

А.Д. Каприн<sup>1,2</sup>, А.А. Трушин<sup>3</sup>, М.П. Головащенко<sup>1</sup>, В.И. Иванова-Радкевич<sup>2</sup>, В.И. Чиссов<sup>3</sup>, Е.В. Филоненко<sup>1</sup>  
 Повышение эффективности диагностики рака мочевого пузыря при использовании цистоскопии с гексилловым эфиром 5-АЛК

BMP

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЦИСТОСКОПИИ С ГЕКСИЛЛОВЫМ ЭФИРОМ 5-АЛК

А.Д. Каприн<sup>1,2</sup>, А.А. Трушин<sup>3</sup>, М.П. Головащенко<sup>1</sup>, В.И. Иванова-Радкевич<sup>2</sup>,  
 В.И. Чиссов<sup>3</sup>, Е.В. Филоненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Резюме

В работе отражены результаты клинического исследования, в котором изучена диагностическая эффективность флуоресцентной диагностики (ФД) немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с использованием препарата для ФД злокачественных новообразований – гексиллового эфира 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ 5-АЛК) в сравнении со стандартной цистоскопией. В исследование участвовали 110 пациентов. Исследование начинали с внутрипузырного введения 50 мл 0,2%-го раствора ГЭ 5-АЛК, время экспозиции составило 1 ч, после чего препарат удаляли из органа. В течение последующего часа проводили осмотр слизистой в двух режимах цистоскопии. Затем проводили трансуретральную реэктомию всех подозрительных участков уротелия на опухолевое поражение в белом свете и из зон визуальной красной флуоресценции, а также у каждого пациента осуществляли контрольную «слепую» биопсию из визуально неизменной и нефлуоресцирующей слизистой. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности разработанной методики. Флуоресцентная диагностика по сравнению с результатами стандартной цистоскопии достоверно повысила чувствительность диагностики на 24,4% (с 75,1% до 99,5%), точность диагностики – на 15,8% (с 82,4% до 98,2%) и отрицательную прогностическую ценность – на 33,2% (с 65,8% до 99%) ( $p \leq 0,05$ ). Дополнительно, в общей сложности у 37 (33,6%) больных, обнаружены 63 очага флуоресценции диаметром от 2,5 до 3,0 мм, на неизменных в белом свете участках слизистой оболочки, в 59 из которых морфологически подтвержден рак мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** гексилловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, рак мочевого пузыря, флуоресцентная диагностика.

**Для цитирования:** Каприн А.Д., Трушин А.А., Головащенко М.П., Иванова-Радкевич В.И., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Повышение эффективности диагностики рака мочевого пузыря при использовании цистоскопии с гексилловым эфиром 5-АЛК // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 29–37. Doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-29-37.

**Контакты:** Трушин А.А., e-mail: a.trooshin@gmail.com

## IMPROVING THE EFFICIENCY OF BLADDER CANCER DIAGNOSTIC CYSTOSCOPY WITH 5-ALA HEXYL ESTER

Kaprin A.D.<sup>1,2</sup>, Trushin A.A.<sup>3</sup>, Golovachenko M.P.<sup>1</sup>, Ivanova-Radkevich V.I.<sup>2</sup>,  
 Chissov V.I.<sup>3</sup>, Filonenko E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

This article presents the results of a clinical study that examined the diagnostic efficacy of fluorescent diagnostics (FD) of non-muscular-invasive bladder cancer using a photosensitizer of FD of malignant neoplasms – 5-aminolevulinic acid hexyl ester (5-ALA HE) compared with standard cystoscopy. The study involved 110 patients. The study began with intravesical administration of 50 ml of 0.2% solution of 5-ALA HE, the exposure time was 1 hour, after which the drug was removed from the organ. During the next hour, the mucous membranes were examined in two cystoscopy modes, followed by a standard transurethral resection of all urothelium sites with suspicion for tumor lesion based on white light and visible red fluorescence, and a control blind biopsy from the visually unchanged and non-fluorescent mucous tissue in each patient. The results of the study indicate the high effectiveness of the developed FD methodology with 5-ALA HE in detecting non-muscular-invasive bladder cancer during intravesical administration of the drug, due to selective accumulation of hexamethylbilan-induced PPIX in the tumor

tissue compared with healthy mucosa. Compared with the results of standard cystoscopy, fluorescence diagnostics significantly increased diagnostic sensitivity by 24.4% (from 75.1% to 99.5%), diagnostic accuracy – by 15.8% (from 82.4% to 98.2%) and a negative predictive value – by 33.2% (from 65.8% to 99%) ( $p \leq 0.05$ ). Additionally, a total of 37 (33.6%) patients was found to have 63 foci of fluorescence with a diameter of 2.5 to 3.0 mm. 59 of these were morphologically confirmed to contain cancer cells.

**Key words:** 5-aminolevulinic acid hexyl ester, bladder cancer, fluorescent diagnostics.

**For citations:** Kaprin A.D., Trushin A.A., Golovachenko M.P., Ivanova-Radkevich V.I., Chissov V.I., Filonenko E.V. Improving the efficiency of bladder cancer diagnostic cystoscopy with 5-ALA hexyl ester, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 29–37. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–29–37.

**Contacts:** Trushin A.A., e-mail: a.trooshin@gmail.com

## Введение

Число впервые выявленных случаев злокачественных новообразований в мире неуклонно растет, не является исключением и рак мочевого пузыря (РМП). Эта патология в общей структуре онкологической заболеваемости занимает 9-е место [1]. В России в 2017 г. на долю РМП пришлось 2,7%, составляя 70% среди всех неоплазий органов мочеполовой системы. РМП находится на втором месте по частоте встречаемости среди урологических заболеваний и на третьем – среди причин смертности от нее. Ежегодно в нашей стране регистрируют свыше 13 тыс. больных с установленным впервые в жизни диагнозом РМП, от которого умирают более 6 тыс. пациентов в год. За последние десять лет зарегистрирован прирост заболеваемости на 24,35%, среднегодовой прирост при этом составляет 2,15% [2].

Чрезвычайно важной задачей является раннее выявление опухолей мочевого пузыря, морфологическая структура которых более чем в 90% случаев представлена уротелиальным раком. На момент установления диагноза РМП 70–85% случаев приходится на немышечно-инвазивную опухоль (Ta, Tis, T1), которую диагностируют в РФ не более чем в 30% наблюдений, что значительно уступает лучшим мировым практикам, где этот показатель достигает 80% [3, 4].

Проблема выявления ранних форм заболевания РМП является актуальной темой современной онкоурологии и, очевидно, связана не только с несвоевременной диагностикой злокачественных опухолей, но и с неправильным стадированием, где частота ошибок достигает 73% [5]. Опухоли мочевого пузыря с инвазией не глубже слизисто-подслизистого слоя зачастую пропускают из-за невозможности визуализации всех очагов во время стандартной цистоскопии в белом свете в силу ее разрешающей способности [6]. Этот рутинный метод диагностики не позволяет в ряде случаев определить истинные границы поражения, получить достаточную информацию о количестве мультифокальных очагов, оценить глубину инвазии, визуализировать очаги *carcinoma in situ* (CIS),

а также не дает достаточно полной количественной и прогностической характеристик опухолям Ta и T1 [7].

Неадекватная оценка опухолевых поражений в уротелии после трансуретральной резекции (ТУР) может привести к ошибкам при выборе тактики лечения, а также обуславливает высокий риск рецидивных очагов Cis, Ta, T1, при этом у 81% больных рецидивы локализованы в области хирургического воздействия [8]. Кроме того, стандартная цистоскопия не позволяет удалить опухолевую ткань в полном объеме, при этом часто остаются ее остаточные фрагменты в хирургическом крае резекции, диагностируемые в 40–70% вторичных ТУР [9]. Эти рецидивы не являются истинными и в большей степени связаны с множеством не выявленных опухолевых зачатков, нечеткой визуализацией злокачественных изменений в крае резекции и ложноотрицательными результатами экспресс-биопсий, поскольку те берутся случайным способом [10].

Таким образом, ограничения в применении стандартной цистоскопии и малая ее информативность в диагностике интраэпителиальных опухолевых образований обусловили повышенный интерес к изучению эффективности различных диагностических подходов, способных распознать микроскопические опухоли, часто внешне не отличающиеся от окружающих здоровых тканей, что послужило началом поиска новых современных методик, способных улучшить возможности светового маркирования злокачественных новообразований, среди которых наиболее перспективным считается флуоресцентная диагностика (ФД). Данный метод основан на возможности распознавания с помощью специальной аппаратуры патологических тканей по индуцированной световым излучением характерной флуоресценции экзогенных или эндогенных флуорохромов, что позволяет уточнять границы опухолевого новообразования и обнаруживать очаги, невидимые невооруженным глазом в белом свете [11].

Эффективность метода зависит от уровня накопления и локализации красителя в отдельных струк-

турах опухолевого очага и окружающей ткани, что может быть достигнуто стимуляцией организма к продукции эндогенных фотоактивных соединений – порфиринов и, в частности, эндогенного фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ) [12]. Индукция этой биологической субстанции визуализируется по высокому флуоресцентному контрасту между опухолью и окружающей тканью, что является важным для выявления и уточнения границ распространения опухоли, что одновременно повышает радикальность хирургического воздействия и уменьшает повреждение тканей, окружающих опухоль. Таким соединением, является 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) – один из промежуточных продуктов синтеза гема – предшественника порфиринов, который в здоровых тканях быстро утилизируется, превращаясь в гем под действием феррохелатазы. В опухолевой ткани наблюдается дефицит этого фермента и при избыточном введении 5-АЛК происходит временное, но значительное повышение уровня порфиринов [13].

Продолжение исследований по улучшению физико-химических свойств порфиринов и диагностической способности ФД привело к разработке лекарственного препарата на основе 5-АЛК II поколения – гексиллового эфира 5-АЛК (ГЭ 5-АЛК), подвергающегося в организме метаболической трансформации до 5-АЛК. Будучи более липофильными соединениями, чем 5-АЛК, эфиры лучше преодолевают биологические мембраны, что способствует их более быстрому и большему накоплению в клетках и включению в биосинтез как предшественников ППИХ [14].

Одним из перспективных направлений применения ГЭ 5-АЛК в качестве агента для ФД в онкоурологии является диагностика РМП на ранних стадиях, известная как флуоресцентная цистоскопия с применением синего света с использованием различных фотосенсибилизаторов для маркировки опухолей при внутрипузырном введении [15, 16].

Целью исследования являлось повышение эффективности диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) с использованием гексиллового эфира 5-АЛК при внутрипузырном введении.

## Материалы и методы

В исследование были включены 110 больных, более чем у половины из которых жалобы были связаны с предшествующей раку патологией мочеполовой системы и проявлялись прежде всего дизурией, ощущением дискомфорта в мочевом пузыре, а также макро- и микрогематурией. Исследуемая группа была представлена преимущественно лицами мужского пола в соотношении 3,7:1 в возрасте старше 60 лет.

На первом этапе всем больным проводили скрининговое обследование в амбулаторном режиме с

целью выявления первичных пациентов с НМИРМП. Существенными факторами, влияющими на отбор пациентов, являлись данные цистоскопии, эхографического и в некоторых случаях рентгенологического исследований, оценивающих количество и размеры опухолевых очагов, их локализацию.

Стандартную цистоскопию в режиме белого света и флуоресценции выполняли с использованием инструментария и аппаратуры производства фирмы «Karl Storz» (Германия), включая жесткий цистоскоп, оснащенный специальным фильтром с характеристиками пропускания, соответствующими максимуму возбуждения в синем диапазоне спектра флуоресценции ППИХ (380–440 нм), что позволяет визуализировать патологические изменения в уротелии на фоне окружающих здоровых тканей. Для эндо-хирургического вмешательства на слизистой мочевого пузыря применяли жесткий резектоскоп, оснащенный флуоресцентной оптикой, и имеющий наружный диаметр F26.

Для флуоресцентной диагностики использовали ГЭ 5-АЛК, представляющий собой гигроскопический мелкокристаллический порошок белого цвета без запаха, легко растворимый в воде и водно-солевых растворах.

Исследование начинали с внутрипузырного введения 50 мл 0,2%-го раствора ГЭ 5-АЛК, время экспозиции составляло 1 ч, после чего раствор удаляли из мочевого пузыря. В течение последующего часа проводили ряд последовательных и преемственных этапов с включением стандартной и флуоресцентной цистоскопии, ТУР опухоли в условиях ФД. Во время цистоскопии в режиме белого света обращали внимание на объем органа, изменения в состоянии и цвете слизистой, в пределах которой проводили поиск патологических образований. При визуализации опухолевых очагов оценивали их локализацию, макроскопическое строение (характер строения ворсин), размеры, характер роста, количество, состояние окружающей слизистой оболочки, отношение к устьям мочеточников, выраженность сосудистого рисунка самой опухоли и подслизистого слоя.

Переход в режим флуоресценции давал возможность выявить следующие типы участков: I тип – подозрительные на рак в белом свете и не флуоресцирующие в синем свете; II тип – подозрительные на рак в белом свете и флуоресцирующие в синем свете; III тип – дополнительные очаги, флуоресцирующие в синем свете размерами от 2,5 до 3,0 мм в диаметре, но не видимые в обычном свете; IV тип – не флуоресцирующие и нормальные в белом свете участки неизменной слизистой. После окончания осмотра слизистой в двух режимах цистоскопии проводили стандартную ТУР всех подозрительных участков уротелии на опухолевое поражение в белом свете

и из зон визуальной красной флуоресценции, а также у каждого пациента осуществляли контрольную «слепую» биопсию из визуально неизменной и не флуоресцирующей слизистой. Электрорезекцию слизистой мочевого пузыря осуществляли в пределах слизистой или с удалением основания патологического очага с мышечной стенкой с целью определения глубины инвазии в случае подтверждения опухолевого характера изменений. После завершения всех этапов исследования выполняли повторный осмотр в синем свете для контроля радикальности ТУР. В случае обнаружения флуоресцирующих участков, их резецировали. Весь полученный гистологический материал подвергали плановому исследованию, результат которого являлся окончательным в диагностике внутрипузырной патологии, и позволял определять характер морфоструктурных изменений в слизистой мочевого пузыря. Среднее количество исследованных очагов у одного пациента составило 3,2.

Для маркировки очаговых образований слизистой мочевого пузыря, выявленных в процессе проведения цистоскопии в двух режимах диагностики, была применена классификация, разработанная в МНИОИ им П.А. Герцена: V(+) – опухоль определяется визуально при осмотре в белом свете, V(-) – опухоль при осмотре в белом свете не определяется; F(+) – очаг флуоресценции, F(-) – флуоресценция не определяется; T(+) – обнаружены элементы злокачественного новообразования, T(-) – не обнаружены элементы злокачественного новообразования. В зависимости от результатов стандартной и флуоресцентной цистоскопии, данных морфологического исследования рассчитывали истинноположительный (ИП), истинноотрицательный (ИО), ложноположительный (ЛП) и ложноотрицательный (ЛО) результаты.

## Результаты

Суммарное количество исследованных очагов в двух режимах цистоскопии у всех пациентов составило 352: 179 (50,8%) с визуально определяемой патологией, подозрительной на опухолевый процесс; 173 (49,2%) неизменных в белом свете. Флуоресценцию регистрировали в 241 (68,5%) очаге, в остальных 111 (31,5%) флуоресценцию не наблюдали. Яркую флуоресценцию ГЭ 5-АЛК-индуцированного ПП IX визуализировали в 178 (99,4%) очагах (V(+)F(+)), представленных в белом свете ячеистой или шероховатой слизистой с гиперваскуляризацией, приподнятой по отношению к окружающим тканям, а также единичными или множественными папилломатозными разрастаниями. В большей части ворсинчатые образования имели микроскопические размеры – менее 0,5 см (79,6%), другая часть – до 3,0 см (12,5%) и более 5,0 см (7,9%). Дополнительно, в общей сложности у 37 (33,6%) больных, обнаружены 63 (36,4%) очага флуо-

**Таблица 1**

Результаты стандартной и флуоресцентной цистоскопии с ГЭ 5-АЛК при внутрипузырном введении

**Table 1**

Results of standard and fluorescent cystoscopy with 5-ALA HE with intravesical administration

Результаты стандартной цистоскопии и ФД Results of standard and fluorescent cystoscopy			
V(+)/F(+)	V(-)/F(+)	V(+)/F(-)	V(-)/F(-)
178 (73,8%)	63 (26,2%)	1 (0,9%)	110 (99,1%)
F(+) n=241		F(-) n=111	

«V(+)» – в белом свете определяется опухоль, «V(-)» – опухоль в белом свете не определяется, «F(+)» – участки флуоресцирующей ткани, «F(-)» – участки не флуоресцирующей ткани.

V(+) – tumor is detected in white light, V(-) – tumor is not detected in white light, F(+) – areas of fluorescent tissue, F(-) – areas of non-fluorescent tissue.

ресценции диаметром от 2,5 мм до 3,0 мм, неизменных в белом свете (V(-)F(+)), при этом максимальное количество таких очагов, найденных у одного пациента, составило 3. С точки зрения повышения эффективности диагностики опухолей мочевого пузыря метод ФД направлен на выявление именно этих зон, которые не могут быть обнаружены в белом свете, но с высокой вероятностью являются опухолями, следовательно, представляют значительный практический интерес. Флуоресценцию не определяли в одном очаге с клинической картиной гиперемии, крайне подозрительной на опухолевые изменения (0,9%) (V(+)/F(-)), и во всех 110 (99,1%) участках контрольных биопсий (V(-)F(-)) (табл.1).

Гистологическое исследование всех биоптатов уротелия (n=241), резецированных в очагах яркой флуоресценции, верифицировало в 236 (97,9%) из них уротелиальный рак (T+), в остальных 5 (2,1%) – неспецифический воспалительный процесс. При этом, из 236 очагов F(+)T(+): было 177 очагов V(+) и 59 очагов V(-); а из 5 очагов F(+)T(-): было 1 очаг V(+) и 4 очагов V(-).

При исследовании 178 образцов тканей уротелия, представленных в белом свете очагами интенсивной гиперемии, крайне подозрительными на рак, в режиме синего света излучающих яркую флуоресценцию (V(+)F(+)), опухолевые изменения выявлены в 177 (99,4%) из них (T(+)). В одном (0,6%) биоптате, выполненном в очаге васкуляризации, подозрительном на рак, в режиме синего света принимающего вид ярко флуоресцирующего эпителия (V(+)F(+)), при гистологическом исследовании опухолевые изменения отсутствовали, имел место метапластический процесс (T(-)).

При гистологическом исследовании 63 очагов дополнительно выявленной красной флуоресценции, представленных в режиме белого света уротелием

**Таблица 2**

Сопоставление результатов стандартной и флуоресцентной цистоскопии с данными гистологического исследования

**Table 2**

Comparison of standard and fluorescent cystoscopy results with histological examination data

Гистологическое исследование Histological examination	V(+)/F(+)	V(+)/F(-)	V(-)/F(-)	V(-)/F(+)
T(+) n=236	177 (75,0%)	–	–	59 (25,0%)
T(-) n=116	1 (0,9%)	1 (0,9%)	110 (94,8%)	4 (3,4%)
n= 352	n=178	n=1	n=110	n=63

«V(+)) – в белом свете определяется опухоль, «V(-)) – опухоль в белом свете не определяется; «F(+)) – участки флуоресцирующей ткани, «F(-)) – участки не флуоресцирующей ткани. «T(+)) данные морфологического исследования подтверждают наличие РМП; «T(-)) данные морфологического исследования не подтверждают наличие РМП.

V(+)) – tumor is detected in white light, V(-)) – tumor is not detected in white light, F(+)) – areas of fluorescent tissue, F(-)) – areas of non-fluorescent tissue, T(+)) – the presence of bladder cancer is confirmed by morphology, T(-)) – the presence of bladder cancer is not confirmed by morphology.

без патологических изменений (V(-)F(+)), в 59 (93,6%) из них установлен переходноклеточный рак (T(+)). Во всех этих случаях опухолевый рост определялся в мультифокальных зачатках, не видимых в режиме белого света. В остальных 4 (6,4%) очагах дополнительной флуоресценции (V(-)F(+)), неизмененных при стандартной цистоскопии, диагностированы воспалительные изменения неспецифического характера – зернистый и glandулярный цистит (T(-)).

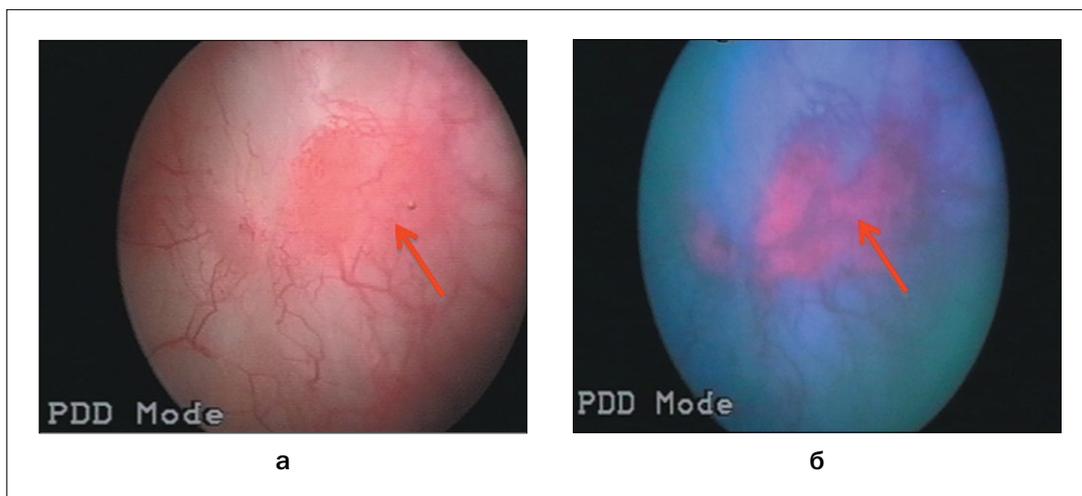
В одном очаге (0,9%) гиперваскуляризации, подозрительном на опухолевый процесс, но без явлений флуоресценции (V(+)/F(-)), гистологически диагностирован неспецифический воспалительный процесс по типу glandулярного цистита (T(-)) (табл. 2). Все данные гистологического исследования биоптатов, выполненных по результатам цистоскопического исследования в двух режимах визуализации были статистически значимыми (p<0,05). (табл. 2.). Следует отметить, что в очагах с визуально неизменной слизистой флуоресценция была более интенсивной при опухолевых поражениях, чем в эпителии с неспецифическим воспалительным процессом.

Морфологическая структура опухолей во всех биоптатах уротелия была представлена переходноклеточным раком различной степени дифференцировки. Стадии Ta-T1 и Tis диагностированы, соответственно, в 156 (87,6%) и 21 (11,8%) очагах V(+)/F(+), при этом low grade (G1) – 51,1%, intermediate grade (G2) – 38,6%; high grade (G3) – 10,3%. В 9 (15,3%) дополнительно выявленных очагах со злокачественными изменениями в поверхностном эпителии (V(-)F(+)) установлены Ta-T1 стадии и в 50 (84,7%) – Tis, при этом степень дифференцировки опухолей соответствовала преимущественно G1 и G2. CIS практически в одинаковом проценте случаев обнаружена как в опухолях с экзофитным ростом, так и практически не определяемых в режиме белого света. В первом случае поверхностный эпителий в зоне локализации CIS сопровождался явлениями гиперемии

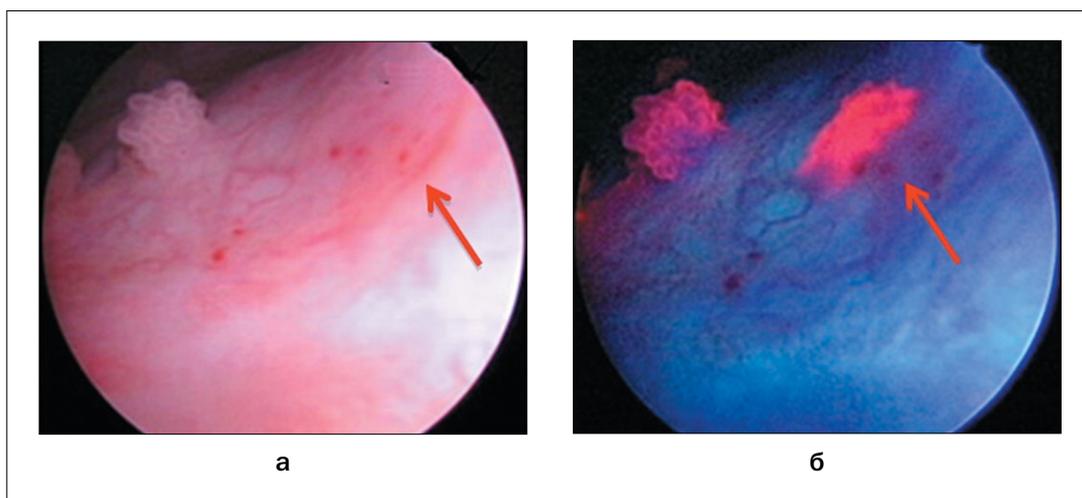
или воспаления, имел резко выраженный ячеистый или шероховатый вид (рис. 1), во втором – представлял собой практически неизмененный участок слизистой (рис. 2). Флуоресценция с ГЭ 5-АЛК дала возможность выявить интраэпителиальные злокачественные изменения более чем в 2 раза чаще по сравнению со стандартной цистоскопией, так как микроскопическая CIS может быть пропущена во время цистоскопии или рассмотрена как участок воспаления, если не была проведена биопсия. Эти очаги опухолевого роста более чем в половине наблюдений (54,6%) имели изолированный характер, в 32,6% были локализованы по краю папиллярных разрастаний и в меньшем проценте случаев в их структуре (12,8%).

При стандартной цистоскопии истинноположительными признаны 177 (97,6%) очагов с визуально определяемой опухолевой патологией. 2 очага (2,4%) трактованы как ложноположительные из-за отсутствия в исследуемом материале злокачественного процесса, однако эндоскопическая картина была крайне подозрительной на уротелиальный рак. Ложноотрицательный результат установлен в 59 (34,1%) очагах неизмененного в белом свете уротелия, но результат гистологического исследования свидетельствовал о немышечно-инвазивном РМП, обнаруженным только по ГЭ-АЛК-индуцированной флуоресценции ППИХ. Истинноотрицательные случаи зарегистрированы в 4 (2,3%) образцах тканей без визуально определяемой патологии, но с явлениями флуоресценции, вызванной неспецифическим воспалением. К истинноотрицательным результатам также отнесены 110 (63,5%) контрольных биопсий (V(-)F(-)), ни в одном из которых опухолевые клетки не обнаружены (табл. 3).

К истинноположительным (ИП) результатам флуоресцентной цистоскопии отнесены 236 (97,9%) очагов ярко-красного свечения ГЭ 5-АЛК-индуцированного ППИХ, представленных переходно-клеточным РМП: 177 (75,0%) клинически определяемых и 59 (25%) дополни-



**Рис. 1.** Участок уротелия с картиной гиперемии подозрительного на рак характера (а), флуоресцирующий ярким свечением (б)  
**Fig. 1.** An area of urothelium with hyperemia with cancer-like characteristics (a), with bright fluorescence (b)



**Рис. 2.** Участок слизистой оболочки неизмененный в режиме белого света (а), флуоресцирующий ярким свечением (б)  
**Fig. 2.** An area of the mucous membrane almost unchanged in the white light mode (a), with bright fluorescence (b)

тельно выявленных. В 5 (2,1%) участках флуоресценции опухолевый процесс не подтвержден, что свидетельствует о ложноположительном результате: в 4 образцах резецированного уротелия диагностированы воспалительные изменения по типу glandулярного и зернистого цистита, в одном – метаплазия. Истинноотрицательный результат установлен в 110 контрольных исследованиях ( $n=110$ ), в каждом из которых отсутствовала флуоресценция и опухолевый процесс не был выявлен. В одном случае (0,9%) также имел место истинноотрицательный результат в очаге, подозрительном на рак, без явлений флуоресценции, в котором был выявлен неспецифический воспалительный процесс по типу glandулярного цистита. Ложноотрицательный результат не имел места ни в одном исследовании (табл. 4).

Чувствительность стандартной цистоскопии составила 74,7%, специфичность – 99,1%. Положительная прогностическая ценность соответствовала

99,4%, отрицательная прогностическая ценность – 65,8%. Показатель точности равнялся 82,8%.

Чувствительность флуоресцентной цистоскопии составила 100%, специфичность – 95,6%. Положительная прогностическая ценность соответствовала 97,9%, отрицательная прогностическая ценность – 100%, показатель точности – 98,5%. Полученные результаты оценки диагностических параметров цистоскопии в белом свете и в режиме флуоресценции приведены на рис. 3.

Как видно из данных, представленных на рис. 3б, проведение ФД позволило достоверно повысить чувствительность диагностики на 25,3% (с 74,7% до 100%), точность диагностики – на 15,7% (с 82,8% до 98,5%) и отрицательную прогностическую ценность – на 34,2% (с 65,8% до 100%) ( $p \leq 0,05$ ).

Показатель чувствительности представляется как очень важный параметр на этапе предоперационной диагностики, поскольку характеризует возможность

**Таблица 3**  
 Оценка результатов цистоскопии в белом свете

**Table 3**  
 Evaluation of the results of cystoscopy in white light

Цистоскопия в белом свете Cystoscopy in white light	Всего Total	Морфологическое исследование Morphological examination		Оценка результатов Evaluation of results
		T(+)	T(-)	
V(+)	179	177 (97,6%)	2 (2,4%)	ИП 177; ЛП 2 TP 177; FP 2
V(-)	173	59 (34,2%)	114 (65,8%)	ЛО 59; ИО 114 FN 59; TN 114

«V(+)) – в белом свете определяется опухоль, «V(-)) – опухоль в белом свете не определяется. «T(+)) – морфологически подтверждена ткань опухоли, «T(-)) – морфологически подтверждена ткань мочевого пузыря.

ИП – истинноположительный. ИО – истинноотрицательный. ЛП – ложноположительный. ЛО – ложноотрицательный.

V(+) – tumor is detected in white light, V(-) – tumor is not detected in white light, T(+)-the presence of bladder cancer is confirmed by morphology, T(-) – the presence of bladder cancer is not confirmed by morphology .

TP – true positive. TN – true negative. FP – false positive. FN – false negative.

**Таблица 4**  
 Оценка результатов флуоресцентной цистоскопии

**Table 4**  
 Evaluation of the fluorescent cystoscopy results

Флуоресцентная цистоскопии Fluorescent cystoscopy	Всего Total	Морфологическое исследование Morphological examination		Оценка результатов Evaluation of results
		T(+)	T(-)	
F(+)	241	236 (97,9%)	5 (2,1%)	ИП 236; ЛП 5 TP 236; FP 5
F(-)	111	-	111 (100%)	ЛО 0; ИО 111 FN 0; TN 111

«F(+)) – участки флуоресцирующей ткани, «F(-)) – участки не флуоресцирующей ткани, «T(+)) – морфологически подтверждена ткань опухоли, «T(-)) – морфологически подтверждена ткань мочевого пузыря.

ИП – истинноположительный. ИО – истинноотрицательный. ЛП – ложноположительный. ЛО – ложноотрицательный.

F(+)- areas of fluorescent tissue, F(-) – areas of non-fluorescent tissue, T(+)-the presence of bladder cancer is confirmed by morphology, T(-) – the presence of bladder cancer is not confirmed by morphology.

TP – true positive. TN – true negative. FP – false positive. FN – false negative.

выявления опухолевых очагов, не детектируемых при проведении стандартной цистоскопии, и более полного хирургического удаления опухоли.

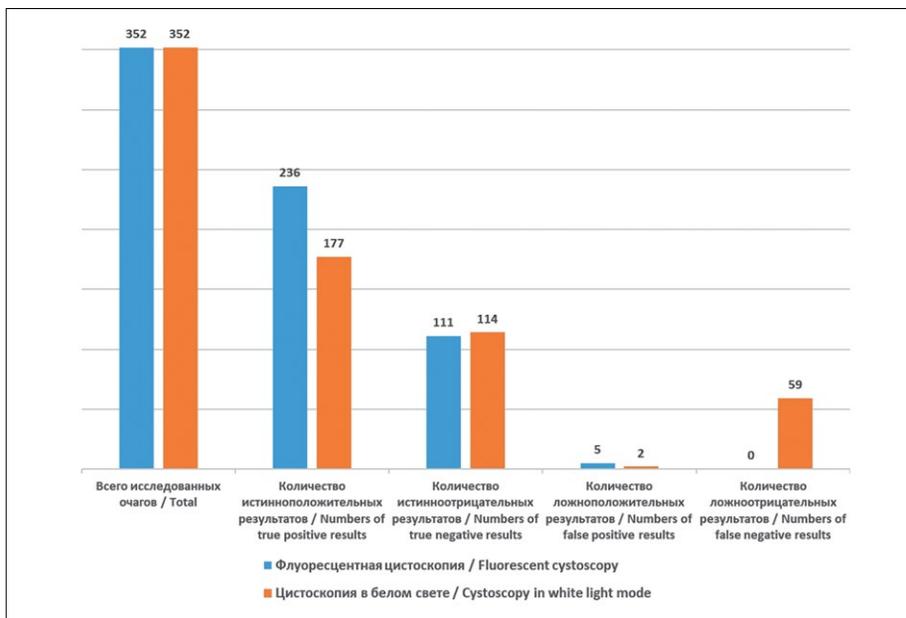
При проведении ФД отмечено большее количество ложноположительных результатов (5 очагов у 4 пациентов), чем при проведении стандартной цистоскопии (1 очаг у 1 пациента). Эти случаи ложного свечения уротелия имели место в очагах воспаления, что привело к некоторому снижению показателей специфичности и положительной прогностической ценности ФД (95,6% и 97,9%, соответственно) по отношению к таковым значениям при цистоскопии в белом свете (99,1% и 99,4%, соответственно) ( $p \leq 0,05$ ).

Клинически значимой разницей в показателях диагностической эффективности флуоресцентной и стандартной цистоскопии была принята разница более 10%. Опираясь на это значение можно заключить, что эффек-

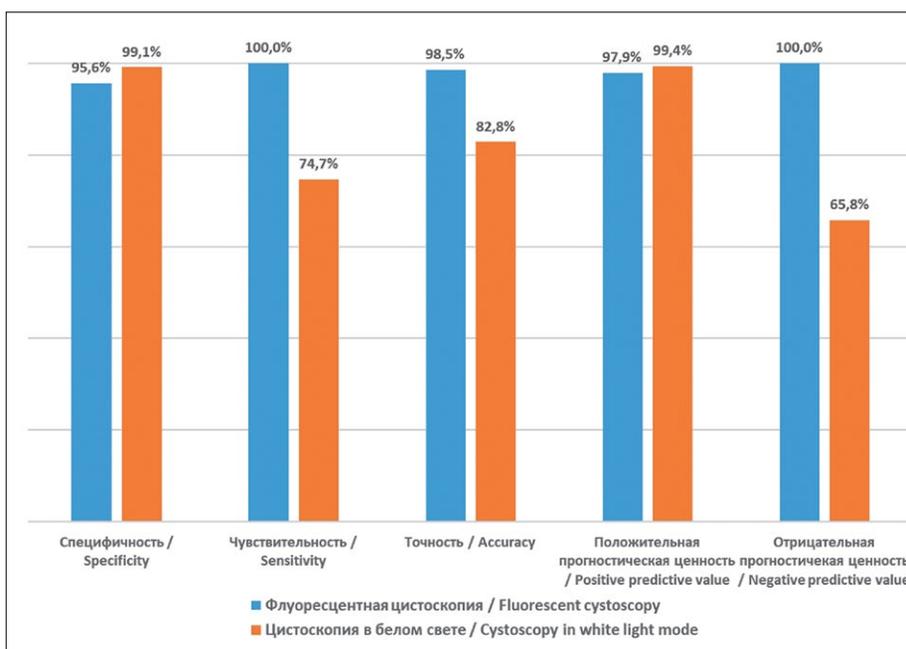
тивность метода ФД по показателям чувствительности, точности и отрицательной прогностической ценности достоверно выше эффективности цистоскопии в белом свете. В то же самое время разница в показателях специфичности и положительной прогностической ценности была достоверно менее 10% (3,5% и 1,5%, соответственно) и, следовательно, не считается клинически значимой.

### Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности разработанной методики ФД с ГЭ 5-АЛК в выявлении НМИРМП при внутрипузырном введении препарата, обусловленным избирательным накоплением ГЭ 5-АЛК-индуцированного ППХ в опухолевой ткани по сравнению со здоровой слизистой. Высокий контраст между опухолью и окружающими тканями вследствие флуо-



а



б

**Рис. 3.** Показатели диагностической эффективности флуоресцентной и стандартной цистоскопии (а, б)  
**Fig. 3.** Indicators of diagnostic efficiency of fluorescent and standard cystoscopy (a, б)

ресценции, позволил выявить 59 очагов опухоли дополнительно, что в 2,3 раза выше, чем при стандартной цистоскопии. Достоверное повышение чувствительности диагностики с 74,7% (при стандартной цистоскопии) до 100% достигнуто за счет обнаружения скрытых очагов мультифокального роста и уточнения истинных границ злокачественного процесса между измененным и неизменным эпителием, делая их более чет-

кими и видимыми чем при стандартной цистоскопии. Такой подход с использованием флуоресценции при проведении первичной ТУР обуславливает радикальный объем лечения, что значительно понижает вероятность остаточных процессов в слизистой мочевого пузыря, соответственно снижая риск повторных выявлений злокачественного процесса, развития рецидивов и прогрессирования заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A global Overview and Trends // *Eur. urol.* – 2017. – Vol. 71(1). – P. 96–108.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 250 с.
3. Леявин К.Б., Дворниченко В.В. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря: клинические и морфологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2013. – Т. 93, № 5. – С. 53–59.
4. Morgan T.M., Keegan K.A., Clark P.E. Bladder cancer // *Curr Opin Oncol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 275–282.
5. Schenkman E., Lamm D.L. Superficial bladder cancer therapy // *Scientific World Journal.* – 2004. – Vol 28, No. 4, Suppl. 1. – P. 387–99.
6. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. – Москва, 2014. – 32 р. URL <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/25.pdf>
7. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы // *Онкоурол.* – 2010. – № 1. – С. 6–13.
8. Van Rhijn B.W.G., Burger M., Lotan Y. Recurrence and Progression of disease in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56, No. 3. – P. 430–442.
9. Adiyat K.T., Katkooori D., Soloway C.T., et al. Complete transurethral resection of bladder tumor: are the guidelines being followed? // *Urology.* – 2010. – Vol. 75. – P. 365–367.
10. Mariappan P., Zachou A., Grigor K.M. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker and is dependent on operator experience // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57(5). – P. 843–849.
11. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Монография / под ред. В.И. Чиссова, Е.В. Филоненко. – Москва: Триумф, 2012. – 269 с.
12. Stepp H.G., Baumgartner R., Beyer W., et al. Fluorescence imaging and spectroscopy of ALA –induced protoporphyrin IX preferentially accumulated in tumor tissue // *Proc. SPIE.* – 1995. – Vol. 2627. – P. 13–24.
13. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives // *Photochem Photobiol.* – 2006. – Vol. 82, No. 4. – P. 994–1015
14. Якубовская Р.И., Казачкина Н.И., Плютинская А.Д. Новый отечественный препарат гексасенс-лио для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований // *Российский онкологический журнал.* – № 2. – 2009.
15. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Опыт применения флуоресцентной цистоскопии в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря // *Урологические ведомости.* – 2014. – Т. IV. – № 1. – С. 3–7.
16. Ivanova-Radkevich V.I., Filonenko E.V., Slovokhodov E.K., et al. Organization of clinical trials of photosensitizer based on 5-aminolevulinic acid hexyl ester // *Indian Journal of Science and Technology.* – 2016. – Vol. 9(18). doi: 10.17485/ijst/2016/v9i18/93759

## REFERENCES

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., Znaor A., Jemal A., Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A global Overview and Trends, *Eur.urol.*, 2017, vol. 71(1), pp. 96–108.
2. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)], by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. as eds. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGU «NMIRC» Minzdrava Rossii Publ., 2018. 250 p.
3. Lelyavin K.B., Dvornichenko V.V. Muscle non-invasive bladder cancer: clinical and morphological features, results of treatment, survival analysis, *Byulleten VSNЦ SO RAMN*, 2013, vol. 93, no, 5, pp. 53–59.
4. Morgan T.M., Keegan K.A., Clark P.E. Bladder cancer, *Curr Opin Oncol*, 2011, vol. 23, pp. 275–282.
5. Schenkman E., Lamm D.L. Superficial bladder cancer therapy, *Scientific World Journal*, 2004, vol 28, no. 4, suppl. 1, pp. 387–99.
6. Volkova M.I., Matveev V.B., Medvedev S.V., Nosov D.A., Figurin K.M., Khmelevskiy E.V., Chernyaev V.A. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolnykh rakom mochevogo puzyrya* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bladder cancer]. Moscow, 2014. 32 p. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/25.pdf>
7. Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Recurrence of muscular non-invasive bladder cancer: possible endoscopic solutions, *Onkourologiya*, 2010, no. 1, pp. 6–13.
8. Van Rhijn B.W.G., Burger M., Lotan Y. Recurrence and Progression of disease in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy, *Eur. Urol.*, 2009, vol. 56, no. 3, pp. 430–442.
9. Adiyat K.T., Katkooori D., Soloway C.T., De los Santos R., Manoharan M., Soloway M.S. Complete transurethral resection of bladder tumor: are the guidelines being followed?, *Urology*, 2010, vol. 75, pp. 365–367.
10. Mariappan P., Zachou A., Grigor K.M. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker and is dependent on operator experience, *Eur. Urol.*, 2010, vol. 57(5), pp. 843–849.
11. *Fluorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v onkologii. Monografiya* [Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in oncology. Monograph], by Chissov V.I., Filonenko E.V. as eds. Moscow, Triumf Publ., 2012. 269 p.
12. Stepp H.G., Baumgartner R., Beyer W., Knuechel R., Koerner T.O., Kriegmair M., Rick K., Steinbach P., Hofstetter A.G. Fluorescence imaging and spectroscopy of ALA –induced protoporphyrin IX preferentially accumulated in tumor tissue, *Proc. SPIE*, 1995, vol. 2627, pp. 13–24.
13. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., Gurny R., Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives, *Photochem Photobiol*, 2006, vol. 82, no. 4, pp. 994–1015
14. Yakubovskaya R.I., Kazachkina N.I., Plyutinskaya A.D. The new Russian agent Hexasens-lio for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy for malignancies, *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*, no. 2, 2009.
15. Slesarevskaya M.N., Sokolov A.V. Experience of using fluorescent cystoscopy in the diagnosis of superficial bladder cancer, *Urologicheskie vedomosti*, 2014, vol. IV, no. 1, pp. 3–7.
16. Ivanova-Radkevich V.I., Filonenko E.V., Slovokhodov E.K., Smirnova I.P., Kuznetsova O.M., Lobaeva T.A., Gushchina Y.S., Khadasheva Z.S. Organization of clinical trials of photosensitizer based on 5-aminolevulinic acid hexyl ester, *Indian Journal of Science and Technology*, 2016, vol. 9(18). doi: 10.17485/ijst/2016/v9i18/93759