

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРЕПАРАТОМ ГЕКСАСЕНС – РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Филоненко^{1,2}, А.Д. Каприн¹, Б.Я. Алексеев¹, В.И. Иванова-Радкевич^{3,4},
Е.К. Словоходов⁵, В.Л. Филинов⁶, А.Н. Урлова¹

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва, Россия

⁵Городская клиническая больница №40, Москва, Россия

⁶Московский онкологический клинический диспансер №1, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты многоцентрового клинического исследования, в котором была изучена диагностическая эффективность флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) на основе гексилэфира 5-аминолевулиновой кислоты в сравнении со стандартной цистоскопией. В исследование были включены 124 пациента. Всем пациентам была выполнена внутрипузырная инстилляционная 50 мл 0,2%-го раствора препарата гексасенс. Время экспозиции 1-2 ч. После удаления раствора препарата из мочевого пузыря каждому пациенту проводили стандартную цистоскопию, а затем флуоресцентную диагностику. При проведении локальной флуоресцентной спектроскопии показано, что внутрипузырная инстилляционная 50 мл 0,2%-го раствора препарата гексасенс индуцирует избирательное накопление фотоактивного протопорфирина IX в опухолевых очагах по сравнению со здоровой слизистой мочевого пузыря. В течение 1 ч после проведения внутрипузырной инстилляционной 50 мл 0,2%-го раствора препарата гексасенс уровень флуоресценции гексасенс-индуцированного протопорфирина IX в опухоли превышал уровень его флуоресценции в окружающей здоровой слизистой в среднем в 5,8 раз. По сравнению с результатами стандартной цистоскопии флуоресцентная диагностика повысила чувствительность диагностики на 24,4% (с 75,6% до 100%), точность диагностики – на 15,2% (с 83,3% до 98,5%) и отрицательную прогностическую ценность – на 33,5% (с 66,5% до 100%). Проведение флуоресцентной диагностики позволило у 27,4% пациентов дополнительно выявить опухолевые очаги, не определяемые в белом свете. У 4,0% пациентов в процессе флуоресцентной диагностики была зарегистрирована ложноположительная флуоресценция слизистой мочевого пузыря, обусловленная, вероятно, воспалительными процессами. Ни у одного из пациентов, получивших активную дозу препарата гексасенс, не было отмечено развития нежелательных реакций, изменения общего самочувствия, показателей анализов крови и мочи. По результатам исследования флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс рекомендована к применению в клинической практике.

Ключевые слова: гексасенс, гексилэфиры 5-аминолевулиновой кислоты, рак мочевого пузыря, флуоресцентная диагностика.

Контакты: Иванова-Радкевич В.И., e-mail: ivanova_radkevich_vi@pfur.ru

Для цитирования: Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Иванова-Радкевич В.И., Словоходов Е.К., Филинов В.Л., Урлова А.Н. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс – результаты многоцентрового клинического исследования // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 20-27.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER WITH AGENT HEXASENS – THE RESULTS OF MULTICENTER TRIAL

Filonenko E.V.^{1,2}, Kaprin A.D.¹, Alekseev B.Ya.¹, Ivanova-Radkevich V.I.^{3,4}, Slovokhodov E.K.⁵, Filinov V.L.⁶, Urlova A.N.¹

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁴State Scientific Center Scientific Research Institute Organic Intermediates and Dyes, Moscow, Russia

⁵City Clinical hospital №40, Moscow, Russia

⁶Oncological clinical dispensary №1, Moscow, Russia

Abstract

The results of multicenter trial for efficacy of fluorescence diagnosis for bladder cancer with agent hexasens (SSC Scientific Research Institute Organic Intermediates and Dyes, Russia) based on hexyl ester of 5-aminolevulinic acid compared with routine cystoscopy are represented in the article. The study included 124 patients. All patients had intravesical instillation of 50 ml of 0,2% hexasens. The exposure time accounted for 1-2 h. After removal of the drug from bladder standard cystoscopy followed by fluorescence diagnosis was performed in every patient. During the local fluorescence spectroscopy the intravesical instillation of the agent hexasens was shown to induce selective accumulation of photoactive protoporphyrin IX in tumor cells comparing with intact bladder mucosa. During 1 h after intravesical instillation of hexasens solution the level of fluorescence of hexasens-induced protoporphyrin IX in the tumor was higher than that in surrounding intact mucosa at average in 5.8 fold. As compared with results of standard cystoscopy, fluorescence diagnosis improved the sensitivity of the method by 24.4% (from 75.6% to 100%), the accuracy – by 15.2% (from 83.3% to 98.5%) and negative predictive value – by 33.5% (from 66.5% to 100%). Fluorescence diagnosis gave an opportunity to detect additional tumor foci, which were invisible in white light, in 27.4% of patients. For fluorescence diagnosis in 4.0% of patients false-positive fluorescence of bladder mucosa was detected that was probably due to inflammation. None of patients received active dose of the drug hexasens had adverse reactions, changes in general well-being and blood and urine parameters. According to the results of the study fluorescence diagnosis with hexasens for bladder cancer is recommended for use in clinical practice.

Keywords: hexasens, hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, bladder cancer, fluorescence diagnosis.

Contacts: Ivanova-Radkevich V.I., e-mail: ivanova_radkevich_vi@pfur.ru

For citations: Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Ivanova-Radkevich V.I., Slovkhodov E.K., Filinov V.L., Urlova A.N. Fluorescence diagnosis of bladder cancer with agent hexasens – the results of multicenter trial, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 20-27 (in Russian).

Введение

В структуре онкологической заболеваемости опухоли мочевого пузыря составляют около 4%. Эта нозология занимает среди онкоурологических заболеваний в России второе место (70%) по частоте встречаемости и третье место по смертности [1-3].

Ежегодно в нашей стране регистрируют свыше 13 тыс. больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря (РМП). Более 95% опухолей мочевого пузыря имеют эпителиальное происхождение, включая переходноклеточный рак (более 90%), плоскоклеточный рак (6–8%), аденокарциному (2%) и недифференцированный рак (менее 1%). У мужчин опухоли мочевого пузыря встречаются в 3-4 раза чаще, чем у женщин [4-6].

Ежегодно в мире раком мочевого пузыря заболевают 335,8 тыс. человек и 132,4 тыс. умирает. При этом смертность от РМП в России превышает мировой показатель на 19,8% [7].

Чрезвычайно важной задачей является ранняя диагностика РМП. Следует отметить, что в настоящее время в России только у 45% больных РМП диагностируют на ранней стадии и частота выявления поверхностной формы РМП (I стадия) составляет не более 30%. В то же время за рубежом этот показатель достигает 80% [3,8].

При диагностике немышечно-инвазивного РМП ставятся следующие задачи: определение глубины инвазии, выявление очагов *carcinoma in situ* и комплексное определение факторов прогноза. Для их решения в большинстве клиник нашей страны используют рутинную цистоскопию с гистологическим

исследованием и ультразвуковое трансректальное (трансвагинальное) исследование, что, как правило, не позволяет выявить очаги *carcinoma in situ*, не дает достаточно полной количественной и прогностической характеристик опухолям Ta и T1 и в ряде случаев не позволяет определить истинные границы опухолевого поражения. Неадекватная оценка опухолевого поражения слизистой мочевого пузыря при использовании обычной цистоскопии в белом свете приводит к частым рецидивам после трансуретральной резекции и продолженному росту опухоли ввиду нерадикально проведенного лечения, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса. Значительный прогресс в ранней диагностике поверхностного РМП был достигнут благодаря применению метода флуоресцентной диагностики (ФД).

ФД – современный метод диагностики опухолевых заболеваний, основанный на введении в организм человека (местно или системно) специфического препарата – фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухолевой ткани и начинающего флуоресцировать при облучении видимым светом определенной длины волны. По видимой или фиксируемой с помощью специальной аппаратуры флуоресценции можно уточнить границы опухолевого новообразования и обнаружить очаги, невидимые невооруженным глазом в белом свете [9-11].

Чаще всего для проведения ФД РМП как в России, так и за рубежом применяют препараты на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК является эндогенным соединением, одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее из-

быточное введение в организм приводит к повышенному образованию предшественника гема – эндогенного фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ). В здоровых тканях ППИХ быстро утилизируется, превращаясь в гем под действием фермента феррохелатазы. В опухолевых клетках наблюдается дефицит феррохелатазы, в связи с чем происходит временное, но значительное повышение уровня ППИХ. Так, например, при внутривезикулярном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходноклеточного РМП в течение первых часов регистрируется в 10 раз большее количество эндогенного ППИХ, чем в нормальной слизистой мочевого пузыря [12]. Поскольку ППИХ интенсивно флуоресцирует в красной области спектра с максимумом на 635 нм, результатом его накопления является возможность выявления опухолей и уточнение границ их распространенности по характерной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППИХ. Как показали клинические исследования, чувствительность метода ФД с препаратами на основе 5-АЛК достигает более 90%, что намного превышает максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%). Вместе с тем, высокая чувствительность метода сопровождается более низкой специфичностью (50-65%), что снижает его диагностическую точность [13,14].

С целью увеличения липофильности молекулы 5-АЛК и, следовательно, повышения ее проникновения внутрь тканей при местном применении и накопления в клетках, разработаны препараты на основе эфиров 5-АЛК. Будучи более гидрофобными, чем 5-АЛК, эфиры лучше преодолевают биологические мембраны, что способствует их более быстрому и большому накоплению в клетках и включению в биосинтез как предшественников ППИХ. В настоящее время в мире изучаются препараты метилового, гексилового и бензилового эфиров (в частности, препараты *metvix*, *hexvix*, *benzvix*). В организме эфиры 5-АЛК подвергаются метаболической трансформации до 5-АЛК. Метильный и гексиловый эфиры применяются для фотодинамической терапии и диагностики базальноклеточного рака различных локализаций, поверхностных опухолей мочевого пузыря. Бензиловый эфир показал высокую активность при проведении фотодинамической терапии и диагностики ранних опухолей пищевода и желудочно-кишечного тракта [15-18].

В России в ГНЦ «НИОПИК» совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена на основе гексилового эфира 5-АЛК, синтезированного по оригинальной технологии, разработан препарат гексасенс [19].

На стадии доклинического изучения биологических свойств препарата гексасенс было установлено, что гексиловый эфир 5-АЛК эффективно индуцирует синтез ППИХ в опухолях экспериментальных живот-

ных как при системном, так и при местном путях введения; при внутривезикулярном применении у кролика в концентрациях от 0,001% до 0,2% гексиловый эфир 5-АЛК индуцирует синтез эндогенного ППИХ в эпителии мочевого пузыря при значительно более низких концентрациях, чем его аналог – 5-АЛК (концентрация 3%), и не оказывает местнораздражающего действия. Изучение биораспределения индуцированных порфиринов во внутренних органах кролика (легком, печени, почках, селезенке, тонкой кишке) при внутривезикулярном введении гексасенс в концентрации 0,01% и 0,001% показало, что специфическая флуоресценция эндогенного ППИХ во внутренних органах кролика отсутствовала. Это свидетельствует о том, что гексиловый эфир 5-АЛК при внутривезикулярном применении (экспозиция 2 ч) не поступает в системный кровоток [20,21].

Целью работы являлось установление безопасности и эффективности флуоресцентной диагностики с препаратом гексасенс рака мочевого пузыря в сравнении с методикой стандартной цистоскопии в белом свете.

Материал и методы

На базе трех исследовательских центров проведено сравнительное клиническое исследование диагностической эффективности флуоресцентной диагностики и стандартной цистоскопии в белом свете рака мочевого пузыря (протокол клинических исследований №02-(ФД-ГЭ)-2014 «Контролируемое открытое исследование диагностической эффективности препарата гексасенс – фотосенсибилизатора для флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря», разрешение Министерства здравоохранения РФ № 304 от 09.06.2015 сроком действия до 01.04.2016 г.).

В исследование были включены 124 пациента с верифицированным диагнозом переходноклеточный рак мочевого пузыря в стадии T1N0M0, в том числе 84 мужчины и 40 женщин. Средний возраст составил 56 ± 12 (от 22 до 70) лет. У 48 пациентов до включения в исследования была диагностирована первичная опухоль мочевого пузыря, у 76 – рецидив после предшествующего лечения. Степень дифференцировки опухоли была определена как G1 у 58 пациентов, как G2 – у 35 пациентов, как G3 – у 31 пациентов.

Порошок препарата гексасенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) в дозе 100 мг, растворенный непосредственно перед применением в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия до концентрации 0,2%, вводили по катетеру в мочевой пузырь больного. Экспозиция раствора препарата в мочевом пузыре составляла 1-2 ч.

Диагностику проводили в течение 1 ч после удаления раствора препарата из мочевого пузыря.

Осмотр слизистой мочевого пузыря выполняли в двух режимах: в режиме белого света (стандарт-

ная цистоскопия) и в режиме флуоресценции (флуоресцентная цистоскопия) с помощью жесткого цистоскопа и флуоресцентной оптики. Для проведения флуоресцентной цистоскопии использовали инструментарий и аппаратуру фирмы «Карл Шторц, D-Light» (Германия) с длиной волны излучения 420 нм.

Регистрировали все очаги, подозрительные на наличие опухолевого процесса в белом свете, и все очаги флуоресценции.

После окончания флуоресцентной диагностики пациенту выполняли трансуретральную резекцию мочевого пузыря, в ходе которой удаляли все очаги, подозрительные на наличие опухолевого процесса в белом свете или в режиме флуоресценции. Также у каждого пациента брали контрольную «слепую» биопсию из визуально неизменной и нефлуоресцирующей слизистой. Весь удаленный материал направляли на морфологическое исследование.

Таким образом, у каждого пациента были взяты для морфологического исследования следующие очаги:

– все очаги, подозрительные на наличие злокачественного процесса при стандартной цистоскопии (как флуоресцирующие, так и не флуоресцирующие);

– очаги дополнительной флуоресценции (при наличии);

– контрольные очаги (нефлуоресцирующие и определяемые в белом свете, как неизменная слизистая – для взятия контрольной «слепой» биопсии – 1 очаг у каждого пациента).

В соответствии с классификацией, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена каждый исследованный очаг был промаркирован по подозрению на опухолевый процесс при цистоскопии в белом свете (V⁺ – подозрение на опухоль, V⁻ – визуально здоровая слизистая), по наличию флуоресценции (F⁺ – есть флуоресценция, F⁻ – нет флуоресценции), по результатам биопсии (T⁺ – есть опухоль, T⁻ – нет опухоли) [22,23].

Результат диагностики каждого исследованного очага методами стандартной цистоскопии и ФД оценивали согласно табл. 1-2.

Таблица 1

Оценка соответствия результатов стандартной цистоскопии и морфологического исследования

Table 1

Assessment of correlation of standard cystoscopy with morphological data

Результат стандартной цистоскопии Result of standard cystoscopy	Результат морфологического исследования Result of morphological study	Оценка результата стандартной цистоскопии Assessment of standard cystoscopy result
V ⁺	T ⁺	Истиноположительный результат (ИП) True-positive (TP)
	T ⁻	Ложноположительный результат (ЛП) False-positive (FP)
V ⁻	T ⁺	Ложноотрицательный результат (ЛО) False-negative (FN)
	T ⁻	Истиноотрицательный результат (ИО) True-negative (TN)

Таблица 2

Оценка соответствия результатов ФД и морфологического исследования

Table 2

Assessment of correlation of FD with morphological data

Результат ФД Result of FD	Результат морфологического исследования Result of morphological study	Оценка результата ФД Assessment of result of FD
F ⁺	T ⁺	Истиноположительный результат (ИП) True-positive (TP)
	T ⁻	Ложноположительный результат (ЛП) False-positive (FP)
F ⁻	T ⁺	Ложноотрицательный результат (ЛО) False-negative (FN)
	T ⁻	Истиноотрицательный результат (ИО) True-negative (TN)

Далее рассчитывали значения специфичности, чувствительности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности для каждого режима диагностики по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП+ЛО}} * 100\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛП+ИО}} * 100\%$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП+ИО}}{\text{ИП+ЛО+ИО+ЛП}} * 100\%$$

$$\text{Положительная прогностическая ценность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП+ЛП}} * 100\%$$

$$\text{Отрицательная прогностическая ценность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО+ЛО}} * 100\%$$

Эффективность двух методов диагностики сравнивали по значениям указанных диагностических параметров.

Дополнительно 38 пациентам была проведена локальная флуоресцентная спектроскопия для оценки уровня накопления гексасенс-индуцированного фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ) в опухолевой ткани и неизменной слизистой оболочке мочевого пузыря. Исследование проводили в течение 1 ч после удаления из мочевого пузыря раствора препарата. У каждого пациента было зафиксировано и сохранено от 6 до 13 спектров флуоресценции в опухолевой ткани и здоровой слизистой. По каждому спектру определяли величину диагностического параметра, отражающего уровень синтеза и накопления ППИХ, и высчитывали средние значения и стандартные отклонения диагностического параметра в опухолевой и здоровой тканях для каждого пациента. Селективность накопления ППИХ оценивали по коэффициенту флуоресцентной контрастности, который рассчитывали как отношение среднего диагностического параметра в опухолевой ткани к среднему диагностическому параметру в неизменной слизистой.

Пациенты находились под наблюдением в течение 1 мес после проведения диагностики. Безопасность проведения флуоресцентной диагностики с препаратом гексасенс оценивали на основании динамики показателей анализов крови, мочи, выраженности и частоте возникновения нежелательных реакций.

Результаты и обсуждение

Суммарное количество исследованных очагов у всех пациентов составило 396. Среднее количество

исследованных очагов у одного пациента – 3,2. При проведении стандартной цистоскопии в белом свете у 124 пациентов было выявлено 202 очага, подозрительных на наличие опухолевого процесса. При проведении ФД все эти очаги флуоресцировали. Морфологически в 201 из 202 очагов было подтверждено наличие опухолевого процесса, и эти очаги были оценены, как истинноположительные и для ФД, и для стандартной цистоскопии. В 1 очаге, подозрительном на наличие опухолевого процесса в белом свете и флуоресцирующем при ФД, опухолевый процесс не был подтвержден, при морфологическом исследовании были выявлены воспалительные изменения слизистой оболочки. Этот очаг был оценен, как ложноположительный и для ФД, и для стандартной цистоскопии.

При проведении ФД у 36 пациентов было дополнительно выявлено 70 очагов флуоресценции в участках слизистой мочевого пузыря, неизменной в белом свете. Морфологическое исследование подтвердило наличие в 65 из них опухолевого процесса, и эти очаги были оценены, как истинноположительные для ФД, и как ложноотрицательные для стандартной цистоскопии. В 5 из 70 дополнительно выявленных флуоресцирующих очагов не был подтвержден опухолевый процесс. Эти очаги были оценены, как ложноположительные для ФД, и как истинноотрицательные для стандартной цистоскопии.

Дополнительно у каждого пациента было взято по одной контрольной биопсии из неизменной визуально и нефлуоресцирующей слизистой мочевого пузыря. Ни в одном из этих очагов не было обнаружено опухолевых клеток, и все они были оценены, как истинноотрицательные для обоих видов диагностики.

Полученные результаты приведены в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, проведение ФД позволило повысить чувствительность стандартной диагностики на 24,4% (с 75,6% до 100%), точность диагностики – на 15,2% (с 83,3% до 98,5%) и отрицательную прогностическую ценность – на 33,5% (с 66,5% до 100%).

Вместе с тем при проведении ФД количество ложноположительных результатов было выше (6 очагов у 5 пациентов), чем при проведении стандартной цистоскопии (1 очаг у 1 пациента). Это связано с повышенным накоплением ППИХ в очагах воспаления. В результате показатели специфичности и положительной прогностической ценности ФД оказались несколько ниже (95,4% и 97,8%, соответственно), чем для стандартной цистоскопии в белом свете (99,2% и 99,5%, соответственно).

В данном исследовании клинически значимой была принята разница в одноименных показателях для разных режимов диагностики более 10%. Следовательно, по показателям чувствительности, точности и отрицательной прогностической ценности эффективность метода ФД достоверно превышала

Таблица 3

Показатели диагностической эффективности ФД и стандартной цистоскопии в белом свете

Table 3

Parameters of diagnosis efficacy of FD and standard cystoscopy in white light

Параметр Parameter	ФД FD	Цистоскопия в белом свете Cystoscopy in white light
Всего исследованных очагов Total number of studied foci	396	396
Количество ИП результатов Number of TP results	266	201
Количество ИО результатов Number of TN results	124	129
Количество ЛП результатов Number of FP results	6	1
Количество ЛО результатов Number of FN results	0	65
Специфичность Specificity	95,4%	99,2%
Чувствительность Sensitivity	100%	75,6%
Точность Accuracy	98,5%	83,3%
Положительная прогностическая ценность Positive predictive value	97,8%	99,5%
Отрицательная прогностическая ценность Negative predictive value	100%	66,5%

ИП – истинноположительный
 ИО – истинноотрицательный
 ЛП – ложноположительный
 ЛО – ложноотрицательный
 TP – True-positive
 TN – True-negative
 FP – False-positive
 FN – False-negative

эффективность стандартной цистоскопии в белом свете. Разница в показателях специфичности и положительной прогностической ценности была менее 10% (3,8% и 1,7%, соответственно) и, следовательно, не считается клинически значимой.

Следует отметить, что показатель чувствительности (и его высокие значения для метода ФД по сравнению со стандартной цистоскопией) является очень важным параметром для предоперационной диагностики, поскольку характеризует возможность выявления опухолевых очагов, не определяемых при проведении стандартной цистоскопии, и возможность более полного хирургического удаления опухоли. В настоящем исследовании при проведении ФД у 34 (27,4%) из 124 пациентов было дополнительно выявлено 65 флуоресцирующих очагов, не определяемых в белом свете, в которых при морфологическом исследовании был подтвержден опухолевый процесс.

Дополнительно 38 из 124 пациентов была выполнена локальная флуоресцентная спектроскопия с целью

определения накопления гексасенс-индуцированного ППІХ в опухоли и здоровой слизистой мочевого пузыря. Средние значения содержания гексасенс-индуцированного ППІХ в опухолевой ткани составили от 18,0 до 20,2 усл. ед., в нормальной ткани – от 2,5 до 4,2 усл. ед. Среднее значение коэффициента флуоресцентной контрастности составило $5,8 \pm 1,0$ (от 4,3 до 7,6). Полученные результаты свидетельствуют о высокой селективности накопления фотоактивного гексасенс-индуцированного ППІХ в опухолевых тканях мочевого пузыря.

В ходе проведения исследования оценивали безопасность изучаемой методики ФД с препаратом гексасенс. Непосредственно в процессе введения раствора препарата гексасенс по катетеру в мочевой пузырь больного, а также после введения препарата жалоб и нежелательных реакций отмечено не было. У всех пациентов на протяжении всего времени экспозиции раствора препарата в мочевом пузыре (1-2 ч) не выявлено каких-либо неприятных ощущений или неудобств, кроме субъективных сложностей

с необходимостью длительного удержания в мочевом пузыре раствора препарата. Во время, после проведения сеанса ФД и при проведении контрольных визитов побочных реакций не зарегистрировано. В течение 1 мес наблюдения за пациентами, включенными в исследование, не было выявлено значимых изменений в их общем состоянии, артериальном давлении, частоте сердечных сокращений и температуре тела. Не наблюдалось развития аллергических, местных и общих токсических реакций, обострения сопутствующих заболеваний. В клинических и биохимических анализах мочи и крови пациентов не отмечено каких-либо значительных (выходящих за пределы возрастной нормы) отклонений.

Заключение

В клинических исследованиях, включающих 124 пациента, показана эффективность и безопасность ФД с препаратом гексасенс рака мочевого пузыря.

После внутривезикулярной инстилляции раствора препарата в течение 1-2 ч и при последующем освещении слизистой мочевого пузыря в синей области спектра опухолевые очаги легко обнаруживаются благодаря их флуоресценции за счет более высокого накопления ППІХ. Локальная флуоресцентная спектроскопия показала значительно большую флуоресценцию ППІХ (в 4,3-7,6 раз) в злокачественном уротелии по сравнению с неизменной слизистой мочевого пузыря после инстилляции раствора гексасенса.

В ходе исследования были проанализированы на предмет наличия опухолевого процесса 396 очагов. Из них в 201 очаге, подозрительном на наличие опухолевого процесса в белом свете и флуоресцирующем при проведении ФД, был морфологически подтвержден опухолевый процесс; в 1 очаге, подо-

зрительном на наличие опухолевого процесса в белом свете и флуоресцирующем при проведении ФД, при морфологическом исследовании не было обнаружено опухоли; в 65 дополнительно выявленных во время проведения ФД флуоресцирующих очагах был подтвержден опухолевый процесс; в 5 дополнительно выявленных во время проведения ФД флуоресцирующих очагах опухолевого процесса не обнаружено; в 124 очагах визуально неизменной и нефлуоресцирующей слизистой, из которой брали «слепую» биопсию, опухолевый процесс отсутствовал.

В проведенных исследованиях чувствительность стандартной цистоскопии при раке мочевого пузыря составила 75,6%, специфичность – 99,2%, точность – 83,3%, положительная прогностическая ценность – 99,5%, отрицательная прогностическая ценность – 66,5%. При проведении ФД с препаратом гексасенс получены следующие результаты: чувствительность ФД – 100,0%, специфичность – 95,4%, точность – 98,5%, положительная прогностическая ценность – 97,8% и отрицательная прогностическая ценность – 100%. Таким образом, чувствительность, точность и отрицательная прогностическая ценность ФД рака мочевого пузыря были клинически значимо ($\geq 10\%$) выше, чем при проведении стандартной цистоскопии.

ФД у 27,4% пациентов позволила более радикально произвести хирургическое вмешательство за счет обнаружения на слизистой мочевого пузыря опухолевых очагов, не определяемых при проведении стандартной цистоскопии.

Исследования подтвердили безопасность применения препарата гексасенс для проведения ФД рака мочевого пузыря. По результатам исследования флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс рекомендована к применению в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Зуев В.В., Попков В.М. и соавт. Возможности лучевых методов исследования в диагностике рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 148-151.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – № 3, Прил. 1.
3. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынн Е.А. и соавт. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 3(57). – С. 75-81.
4. Аль-шукри С.К., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
5. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 196-203.
6. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. American Registry of Pathology. – Washington, 2004. – 394 p.

REFERENCES

1. Glybochko P.V., Zuev V.V., Popkov V.M., Chekhonatskaya M.L., Ponukalin A.N. Opportunities of radiological methods for examination in diagnostics of urinary bladder cancer, *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2011, Vol. 7, No. 1, pp. 148-151. (in Russian).
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2004, *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*, 2006, No. 3, Is. 1. (in Russian).
3. Grigor'ev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Velichko S.A., Okunev V.V. Bladder cancer: role of diagnostic imaging techniques (literature review), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2013, No. 3(57), pp. 75-81. (in Russian).
4. Al'-shukri C.K., Tkachuk B.H. *Opukholi mocheopolovykh organov: rukovodstvo dlya vrachei* [Genitourinary tumors: guidelines for physicians]. Saint-Peterburg: Piter Publ., 2000. 320 p.
5. Vorob'ev A.V. Classification and diagnosis of bladder cancer, issues of differential diagnosis, *Prakticheskaya onkologiya*, 2003, Vol. 4, No. 4, pp. 196-203. (in Russian).
6. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. *Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. American Registry of Pathology*. Washington, 2004. 394 p.

7. Коробкин А.С., Терновой С.К., Пушкарь Д.Ю. Комплексная диагностика рака мочевого пузыря // REJR. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 74-78.
8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. – № 1. – С. 4-11.
9. Филоненко Е.В., Серова Е.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26-37.
10. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2016. – Vol. 16. – P. 106-109.
11. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Biomedical photonics. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 3-10.
12. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J., et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma // Br J Cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 1113-1118.
13. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H., et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies // Urology. – 2001. – Vol. 57, No. 4. – P. 690-694.
14. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и соавт. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы // Урология. – 2008. – № 3. – С. 67-71.
15. 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.
16. Geavlete B., Mulfescu R., Georgescu D., Geavlete P. Hexvix induced fluorescence blue light cystoscopy - a new perspective in superficial bladder tumors diagnosis // Chirurgia (Bucur). – 2008 – Vol. 103(5). – P. 559-564.
17. Jocham D., Witjes F., Wagner S., et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study // Journal of Urology. – 2005. – Vol. 174. – P. 862-866.
18. Jichlinski P., Guillou L., Karlsen S., et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study // Journal of Urology. – 2003. – Vol. 170. – P. 226-229.
19. Якубовская Р.И., Лукьянец Е.А., Негримовский В.М. и соавт. Новый отечественный препарат гексасенс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 27-28.
20. Якубовская Р.И., Казачкина Н.И., Плютинская А.Д. и соавт. Новый отечественный препарат гексасенс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований (доклиническое изучение) // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 17-22.
21. Панкратов А.А., Венедиктова Ю.Б., Андреева Т.А. и соавт. Оценка общетоксических свойств препарата гексасенс на мелких лабораторных животных // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 19-21.
22. Филоненко Е.В., Гришаева А.Б. Методологические аспекты флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом аласенс // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 30-33.
23. Филоненко Е.В., Пак Д.Д., Яникова А.Г. Флуоресцентная диагностика метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при хирургическом лечении рака молочной железы // Оптика и спектроскопия. – 2013. – Т. 114, № 6. – С. 1026-1031.
7. Korobkin A.S., Ternovoi S.K., Pushkar' D.Yu. Multimodal diagnosis of bladder cancer, REJR, 2012, Vol. 2, No. 4, pp. 74-78. (in Russian).
8. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics, Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya, 2010, No. 1, pp. 4-11. (in Russian).
9. Filonenko E.V., Serova E.G. Photodynamic therapy in clinical practice, Biomedical Photonics, 2016, Vol. 5, No. 2, pp. 26-37. (in Russian).
10. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovoходов E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2016, Vol. 16, pp. 106-109.
11. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia, Biomedical photonics, 2015, Vol. 4, No. 1, pp. 3-10. (in Russian).
12. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J., Whatley S.D., Matthews P.N. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma, Br J Cancer, 1998, Vol. 78, pp. 1113-1118.
13. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H., Baumgartner R., Oberneder R., Schneede P., Corvin S., Frimberger D., Knüchel R., Hofstetter A. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies, Urology, 2001, Vol. 57, No. 4, pp. 690-694.
14. Rusakov I.G., Sokolov V.V., Bulgakova N.N., Ul'yanov R.V., Teplov A.A. Fluorescent diagnostic methods and superficial cancer of the urinary bladder: current status, Urologiya, 2008, No. 3, pp. 67-71. (in Russian).
15. 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.
16. Geavlete B., Mulfescu R., Georgescu D., Geavlete P. Hexvix induced fluorescence blue light cystoscopy - a new perspective in superficial bladder tumors diagnosis, Chirurgia (Bucur), 2008, Vol. 103(5), pp. 559-564.
17. Jocham D., Witjes F., Wagner S., Zeylemaker B., van Moorselaar J., Grimm M.O., Muschter R., Popken G., König F., Knüchel R., Kurth K.H. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study, Journal of Urology, 2005, Vol. 174, pp. 862-866.
18. Jichlinski P., Guillou L., Karlsen S., Malmström P.U., Jocham D., Brennhovd B., Johansson E., Gärtner T., Lange N., van den Bergh H., Leisinger H.J. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study, Journal of Urology, 2003, Vol. 170, pp. 226-229.
19. Yakubovskaya R.I., Luk'yanets E.A., Negrimovskii V.M., Pankratov A.A., Kazachkina N.I., Venediktova Yu.B., Plyutinskaya A.D., Andreeva T.N., Nemtsova E.R., Chissov V.I., Vorozhtsov G.N. New domestic agent hexasens for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of malignant neoplasms, Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal, 2008, Vol. 7, No. 1, pp. 27-28. (in Russian).
20. Yakubovskaya R.I., Kazachkina N.I., Plyutinskaya A.D., Pankratov A.A., Andreeva T.N., Venediktova Yu.B., Karmakova T.A., Nemtsova E.R., Chissov V.I., Luk'yanets E.A., Negrimovskii V.M., Ponomarenko E.M., Mizin V.M., Pleshkov G.M., Vorozhtsov G.N. New domestic agent hexasens for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of malignant neoplasms (pre-clinical study), Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2009, No. 2, pp. 17-22. (in Russian).
21. Pankratov A.A., Venediktova Yu.B., Andreeva T.A., Yakubovskaya R.I., Raikhlin N.T. Assessment of general toxicological properties of agent hexasens on small laboratory animals, Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2010, No. 3, pp. 19-21. (in Russian).
22. Filonenko E.V., Grishaeva A.B. Methodological aspects of the fluorescence diagnosis of malignancies by using alasens, Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2011, No. 5, pp. 30-33. (in Russian).
23. Filonenko E.V., Pak D.D., Yanikova A.G. Fluorescence diagnostics of metastatic lesion of regional lymph nodes upon surgical treatment of breast cancer, Optika i spektroskopiya, 2013, Vol. 114, No. 6, pp. 1026-1031. (in Russian).