак мочевого пузыря Tis, Ta и T1. (первичный и рецидивный)
2. Рак мочевого пузыря в стадии T2, после хирургических методов лечения у пожилых и соматически ослабленных больных, проведение цистэктомии у которых не представляется

ВОЗМОЖНЫМ;

3. Опухоли, резистентные к стандартным методам лечения;
4. Отказ больных от традиционных методов лечения.

Противопоказания для проведения ФДТ опухоли мочевого пузыря

Противопоказаниями для проведения ФДТ являются: сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, кахексия. Аллергические заболевания. Метастазирование опухоли

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.

Расчет дозы и способы введения фотосенсибилизатора.

В настоящее время для проведения ФДТ предпочтение отдается фотосенсибилизаторам второго поколения, производным хлорина Е6, обладающих мощной полосой поглощения в длинноволновой, красной области спектра. Таким препаратом является фотодитазин. При введении данного препарата в кровь максимум накопления его в опухоли наступает через 1,5-2 часа. Расчет проводится исходя из 0,5% концентрации действующего вещества. Следовательно, в 1мл раствора содержится 5мг действующего вещества. Фотодитазин вводится из расчета 0,5-1,5мг/кг массы тела. Подбор дозы производится индивидуально в зависимости от вышеуказанных факторов. Средняя доза составляет 0,8мг/кг.

ПРИМЕР: пациенту с массой тела 70кг необходимо 56мг действующего вещества, что составляет 11.2мл. препарат необходимо разводить в 0,9% физиологическом растворе, непосредственно перед введением в соотношении 1:4 и вводить внутривенно капельно или струйно (медленно). Введение препарата осуществляет врач или медицинская сестра в его присутствии.

После введения фотосенсибилизатора в течение 28 часов, пациенту, предпочтительно находится в специально оборудованной, затемненной палате, из-за возможной реакции кожи на свет.

РАСЧЕТ ВРЕМЕНИ И ДОЗЫ СВЕТОВОЙ ЭНЕРГИИ

Длительность светового воздействия при ФДТ рассчитывается исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы световой

энергии E' . Для фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря она составляет 300-600 Дж/см¹. Выходная мощность на конце световода для проведения ФДТ составляет 1-2 Вт. Ниже мы приведем некоторые расчеты необходимые для проведения фотодинамической терапии.

$$E = P \cdot t$$

E -энергия, P -мощность и t -время

$$S = \frac{\pi}{4} \cdot d^2 = 0,785 \cdot d^2$$

Где S - площадь поверхности, π -3,14 и d – диаметр опухоли.

Таким образом, для расчета времени экспозиции нам необходима следующая формула:

$$t = \frac{0,785 \cdot E' \cdot d^2}{P}$$

Пример: диаметр опухоли d составляет 2 см, E' равен 300 Дж/см¹, мощность на конце световода равна 1 Вт, следовательно

$$t = \frac{0,785 \cdot 300 \cdot 4}{1} = 936 \text{ секунд или } 15 \text{ минут}$$

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОЙ ФДТ ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Задачами фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря является: а) полная фотодеструкция опухоли; б) уменьшение количества опухолевых клеток на слизистой мочевого пузыря (за счет рассеивания света); в) уменьшение объема опухоли, ее ишимизация при T2 и возможность проведения ТУР опухоли.

Оценка результатов проведенной ФДТ опухоли производится через 2-4 недели. Это тот период происходит частичная или полная деструкция опухоли. В случае полной деструкции опухоли, наблюдение за этими пациентами проводится через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год. В обязательную программу обследования входит ультрасонография и цистоскопия. Дальнейшее наблюдение осуществляется по общепринятым стандартам.

Представленные нами методические рекомендации основаны на проведении 20 сеансов ФДТ, 15 пациентам. В настоящее время мы можем привести обработанные данные 10 пациентов, которым была

произведена ФДТ опухоли мочевого пузыря, срок наблюдения за которыми более одного года. При контрольной цистоскопии после проведения ФДТ через неделю и месяц, у семи пациентов мы отметили фотодеструкцию опухоли и отсутствие рецидивов в течение вышеуказанного периода наблюдения. При контрольной цистоскопии, у трех пациентов, которым мы классифицировали опухоль как T2-3NxMo, с отягощенным соматическим статусом, проведение цистэктомии у которых было сопряжено с высоким интраоперационным риском, фотодеструкции опухоли не произошло. Однако мы обратили внимание на уменьшение размера опухоли, изменение ее цвета, отсутствие ворсинок и сосудистого рисунка, что обусловлено, по всей видимости, ишемией опухоли. Таким образом, несмотря на отсутствие ожидаемой деструкции опухоли, мы отметили фотохимическую реакцию, что позволило провести ранее не возможную ТУР опухоли этим пациентам. Операция проходила практически бескровно. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности фотодинамической терапии в лечении рака мочевого пузыря.