

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF NON-MUSCLE- INVASIVE BLADDER CANCER

A. Gural
E. Usynin
V. Boshchenko
A. Mustafayev
Yu. Rogovskaya

Summary. Photodynamic therapy (PDT) is a promising cancer treatment method based on the use of photosensitizers activated by light of a specific wavelength to generate cytotoxic oxygen species, leading to the selective destruction of tumor cells. This article analyzes the current state of photodynamic therapy in the context of the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The article examines the principle of PDT and reviews clinical studies aimed at studying the efficacy and safety of PDT in NMIBC. The use of PDT for the treatment of NMIBC demonstrates promising results; further study, including the selection of photosensitizers and the identification of optimal patient groups, will allow PDT to be identified as a primary treatment option for NMIBC.

Keywords: pyelonephritis, nephrolithotripsy, antibiotic therapy, urolithiasis.

Гураль Андрей Константинович
 врач высшей категории, уролог-онколог,
 ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»;
 ассистент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
 медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 andy.gural@gmail.com

Усынин Евгений Анатольевич
 доктор медицинских наук, заведующий отделением
 общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ,
 врач высшей категории, руководитель
 онкоурологической группы, член правления
 Российской общества онкоурологов
 gusi70@list.ru

Бощенко Вячеслав Семенович
 доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Сибирский
 государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, Томск
 vsbosh@mail.ru

Мустафаев Али Тельман оглы
 врач-уролог, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
 ФМБА России, Видное
 dr.mustafayevat@gmail.com

Роговская Юлия Викторовна
 кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом,
 ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»
 Yuliya.rogovskaya@gmail.com

Аннотация. Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой перспективный метод лечения рака, основанный на использовании фотосенсилизаторов, активируемых светом определенной длины волны для генерации цитотоксических форм кислорода, приводящих к селективному разрушению опухолевых клеток. Данная статья посвящена анализу современного состояния фотодинамической терапии в контексте лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП). В статье рассмотрен принцип работы ФДТ; рассмотрены клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности ФДТ при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Применение ФДТ для лечения НМИРМП демонстрирует многообещающие результаты; а дальнейшее изучение, включая выбор фотосенсилизаторов и определение оптимальных групп пациентов позволит выделить ФДТ как основной метод лечения НМИРМП.

Ключевые слова: пиелонефрит, нефrolитотрипсия, антибиотикотерапия, мочекаменная болезнь.

Несмотря на тревожную тенденцию роста заболеваемости раком мочевого пузыря (прирост за последнее десятилетие составил около 15 % [1–3]), очевидны обнадеживающие признаки прогресса в этом вопросе. Наблюдается улучшение показателей выявляемости, активно разрабатываются скрининговые программы, ориентированные на диагностику патологии на ранних стадиях. У значительной части пациентов (75–80 %) рак локализован в пределах слизистой и подслизистой оболочек, не затрагивая мышечный слой. Согласно общепринятой классификации TNM [4; 5], такие случаи классифицируются как Ta-T1 [6].

Терапия рака мочевого пузыря на ранних стадиях (Ta-T1) имеет принципиальное значение, поскольку «поверхностные» формы рака демонстрируют более высокую восприимчивость к лечению и характеризуются благоприятным прогнозом в отношении рецидивов и прогрессирования. При этом предпочтение отдается нехирургическим методам лечения, среди которых фотодинамическая терапия занимает важное место в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП). Настоящее исследование посвящено анализу современного состояния фотодинамической терапии в контексте лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [7].

Для составления обзора использовали периодическую литературу базы данных PubMed за все время. Для поиска применяли ключевые слова «non-muscle-invasive bladder cancer; photodynamic diagnosis; photodynamic therapy». Приоритет был отдан статьям, опубликованным в рецензируемых журналах за 3–5 лет до составления обзора.

Принцип работы фотодинамической терапии

Экспериментальное исследование, проведенное в 1975 году, заложило фундамент для развития принципа фотодинамической терапии (ФДТ). В рамках экспериментальной модели на мышах, с использованием карциномы в качестве объекта исследования [8], карциноматозные образования подвергались воздействию производного гематопорфирина с последующей активацией белым светом, играющим роль сенсибилизатора. Облучение с экспозицией в 24 часа показало выраженное поражение опухолевых клеток, при этом жизнеспособность здоровых тканей оставалась неизменной. Наглядная эффективность представленного метода лечения послужила основанием для его дальнейшего внедрения в клиническую практику.

Тем не менее дальнейшие исследования выявили нежелательные эффекты, связанные с применением гематопорфирина, включая контрактуру мочевого пузыря, фототоксичность и фотосенсибилизацию [8]. В результа-

те в 1987 г., гематопорфирин был заменен прекурсором 5-ALA (5-аминолевулиновой кислотой).

В настоящее время 5-ALA аминолевулиновая кислота [9] является наиболее распространенным прекурсором, который будучи инертным сам по себе становится активным под воздействием светового излучения. Аминолевулиновая кислота, являясь природной аминокислотой, обладает высокой степенью онкоспецифичности. Она не обладает токсичностью и быстро выводится из организма благодаря специфическим транспортным системам. Высокая тропность 5-аминолевулиновой кислоты к уротелию обусловила ее применение в лечении рака предстательной железы и мочевого пузыря.

Фотосенсибилизатором, активирующим прекурсор в активную форму, служит лазер, излучающий свет в красном спектре. Введение прекурсора непосредственно в мочевой пузырь является относительно безопасной процедурой, поскольку препарат оказывает локальное воздействие исключительно в присутствии фотосенсибилизатора, то есть внутри мочевого пузыря. Данный подход значительно снижает потенциальную токсическую нагрузку и обеспечивает максимальную доставку препарата к цели (в сравнении с традиционной химиотерапией) (рисунок 1).

Следует подчеркнуть, что данная технология пригодна не только для терапевтических целей, но и для диагностики поверхностного рака мочевого пузыря, что является существенным преимуществом ФДТ, позволяющим эффективно вести пациентов с рецидивами после трансуретральной резекции, оценивать результативность лечения (в том числе и резекции) и при необходимости проводить лечебные мероприятия.

Для переключения между режимами «диагностики» и «лечения» достаточно лишь изменить длину волны светового излучения, что представляет собой удобное и гибкое решение.

Место фотодинамической терапии в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Первые упоминания о ФДТ в лечении рака мочевого пузыря связаны с ведением пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после трансуретральной резекции (ТУР). ТУР, безусловно, остается «золотым стандартом» в терапии НМИРМП, обладая рядом преимуществ: высокой точностью гистологической оценки для стратификации рисков и определения дальнейшей тактики, высоким процентом резекции опухолевых клеток (близкий к 100 %) и наибольшей радикальностью вмешательства.

Тем не менее ряд исследований [12] указывает на то, что дополнение ТУР однократной инстилляцией химиопре-

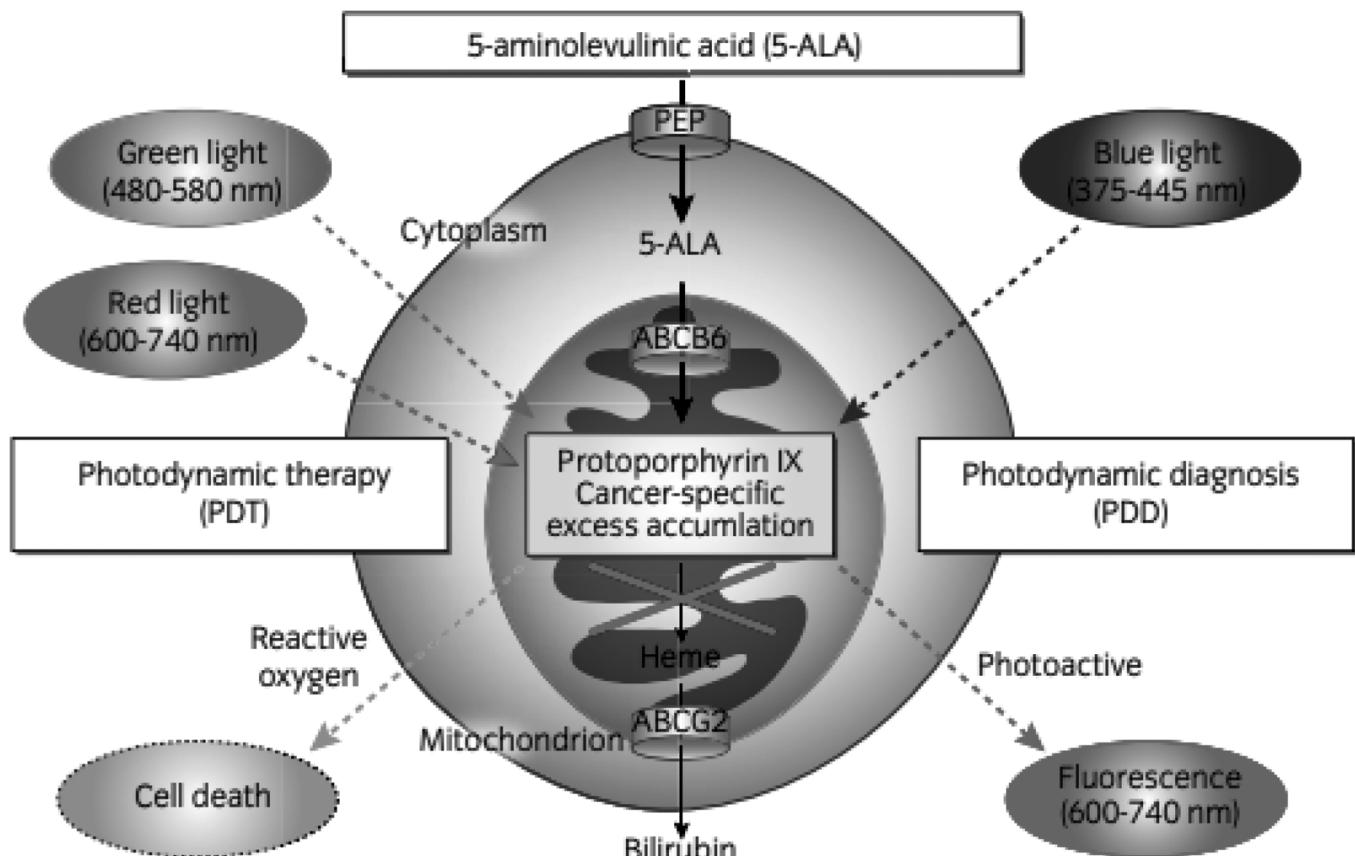


Рис. 1. Принцип фотодинамической диагностики и лечения [11]

парата, адъювантной внутрипузырной терапией или ФДТ способно увеличить период свободы от рецидива [13].

Самостоятельное применение ФДТ ограничено единичными публикациями [14]. Современные клинические рекомендации относят ФДТ ко второй линии терапии, применяя ее преимущественно при неэффективности химио- или иммунотерапии. Лишь в отдельных исследованиях ФДТ используется в качестве первой линии при рецидиве НМИРМП после ТУР. Отказ от классической ТУР пока не представляется возможным из-за отсутствия достаточно эффективных фотосенсибилизаторов, обладающих высокой селективностью и глубиной проникновения в ткань, позволяющих воздействовать на все опухолевые клетки и достигать свободы от рецидива, сопоставимой с хирургическим лечением.

Безопасность фотодинамической терапии

ФДТ зарекомендовала себя в лечении поверхностного рака мочевого пузыря, резистентного к иммунотерапии БЦЖ или ТУР [15]. При этом метод обладает потенциалом стать самостоятельным методом лечения, применяемым в качестве монотерапии.

На данном этапе недостаточно данных для определения оптимального объема опухоли, поддающейся ФДТ,

глубины проникновения фотосенсибилизатора и необходимого количества сеансов ФДТ для достижения адекватного противоопухолевого эффекта.

Одним из ключевых преимуществ ФДТ является высокая селективность воздействия на опухолевые клетки. Локальное действие фотосенсибилизатора минимизирует негативное влияние на другие органы, что делает ФДТ значительно безопаснее, чем системная химиотерапия [15].

В доступной литературе серьезные побочные эффекты встречаются редко и ограничиваются дизурическими явлениями, связанными с введением препарата через уретру (цистит, уретрит, гематурия). Описанные побочные эффекты не оказывали значимого влияния на исход лечения и успешно купировались. В ранних исследованиях отмечались явления раздражения мочевого пузыря, которые эффективно устраивались введением местного анестетика, не влияя при этом на функцию мочеиспускания.

Современное применение фотодинамической терапии с использованием 5-ALA

Впервые фотодинамическую терапию с использованием современного прекурсора (5-аминолененовой

кислоты) успешно испытали в 1996 г. [16]. В пилотном исследовании, включавшем небольшую группу пациентов, наблюдалась полная ремиссия у 4 пациентов, частичная — у 3, и отсутствие изменений у 3 пациентов при наблюдении в среднеотдаленном периоде. Авторы подчеркнули перспективность метода, отметив, что ФДТ с 5-ALA может быть эффективна не только при рецидивах рака после трансуретральной резекции (ТУР) или при резистентности к химиотерапии, но и в качестве первичной терапии у пациентов с начальными стадиями метаплазии.

Успешное применение 5-ALA стимулировало проведение дальнейших исследований с увеличенным числом пациентов и более длительными периодами наблюдения, преимущественно в европейских клиниках. Исследование 1 фазы, проведенное в 2002 г., оценивало эффективность ФДТ у пациентов с переходно-клеточным раком мочевого пузыря. Авторы заключили, что метод является простым и воспроизводимым. Проведение процедуры в амбулаторных условиях под местной анестезией обеспечивает адекватное обезболивание, снижает дискомфорт пациента и, как следствие, уменьшает спазм мочевого пузыря, известный как «раздраженный мочевой пузырь» — реакция на механическое раздражение и воздействие 5-ALA. Из 19 пациентов у 10 наблюдался положительный ответ на ФДТ, что указывает на необходимость использования более высоких концентраций 5-ALA (6 %) для достижения оптимального терапевтического эффекта [17].

В 2003 г. опубликованы результаты исследования 31 пациента с поверхностным раком мочевого пузыря, средний период наблюдения составил 23 месяца. У 4 из 10 пациентов, резистентных к иммунотерапии БЦЖ, была достигнута ремиссия. В общей сложности, у 16 из 31 пациента наблюдалась стойкая ремиссия, в то время как у остальных рецидив возникал в среднем через 8 месяцев [14].

В том же 2003 г. были опубликованы данные, подтверждающие безопасность, воспроизводимость и эф-

фективность ФДТ при плоскоклеточном раке *in situ*. Гистологическое исследование выявило эффективность ФДТ как при плоскоклеточных, так и при папиллярных опухолях, хотя в последних были обнаружены жизнеспособные раковые клетки. Метод рекомендован для лечения злокачественного плоскоклеточного рака [18].

В исследовании 2005 г. применялись повышенные концентрации 5-ALA (до 10 %) и новый прекурсор — Митомицин С, а также максимально или субмаксимально допустимые дозы светового излучения, что позволило добиться более продолжительной свободы от рецидива при плоскоклеточном раке до 24 месяцев. Несмотря на увеличение концентрации прекурсора и световой нагрузки, не было отмечено существенных побочных эффектов, отличных от тех, что наблюдались при использовании низких доз. Данное исследование 1 фазы подчеркивает необходимость дальнейших многоцентровых рандомизированных исследований для подтверждения полученных результатов [19].

В исследовании 2013 г., где в качестве прекурсора использовался 6-ALA, ФДТ показала отличную эффективность против рецидивов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря как низкой, так и высокой степени риска [20].

В том же году было опубликовано крупное проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивались результаты ТУР с ТУР, дополненной ФДТ. Последняя показала лучшие результаты за счет лечебной и диагностической ценности ФДТ [21].

Таким образом, стоит отметить, что с 2020 года ФДТ рассматривается как перспективный метод лечения рака мочевого пузыря. Метод включает как диагностику (в синем спектре), так и лечение (в красном или зеленом спектре) (рисунок 2), представляя собой единый терапевтический подход. Диагностическая составляющая важна для выявления ранних признаков рака и инициации терапии на ранней стадии, что приводит к улучшению прогноза. Лечебная составляющая за последние

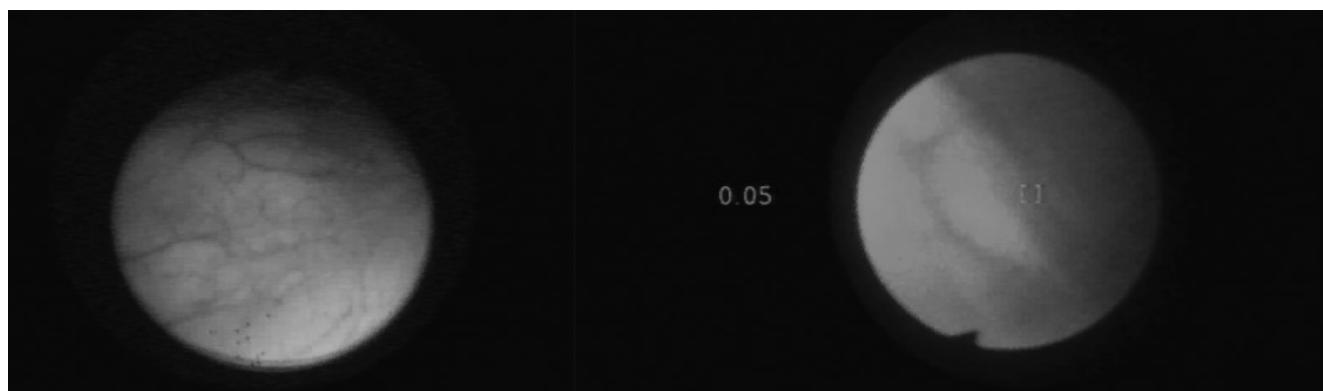


Рис. 2. Фотодинамическая терапия при цистоскопии

20 лет доказала свою эффективность и безопасность в качестве адьювантной терапии, способствующей увеличению периода без рецидивов после основного лечения [22].

Фотодинамическая терапия показывает значительный потенциал как метод адьювантной терапии, характеризующийся благоприятным профилем безопасности и минимальным количеством побочных эффектов. Несмотря на это, трансуретральная резекция остается «золотым стандартом» в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Разработка и внедрение новых прекурсоров способно существенно расширить возможности применения ФДТ, трансформировав ее в самостоятельный основной метод лечения онкологических заболеваний. Ключевыми аспектами, ограничивающими широкое распространение ФДТ, являются пенетрантность фотосенсибилизатора в ткани опухоли и онкоспецифичность. Решение данных проблем позволит реализовать потенциал ФДТ как основного метода лечения онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al Hussein Al Awamli B, Chang SS. Novel Therapies for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2023 Feb;25(2):83–91. doi: 10.1007/s11912-022-01350-9. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36571706; PMCID: PMC9791638.
2. Kukreja JB. Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Side-by-Side Guideline Comparison. *Eur Urol Focus.* 2023 Nov;9(6):954–956. doi: 10.1016/j.euf.2023.05.004. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37308343.
3. Claps F, Pavan N, Ongaro L, Tierno D, Grassi G, Trombetta C, Tulone G, Simonato A, Bartoletti R, Mertens LS, van Rhijn BWG, Mir MC, Scaggiante B. BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Treatment Landscape and Novel Emerging Molecular Targets. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 9;24(16):12596. doi: 10.3390/ijms241612596. PMID: 37628785; PMCID: PMC10454200.
4. Heer R, Lewis R, Duncan A, Penegar S, Vadiveloo T, Clark E, Yu G, Mariappan P, Cresswell J, McGrath J, N'Dow J, Nabi G, Mostafid H, Kelly J, Ramsay C, Lazarowicz H, Allan A, Breckons M, Campbell K, Campbell L, Feber A, McDonald A, Norrie J, Orozco-Leal G, Rice S, Tandogdu Z, Taylor E, Wilson L, Vale L, MacLennan G, Hall E. Photodynamic versus white-light-guided resection of first-diagnosis non-muscle-invasive bladder cancer: PHOTORECT. *Health Technol Assess.* 2022 Oct;26(40):1–144. doi: 10.3310/PLPU1526. PMID: 36300825; PMCID: PMC9639219.
5. Russo GI, Sholklapper TN, Coccia A, Broggi G, Caltabiano R, Smith AB, Lotan Y, Morgia G, Kamat AM, Witjes JA, Daneshmand S, Desai MM, Gill IS, Cacciavani GE. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 30;13(17):4378. doi: 10.3390/cancers13174378. PMID: 34503188; PMCID: PMC8431313.
6. Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, Yu G, Mariappan P, Cresswell J, McGrath J, Nabi G, Mostafid H, Lazarowicz H, Kelly J, Duncan A, Penegar S, Breckons M, Wilson L, Clark E, Feber A, Orozco-Leal G, Tandogdu Z, Taylor E, N'Dow J, Norrie J, Ramsay C, Rice S, Vale L, MacLennan G, Hall E. A Randomized Trial of PHOTORECT Surgery in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evid.* 2022 Oct;1(10):EVIDo2200092. doi: 10.1056/EVIDo2200092. Epub 2022 Sep 2. PMID: 38319866.
7. Li H, Long G, Tian J. Efficacy and safety of photodynamic therapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023 Oct 4;13:1255632. doi: 10.3389/fonc.2023.1255632. PMID: 37860180; PMCID: PMC10584312.
8. Kubrak T, Karakuña M, Czop M, Kawczyk-Krupka A, Aebisher D. Advances in Management of Bladder Cancer-The Role of Photodynamic Therapy. *Molecules.* 2022 Jan 23;27(3):731. doi: 10.3390/molecules27030731. PMID: 35163996; PMCID: PMC8838614.
9. Miyake M, Nishimura N, Fujii T, Fujimoto K. Recent advancements in the diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Evidence update of surgical concept, risk stratification, and BCG-treated disease. *Int J Urol.* 2023 Nov;30(11):944–957. doi: 10.1111/iju.15263. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37522629.
10. Kelly JF, Snell ME, Berenbaum MC. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. *Br J Cancer.* 1975 Feb;31(2):237–44. doi: 10.1038/bjc.1975.30. PMID: 1164470; PMCID: PMC2009375.
11. Naselli A, Pirola GM. Editorial Comment from Dr Naselli and Dr Pirola to Bladder cancer prospective cohort study on high-risk non-muscle invasive bladder cancer after photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of the bladder tumor (BRIGHT study). *Int J Urol.* 2022 Jul;29(7):638–639. doi: 10.1111/iju.14883. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35362114.
12. Galsky et al. Atezolizumab With or Without Chemotherapy in Metastatic Urothelial Cancer (IMvigor130): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet* 2020 May 16; 395(10236):1547–1557. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
13. Muzi J, Letal. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 15_suppl (May 2012) 9019–9019 54.
14. Berger, A. P., Steiner, H., Stenzl, A., Akkad, T., Bartsch, G., & Holtl, L. (2003). Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*, 61(2), 338–341. doi:10.1016/s0090-4295(02)02123-4
15. Miyake M, Nishimura N, Nakahama T, Nishimoto K, Oyama M, Matsushita Y, Miyake H, Fukuhara H, Inoue K, Kobayashi K, Matsumoto H, Matsuyama H, Fujii T, Hirao Y, Fujimoto K. Additional oncological benefit of photodynamic diagnosis with blue light cystoscopy in transurethral resection for primary non-muscle-invasive bladder cancer: A comparative study from experienced institutes. *BJUI Compass.* 2023 Jan 13;4(3):305–313. doi: 10.1002/bco2.215. PMID: 37025476; PMCID: PMC10071077.
16. Kobayashi K, Matsuyama H, Kawai T, Ikeda A, Miyake M, Nishimoto K, Matsushita Y, Komura K, Abe T, Kume H, Nishiyama H, Fujimoto K, Oyama M, Miyake H, Inoue K, Mitsui T, Kawakita M, Ohyama C, Mizokami A, Kuroiwa H. Bladder cancer prospective cohort study on high-risk non-muscle invasive bladder cancer after photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of the bladder tumor (BRIGHT study). *Int J Urol.* 2022 Jul;29(7):632–638. doi: 10.1111/iju.14854. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35293022; PMCID: PMC9542202.

17. Shackley DC, Briggs C, Gilhooley A et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic. *BJU Int.* 2002; 89: 665–70.
18. Waidelich R, Beyer W, Knuchel R et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. *Urology* 2003; 61: 332–7.]
19. Skyrme RJ, French AS, Allman R, Mason MD, Matthews PN. A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma. *BJU Int.* 2005; 95: 1206–10.
20. Bader MJ, Stepp H, Beyer W et al. Photodynamic therapy of bladder cancer phase I study using hexaminolevulinate (HAL). *Urol. Oncol.* 2013; 31: 1178–83.
21. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2013 Dec; 112(8):1096–104. doi: 10.1111/bju.12355. PMID: 24053153.]
22. de Angelis M, Briganti A, Montorsi F, Moschini M. Re: A Randomized Trial of PHOTodynamic Surgery in Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2023 May; 83(5):477–478. doi: 10.1016/j.eururo.2023.02.001. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36806362.

© Гураль Андрей Константинович (andy.gural@gmail.com); Усынин Евгений Анатольевич (gusi70@list.ru);
Бощенко Вячеслав Семенович (vsbosh@mail.ru); Мустафаев Али Тельман оглы (dr.mustafayevat@gmail.com);
Роговская Юлия Викторовна (Yuliya.rogovskaya@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»