

Optimalizacja diagnostyki guzów pęcherza moczowego poprzez zastosowanie metody fotodynamicznej

Rak pęcherza moczowego stanowi poważny problem onkologii urologicznej. Rak pęcherza moczowego występuje w postaci: nienaciekającej mięśniówki właściwej (nieinwazyjna) w około 70% przypadków i inwazyjnej w około 30%. Raki nieinwazyjne mają skłonność do nawracania w 50 do 70% przypadków. 10% do 30% wśród guzów nawrotowych wykazuje progresję w zakresie stopnia anaplazji i stopnia zaawansowania klinicznego. Cystoskopia jest podstawową metodą służącą rozpoznawaniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego. Od różniczenia raka pęcherza moczowego w postaci egzofitycznej od zdrowej śluzówki pęcherza jest względnie łatwe w cystoskopii, niestety rak pęcherza występuje nie tylko w postaci egzofitycznej, istnieją zmiany płaskie, jak carcinoma in situ i obszary dysplazji komórkowej, których można nie dostrzec w cystoskopii przeprowadzanej w świetle białym, także zmiany bardzo małe lub znajdujące się w nietypowej lokalizacji mogą zostać pominięte podczas cystoskopii bądź przy elektroresekcji. Wiąże się to z następowym zwiększonym odsetkiem guzów nawrotowych, dlatego poszukujemy metody bardziej precyzyjnej niż cystoskopia wykonywana w warunkach światła białego. Diagnostyka fotodynamiczna, PDD (Photodynamic Diagnosis) jest to metoda oparta na preferencyjnej akumulacji fotoaktywnych porfiryn w komórkach nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowego uroepithelium i zdolności świecenia tychże komórek nowotworowych na czerwono w świetle ultrafioletowym, co umożliwia ich precyzyjną lokalizację. Celem pracy było określenie wpływu diagnostyki fotodynamicznej PDD przy użyciu fotouczulacza - Hexvixu na rozpoznawanie zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym oraz wynikającą z tego rzeczywistą ocenę radykalności przezcewkowej elektroresekcji w leczeniu nieinwazyjnych raków pęcherza moczowego. Badaniem objęto 80 chorych w tym 40 (50%) ze zweryfikowanym rozpoznaniem nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego oraz 40 (50%) chorych diagnozowanych z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego. Pacjentom podawano do pęcherza moczowego 50 ml 8-milimolowego roztworu chlorowodoru estru kwasu aminolewulinowego w buforze fosforowym na co najmniej jedną godzinę przed cystoskopią. Następnie przeprowadzano cystoskopię w świetle białym. Liczba i lokalizacja zmian oraz miejsc podejrzanych była nanoszona na diagram pęcherza moczowego kolorem niebieskim. Następnie pęcherz był kontrolowany z wykorzystaniem cystoskopii fluorescencyjnej. Wszystkie zmiany opisane, jako guzy i miejsca podejrzane uwidocznione jedynie w świetle ultrafioletowym były nanoszone czerwonym kolorem na diagram pęcherza moczowego obok naniesionych już wcześniej na niebiesko zmian widocznych w cystoskopii w świetle białym. Cystoskopia fluorescencyjna była traktowana, jako badanie uzupełniające w stosunku do cystoskopii w świetle białym, a nie, jako jej zastępstwo. Zastosowanie diagnostyki fotodynamicznej PDD zwiększyło wykrywalność: dysplastycznych zmian płaskich o 90,48%, zmian o charakterze raka śródnabłonkowego o 100%, guzów TaG1 i T1G1 nierozpoznanych podczas cystoskopii w świetle białym, co miało wpływ na postępowanie terapeutyczne u 32,5% chorych badanej grupy. Zabieg TURBT (Trans Urethral Resection of Bladder Tumor) przeprowadzony po kontrolą metody fotodynamicznej jest więc procedurą bardziej dokładną i bardziej radykalną aniżeli wykonany w warunkach światła białego, ponadto zmniejsza współczynnik nawrotów choroby o 0,02 nawrotu/miesiąc/pacjenta. (NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 176-181)

Optimalization of the diagnosis of tumors of the bladder using photodynamic diagnosis

Bladder cancer is a serious problem of urological oncology. Seventy percent of bladder tumors present as non-muscle invasive bladder cancer and the rest as muscle invasive disease. 50-70% of the patients with non-muscle inva-

Barbara DOBROWOLSKA-GLAZAR¹

Wojciech GLAZAR²

Zygmunt DOBROWOLSKI¹

Wacław LIPCZYŃSKI¹

¹Katedra i Klinika Urologii CMUJ
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Zygmunt Dobrowolski

²Oddział Urologii
Miejskiego Szpitala Specjalistycznego
im. Gabriela Narutowicza w Krakowie
Ordynator: Dr med. Marek Gałka

Słowa kluczowe:

- rak pęcherza moczowego
- diagnostyka fotodynamiczna
- cystoskopia
- ester kwasu aminolewulinowego

Key words:

- bladder cancer
- photodynamic diagnosis
- cystoscopy
- 5-aminolevulinic acid hexyl ester

Adres do korespondencji:
Barbara Dobrowolska-Glazar
Katedra i Klinika Urologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Grzegorzewska 18, 31-531 Kraków
Tel.: (12)4247950, Fax: (12) 4247970
e-mail: dbobrowolska@o2.pl

sive bladder cancer suffer a local recurrence, whereas in 10-30% of the patients a progression is observed. The current standard for diagnosing bladder cancer is by white light cystoscopy. Macroscopic tumors are relatively easy to visualize but carcinoma in situ (Cis), dysplasia and small tumors of non typical location can be overlooked. It is connected with high rate of recurrence and because of it we are looking for new method. PDD (Photodynamic Diagnosis) is based on the preferential accumulation of photoactive porphyrins in neoplastic cells, which fluoresce red under blue light illumination, enabling visualization of the tumor. A total of 80. patients with known bladder cancer in stages Ta, Tis or T1 and grade G1-G3, half of the patients with suspected bladder cancer, half of the patients diagnosed by hematuria, usg, urography were recruited. Patients underwent bladder instillation with 50 ml of 8 mM solution of HAL hydrochloride in phosphate buffered saline through a Foley catheter. The solution was retained for at least 1 hour before cystoscopy. After the HAL (hexaminolevulinate) solution was evacuated the bladder was inspected by white light cystoscopy. Lesions or suspicious areas were classified and mapped onto bladder chart by blue colour. The bladder was then inspected by HAL fluorescence cystoscopy. Lesions or suspicious areas were classified and mapped onto bladder chart by red colour. Fluorescence cystoscopy was a supplementary procedure but not substitutional procedure. Biopsies were taken from all mapped areas. The aim of the work was to determine influence Photodynamic Diagnosis' with Hexvix on neoplastic lesions' recognition in the bladder and estimate, how Photodynamic Diagnosis improve the TURBT (Trans Urethral Resection of Bladder Tumor) in patients with non-muscle invasive bladder cancer. PDD improves the detection of: dysplastic flat lesions by 90,48%, carcinoma in situ lesions by 100%, TaG1 and T1G1 tumours, which are undetected during white light, so fluorescence cystoscopy improves the detection of neoplastic lesions and dysplasia in patients with bladder cancer compared with white light cystoscopy, leading to improved treatment in 32,5% patients. Fluorescence-controlled resection of lesions is more precise and radical procedure compared with white light TURBT and decrease recurrence rates by 0,02/recurrence/month/patient.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 176-181)

Wstęp

Rak pęcherza moczowego stanowi poważny problem onkologii urologicznej, jest czwartą, co do częstości przyczyną zgonu wśród nowotworów złośliwych u mężczyzn oraz piętnastą wśród kobiet. Rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego – TCC (*Transitional cell carcinoma*) stanowi heterogenną grupę guzów. Podobne morfologicznie guzy mają różną biologię i zachowują się odmiennie. Rak pęcherza moczowego występuje w postaci: nienaciekającej mięśniówki właściwej (nieinwazyjnej), w około 70% przypadków i inwazyjnej w około 30% [1,9,36,37,39]. Raki nieinwazyjne mają skłonność do nawracania w 50 do 70% przypadków. 10 do 30% wśród guzów nawrotowych wykazuje progresję w zakresie stopnia anaplazji i stopnia zaawansowania klinicznego. Cystoskopia jest podstawową metodą służącą rozpoznawaniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego [2]. Odróżnienie raka pęcherza moczowego w postaci egzofitycznej od zdrowej śluzówki pęcherza jest względnie łatwe w cystoskopii, niestety rak pęcherza występuje nie tylko w postaci egzofitycznej, istnieją zmiany płaskie, jak ca *in situ* i obszary dysplazji komórkowej, których można nie dostrzec w cystoskopii przeprowadzanej w świetle białym, także zmiany bardzo małe lub znajdujące się w nietypowej lokalizacji mogą zostać pominięte podczas cystoskopii bądź przy elektroresekcji [3,11,18,27,28]. Wiąże się to z następowym zwiększonym odsetkiem guzów nawrotowych, dlatego poszukujemy metody bardziej precyzyjnej, która zmniejszałaby wpływ błędu operatora, na

jakość elektroresekcji i pozwalała na rozpoznanie wszystkich zmian nowotworowych obecnych w pęcherzu moczowym, a tym samym mogłaby zwiększyć radykalność elektroresekcji guzów pęcherza, obniżyć odsetek guzów nawrotowych, przedłużyć interwały czasowe od elektroresekcji do wystąpienia nawrotu i obniżyć odsetek progresji. Wydaje się, że powyższe kryteria może spełniać diagnostyka fotodynamiczna, PDD (*Photodynamic Diagnosis*).

Diagnostyka fotodynamiczna, PDD (*Photodynamic Diagnosis*) jest to metoda oparta na preferencyjnej akumulacji fotoaktywnych porfiryn w komórkach nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowego uroepithelium i zdolności świecenia tychże komórek nowotworowych na czerwono w świetle ultrafioletowym, co umożliwia ich precyzyjną lokalizację. Świecenie jest wywołane interakcją pomiędzy odpowiednią długością fali świetlnej, w tym przypadku o długości 405 nm, a czynnikiem uczulającym na światło tzw. fotouczulaczem, fotosensytyzerem, który stanowi kwas aminolewulinowy lub jego pochodne, podany przed zabiegiem TURBT (*Trans Urethral Resection of Bladder Tumor*) do pęcherza moczowego [26,30,40,45].

Dobrze widoczne zmiany można precyzyjnie resekować, ponieważ każda nieusunięta zmiana świeci na czerwono w świetle ultrafioletowym, dzięki temu możemy usunąć je wszystkie i w całości, gdyż istnieje kontrola dzięki włączeniu światła ultrafioletowego.

Cel pracy

Celem pracy było określenie wpływu diagnostyki fotodynamicznej PDD (*Photodynamic Diagnosis*) przy użyciu fotouczulacza - Hexvixu na rozpoznawanie zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym oraz wynikającą z tego rzeczywistą ocenę radykalności przezcewkowej elektroresekcji TURBT (*Trans Urethral Resection of Bladder Tumor*) w leczeniu nienaciekających mięśniówki raków pęcherza moczowego.

Materiał i metoda

Badaniem objęto 80 chorych w tym 40 (50%) ze zweryfikowanym rozpoznaniem raka pęcherza moczowego o stopniu zaawansowania pTa, pT1 lub pTis i stopniu złośliwości od G1 do G3 oraz 40 (50%) chorych diagnozowanych z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego w oparciu o wywiad - krwiomocz, badanie ultrasonograficzne lub urografię. Pacjentom podawano do pęcherza moczowego 50ml 8-milimolowego roztworu chlorowodoru estru kwasu aminolewulinowego w buforze fosforowym tzw. Hexvix-u na co najmniej jedną godzinę przed cystoskopią. Następnie pacjenci byli poddawani lokalnej lub ogólnej anestezji, pęcherz moczowy był opróżniany z moczu i fotouczulacza, a później badany endoskopowo. Najpierw przeprowadzano cystoskopię w świetle białym. Liczba i lokalizacja zmian oraz miejsc podejrzanych była klasyfikowana, jako raki lub Cis - miejsca podejrzane i nanoszona na diagram pęcherza moczowego kolorem niebieskim. Następnie pęcherz był kontrolowany z wykorzystaniem cystoskopii fluorescencyjnej. Wszystkie zmiany

opisane, jako guzy i miejsca podejrzane uwidocznione jedynie w świetle ultrafioletowym były nanoszone czerwonym kolorem na diagram pęcherza moczowego obok naniesionych już wcześniej na niebiesko zmian widocznych w cystoskopii w świetle białym. Cystoskopia fluorescencyjna była traktowana, jako badanie uzupełniające w stosunku do cystoskopii w świetle białym, a nie, jako jej zastępstwo. Ze wszystkich miejsc zaznaczonych na diagramie pęcherza moczowego opisanych, jako raki i zmiany podejrzane pobierano kleszczykami wycinki do badania histopatologicznego i umieszczano w oddzielnych buteleczkach, wszystkie opisane zmiany były resekowane. Pobierano również materiał z dna po elektroresekcji guza, który był osobno przesyłany do badania histopatologicznego. Zabiegi były przeprowadzane przy użyciu aparatury firmy STORZ: lampy ksenonowej D - Light z podwójnym źródłem światła, generującej światło ultrafioletowe o długości fali 405 nm, kamery TELECAM SL-PDD posiadającej odpowiednie filtry do rejestracji obrazu cystoskopowego w ultrafioletowej oraz optyki ze zintegrowanym światłowodem, wyposażonej w filtry umożliwiające obserwację pęcherza moczowego w świetle białym i ultrafioletowym.

Wyniki

Rozpoznanie ostateczne raka urotelialnego pęcherza moczowego lub dysplazji postawiono u 52 (65%) z 80 poddanych badaniu chorych, z czego u 36 (45%) chorych był to wynik badania histopatologicznego materiału pobranego ze zmian widocznych w świetle białym, a 16 (20%) chorych miało postawione rozpoznanie na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego ze zmian widocznych w cystoskopii fluorescencyjnej. Dzięki cystoskopii przeprowadzanej w świetle białym rozpoznano: dysplazję u 2 chorych, TaG1 u 9 chorych, TaG2 u 6 chorych, T1G1 u 11 chorych, T1G2 u 5 chorych, T1G3 u 3 chorych, nie rozpoznano ca in situ. Uzupełnienie cystoskopii przeprowadzonej w świetle białym diagnostyką fotodynamiczną pozwoliło na postawienie rozpoznania dysplazji u 10 chorych, T1G1 u 1 chorego, T1G2 u 1 chorego, T1G3 u jednego chorego oraz carcinoma in situ u 3 chorych. Razem 52 chorych.

Oceniano również u ilu chorych wykryto dodatkowe zmiany na poszczególnych ścianach pęcherza moczowego. W świetle ultrafioletowym rozpoznawano dodatkowe guzy na ścianie prawobocznej u 13 chorych, na ścianie tylnej u 12 chorych, na ścianie lewobocznej u 10 chorych, w trójkącie u 6 chorych, w szczycie pęcherza u 4 badanych, w cewce moczowej u 2 chorych oraz na ścianie przedniej u 1 chorego.

Analizowano także wyniki przeprowadzonych badań pod kątem liczby rozpoznanych dodatkowo zmian nowotworowych i dysplastycznych dzięki zastosowaniu PDD, a nie w aspekcie postawionych diagnoz, ponieważ zmiany u poszczególnych chorych mogą być mnogie, a rozpoznania postawione na podstawie materiału pobranego ze zmian widocznych w cystoskopii światła białego i cystoskopii fluorescencyjnej mogą się pokrywać. Na ogólną liczbę rozpoznanych zmian dysplastycznych i nowotworowych 89 (100%) w świetle białym wykryto 54

Tabela I

Porównanie rozpoznania uzyskanych w endoskopii w świetle białym i ultrafioletowym.
Comparison of diagnosis obtained in white light endoscopy and fluorescence endoscopy.

Rozpoznanie hist-pat		Ilość zmian w świetle białym	Ilość zmian dodatkowych w świetle ultrafioletowym	Ilość zmian w świetle ultrafioletowym*
Zmiany nienowotworowe	Uroepithelium	1	4	5
		2,3%	9,3%	11,6%
	Stan zapalny	17	21	38
		39,5%	48,8%	88,4%
Razem	18	25	43	
	41,8%	58,2%	100%	
Zmiany nowotworowe	Dysplazja	2	19	21
		2,24%	21,34%	23,59%
	TaG1	18	4	22
		20,22%	4,49%	24,71%
	TaG2	6	3	9
		6,74%	3,37%	10,11%
	T1G1	16	2	18
		17,97%	2,24%	20,22%
	T1G2	8	2	10
		8,98%	2,24%	11,23%
	T1G3	4	2	6
		4,49%	2,24%	6,74%
	Ca in situ	0	3	3
		0,0%	3,37%	3,37%
Razem	54	35	89	
	60,67%	39,33%	100,0%	

*Wszystkie zmiany widoczne w świetle białym były widoczne również w świetle ultrafioletowym

Tabela II

Skuteczność diagnostyczna endoskopii pęcherza moczowego w świetle białym i ultrafioletowym.
Lesion detection rates of white light endoscopy and fluorescence endoscopy.

Hist-pat	n	światło białe	światło ultrafioletowe	p
Dysplazja	21	2	19	<0,001
		9,52%	90,48%	
TaG1	22	18	4	<0,001
		82%	18%	
TaG2	9	6	3	0,086
		67%	33%	
T1G1	18	16	2	<0,001
		89%	11%	
T1G2	10	8	2	0,008
		80%	20%	
T1G3	6	4	2	0,756
		66,67%	33,33%	
Ca in situ	3	0	3	0,029
		0,00%	100,00%	

(60,67%) zmiany. Były to: 2 (2,24%) zmiany dysplastyczne, 18 guzów (20,22%) TaG1, 6 guzów (6,74%) TaG2, 16 zmian nowotworowych (17,97%) T1G1, 8 zmian nowotwo-

rowych (8,98%) T1G2 oraz 4 zmiany nowotworowe (4,49%) T1G3. Nie wykryto ani jednej zmiany o charakterze carcinoma in situ. Wszystkie wyżej wymienione zmiany

Tabela III

Porównanie częstości wznów raka pęcherza moczowego w zależności od stosowanej metody diagnostycznej.

Recurrence rate - RR in white light endoscopy in comparison to fluorescence endoscopy.

Nawrotowość (RR-recurrence rate)	Liczba pacjentów z nawrotami	Nawrotowość (liczba nawrotów/mies.)				
		średnia	odch. std.	min	Me	max
przed PDD	29	0,093	0,101	0	0,06	0,33
po PDD	29	0,073	0,080	0	0,06	0,30
istotność różnic		p<0,001				

Tabela IV

Wykrywalność *ca in situ* przy zastosowaniu metody PDD.

Detection *ca in situ* by PDD.

	Liczba badanych	Wykrywalność <i>ca in situ</i> z zastosowaniem metody PDD
Schmidbauer [43] Urol. 2004, 171, 135-138	211	97%
Fradet [20] J. Urol. 2007, 178, 62-67	196	92%
Jocham [24] J. Urol. 2005, 74, 862-866	146	95%
Dobrowolska [10]	80	100%

Tabela V

Odsetek dodatkowo rozpoznanych guzów Ta i T1 dzięki zastosowaniu metody PDD.

Additional Ta or T1 lesions detected by PDD.

	Liczba badanych	% dodatkowo rozpoznanych guzów Ta	% dodatkowo rozpoznanych guzów T1
Grossman[20] J. Urol. 2007; 178: 62-67	289	17%	13,6%
Dobrowolska [10]	80	22,6%	17,6%

były również widoczne w świetle niebieskim, w którym dodatkowo wykryto 35 (39,33%) zmian nowotworowych lub dysplastycznych. Wśród zmian wykrytych dodatkowo w cystoskopii fluorescencyjnej należy wymienić: 19 (21,34%) zmian dysplastycznych, 4 brodawczaki (4,49%) TaG1, 3 brodawczaki (3,37%) TaG2, 2 guzy (2,24%) T1G1, 2 guzy (2,24%) T1G2, 2 zmiany nowotworowe (2,24%) T1G3 i 3 raki śródnałonkowe (3,37%), *ca in situ*. Tabela I przedstawia porównanie ilościowe i odsetkowe rodzaju rozpoznanych zmian dzięki zastosowaniu standardowej cystoskopii i cystoskopii fluorescencyjnej. Tabela II prezentuje skuteczność diagnostyczną endoskopii pęcherza moczowego w świetle białym i w świetle ultrafioletowym.

Analizowano także, jaki był odsetek rozpoznanych fałszywie dodatnich. Dla światła białego wynosił on 25%, a dla cystoskopii fluorescencyjnej 41,66%, odsetek ten należy wiązać z bardzo dokładną analizą wszystkich najmniejszych zmian budzących podejrzenie *ca in situ*, gdy pobierano wycinki, które okazały się zmianami niezłośliwymi.

Oceniano również nawrotowość, czyli ilość wznów w jednostce czasu (miesiące), która przypadła na pacjenta, w oparciu o współczynnik częstości wznowy - *recurrence rate* (RR) liczony wg wzoru $RR = \text{liczba wznów} / \text{liczbę miesięcy obserwacji} \times 100\%$. Średnia nawrotowość chorych operowanych jedynie w świetle białym była wyższa i wynosiła 0,093 nawrotu/miesiąc/pacjenta, a wśród chorych operowanych w warunkach PDD niższa równa 0,073 nawrotu/miesiąc/pacjenta, istotność różnic była statystycznie znamienne. W tabeli III porównano nawrotowość przed prze-

prowadzeniem PDD i po jej zastosowaniu, z uwzględnieniem istotności różnic.

Omówienie

Cystoskopia jest podstawową metodą służącą rozpoznawaniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, dzięki niej możemy ocenić mnogość guzów, ich wielkość, strukturę, lokalizację oraz typ wzrostu. Żadna metoda diagnostyczna ani żaden z dotychczas stosowanych „markerów” raka pęcherza moczowego nie może zastąpić badania cystoskopowego. Skuteczność tej metody w odniesieniu do guzów egzofitycznych wydaje się być niepodważalna i nadal pozostaje standardem postępowania diagnostycznego w obowiązujących zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Jednak metoda ta często pozostawia nierozpoznanymi zmiany płaskie, o charakterze *ca in situ*, których obecność znacznie pogarsza rokowanie. Obecność zmian typu *ca in situ* zwiększa ryzyko progresji guza. Wczesne rozpoznanie zmian o tym charakterze umożliwia zastosowanie resuscytacji lokalnego układu odpornościowego pęcherza moczowego poprzez użycie śródpęcherzowej immunoterapii BCG i może zahamować rozwój choroby. W cystoskopii w świetle białym zdarza się również pominąć bardzo drobne 2-3 mm zmiany brodawczakowate, które stają się źródłem nawrotu, a czasem nawet progresji oraz zmiany dysplastyczne, które są pierwszą stacją na drodze rozwoju nowotworu inwazyjnego [3,18,27,28]. Cheng i współpracownicy stwierdzili w 1999 roku, że 4 na 26 chorych (15%) z dysplazją średniego stopnia rozwinie w ciągu 3,5 roku raka urothelialnego o najwyższym stopniu złośliwości G3, a

u 3 z nich będzie to już nowotwór inwazyjny [4,44,47]. W przeprowadzonym badaniu dzięki zastosowaniu diagnostyki fotodynamicznej rozpoznano aż o 90,5% więcej zmian dysplastycznych niż w cystoskopii światła białego. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że granica pomiędzy dysplazją dużego stopnia a rakiem śródnałonkowym jest bardzo niewielka i rodzaj postawionego rozpoznania w dużej mierze zależy od histopatologa i jest oceną subiektywną [38]. Sherkey znalazł rozbieżności w raportach histopatologicznych gdzie 15 z 69 opisanych raków śródnałonkowych sklasyfikowano jako dysplazję, a 8 z 27 zmian dysplastycznych opisano jako *ca in situ* [44].

Urolog usuwa zatem tylko te guzy, które są widoczne i od sprawności oka operatora w dużej mierze zależy radykalność elektresekcji, która ma ogromny wpływ na wyleczenie lub dalszy rozwój choroby [2,3].

Od lat poszukiwano metody, która pozwoliłaby, zmniejszyć wpływ ludzkiego błędnego na rozwój choroby i uczynić zmiany nowotworowe w pęcherzu moczowym tak widocznymi, by trudno je było pominąć. Zastosowanie diagnostyki fotodynamicznej nowotworów pozwala na uwidocznienie wszystkich zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym, nawet tych niewidocznych w cystoskopii światła białego. Fluorescencyjna fotodetekcja zmian nowotworowych nabłonka urotelialnego została po raz pierwszy opisana w 1994 roku przez Krigmair'a, mimo że minęło już od tego czasu 15 lat nie jest to metoda standardowo stosowana w diagnostyce raka pęcherza, choć wiele przesłanek przemawia za jej wprowadzeniem do obowiązującego schematu postępowania. Najczęściej stosowanym fotouczulaczem i pierwszym wprowadzonym na rynek farmaceutyczny był kwas 5-alfa-aminolewulinowy, w przeprowadzonym badaniu użyto najnowszego fotouczulacza będącego estrem kwasu 5-alfa-aminolewulinowego, o nazwie handlowej Hexvix, który jest substancją bardziej lipofilną od swego prekursora, dzięki czemu łatwiej, szybciej i podany w mniejszym stężeniu podlega akumulacji w komórkach nowotworowych [17]. Jest to związane z większą tendencją do tworzenia agregatów hydrofobowych niż kwas 5-alfa-aminolewulinowy. Związek ten wykazuje duże powinowactwo do obszarów o dużej zawartości cholesterolu i lipoprotein [22,23,24]. Dopęcherzowe podanie fotosensytyzera, na jedną do dwóch godzin przed cystoskopią powoduje, że komórki nowotworowe, które pochłonęły fotouczulacz świecą na czerwono w świetle ultrafioletowym, dzięki czemu łatwo jest uwidocznnić tkankę nowotworową [33,34]. Światło ultrafioletowe działa tylko na powierzchni skóry i błony śluzowej jam ciała, natomiast nie przenika w głąb ale nie stanowi to ograniczenia w stosowaniu tej metody w diagnostyce nowotworów nieinwazyjnych, a więc sięgających na określoną głębokość błony śluzowej pęcherza moczowego, gdyż wiemy, że fluorescencja porfiryn jest ograniczona do nabłonka urothelialnego i nie przekracza błony podstawnej lamina propria, podobnie jak nowotwory nieinwazyjne pęcherza moczowego.

Dobrze widoczne zmiany można precyzyjnie resekcować, ponieważ każda nieusunięta zmiana świeci na czerwono w świetle

ultrafioletowym, dzięki temu możemy usunąć je wszystkie i w całości, gdyż istnieje precyzyjna kontrola dzięki włączeniu światła ultrafioletowego. Wycinając guzy dokładnie z marginesem dostarczamy materiał do badania histopatologicznego i jest to materiał kompletny, w którym nie brakuje zmian płaskich, niewidocznych w cystoskopii w świetle białym, a których obecność jest tak ważna rokowniczo i ma wpływ na decyzje terapeutyczne, zwłaszcza jeśli towarzyszy innym zmianom nowotworowym.

Jakie są zatem zalety diagnostyki fotodynamicznej?

Daje ona możliwość rozpoznania zmian płaskich, czyli raka śródnałonkowego – *ca in situ* i stanów przedrakowych np.: dysplazji [5,7,46,48], które łatwo pominąć w cystoskopii w świetle białym. W cystoskopii fluorescencyjnej, *ca in situ* rozpoznano aż u 53% pacjentów więcej niż w cystoskopii w świetle białym [6,20,48,49]. W materiałach prezentowanych przez Fradeta, Jochama oraz Schmidbauera przy użyciu cystoskopii fluorescencyjnej rozpoznano raka śródnałonkowego aż u 92-97% chorych [20,24,25,43,46,49].

W przeprowadzonym badaniu w obrazie cystoskopii fluorescencyjnej wykryto 100% zmian o charakterze *ca in situ*.

W tabeli IV zestawiono wykrywalność raka śródnałonkowego pęcherza moczowego z wykorzystaniem diagnostyki fotodynamicznej u kilku autorów. W materiale Schmidbauera w grupie 211 chorych wykrywalność ta wynosiła 97%, w badaniu prowadzonym przez Fradeta na grupie 196 chorych wykrywalność *ca in situ* osiągnęła wartość 92%, Jocham w materiale 146 chorych wykrył raka śródnałonkowego u 95%. W prezentowanej pracy dzięki zastosowaniu metody PDD wykryto wszystkie zmiany o charakterze *ca in situ*.

PDD ogranicza konieczność wykonywania biopsji jedynie do miejsc, które świecą w świetle ultrafioletowym, a więc redukuje liczbę biopsji zbędnych podczas tzw. mappingu, które grożą rozsiewem tkanki guza.

Zastosowanie diagnostyki fotodynamicznej zapobiega pominięciu przy TURBT małych trudno dostrzegalnych zmian w świetle białym i jak donoszą dane z piśmiennictwa zwiększa wykrywalność raka pęcherza od 87 do 96%, czyli o 25-30% więcej niż podczas standardowej, wykonywanej w świetle białym cystoskopii [7,12,15,19,20,22-24,29,31,35,41,42,48]. Specyficzność jest niższa z uwagi na obecność zmian zapalnych [7,15,16,21,22,29,32,41]. Można to łatwo zauważyć szczególnie wśród pacjentów poddanych wcześniej chemioterapii dopęcherzowej, BCG-terapii, czy po elektroresekcji zmian w pęcherzu moczowym [13,14]. Dlatego zaleca się aby PDD stosować u pacjentów jeszcze nieleczonych, a jeśli po leczeniu to w odpowiednim odstępie czasowym, aby dać czas na wygojenie się ran w śluzówce pęcherza.

W prezentowanej pracy uzyskano wyniki porównywalne z wynikami publikowanymi w literaturze światowej, przedstawiają się one następująco: dzięki cystoskopii fluorescencyjnej rozpoznano o 90,5% więcej zmian dysplastycznych, 18% więcej guzów TaG1, 33% więcej guzów TaG2, 11% wię-

cej TIG1, 20% więcej T1G2, 33,3% więcej zmian T1G3 oraz wszystkie zamiany o charakterze *ca in situ*, a więc 100%. Wykrywalność w technice PDD w zakresie zmian dysplastycznych, brodawczaków TaG1, guzów TIG1, guzów T1G2 oraz raka śródnałonkowego była statystycznie znamienna, większa niż podczas standardowej cystoskopii w świetle białym.

W tabeli V porównano wyniki badań własnych z wynikami Grossmana, który w materiale 289 chorych z rakiem pęcherza moczowego dzięki technice PDD dodatkowo rozpoznał o 17% guzów Ta więcej i o 13,6% guzów T1 więcej niż w standardowej cystoskopii w świetle białym [20]. Wyniki uzyskane w prezentowanej pracy są zbliżone do wyników Grossmana.

W randomizowanych prospektywnych badaniach udowodniono, że PDD znacznie zmniejsza odsetek guzów rezydualnych [8,13,28,34,42], a to w konsekwencji powoduje wydłużenie czasu przeżycia bez nawrotu choroby, obniża współczynnik nawrotów, co udało się również udowodnić w przedstawionej pracy. Średnia nawrotowość po elektroresekcji wykonanej w warunkach światła białego była wyższa i wynosiła 0,093 nawrotu/miesiąc/pacjenta a po elektroresekcji w świetle ultrafioletowym, po podaniu fotouczulacza była niższa równa 0,073 nawrotu/miesiąc/pacjenta, (tabela 11) istotność różnic była statystycznie znamienna.

Diagnostyka fotodynamiczna z wykorzystaniem Hexvixu stanowi niewątpliwie udoskonalenie wczesnej diagnostyki raka pęcherza moczowego.

Wykrycie zmian nowotworowych przy użyciu PDD, których nie zauważono w świetle białym skutkowało zmianą decyzji terapeutycznej u 9-22% chorych [12]. Na przykład przeoczenie zmiany o charakterze *ca in situ* w pierwszej cystoskopii, może powodować, że zmiana ta będzie rozpoznana jako nawrotowa przy kolejnym TURBT, a jeśli chory był już wcześniej poddany na przykład uzupełniającej chemioterapii dopęcherzowej z powodu przynależności do zwiększonej grupy ryzyka nawrotu i progresji choroby, to obecność nierozpoznanego wcześniej *ca in situ* może być traktowana jako jej niepowodzenie i skłonić do leczenia chorego poprzez cystectomię, czego możnaby uniknąć rozpoznając pierwotnie *ca in situ* i lecząc chorego poprzez dopęcherzowe wlewki BCG. Podobnie przedstawić można przypadek gdy pierwsza elektroresekcja guza jest niekompletna, wówczas przy kontroli cystoskopowej zostaje rozpoznana jako nawrót choroby i powoduje, że chory może zostać poddany chemioterapii dopęcherzowej czy zwiększonej kontroli cystoskopowej. PDD powoduje więc, że rozpoznajemy nie tylko zmiany niewidoczne w cystoskopii światła białego, PDD ma również wpływ na sprecyzowanie, uściślenie leczenia i sprawia, że jest ono adekwatne do stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w pęcherzu moczowym.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można sformułować następujące wnioski:

1. Zastosowanie diagnostyki fotodynamicznej spowodowało wykrycie dodatkowych zmian nowotworowych i dysplastycznych, co miało wpływ na postępowanie terapeutyczne

u 32,5% chorych badanej grupy.

2. Zastosowanie diagnostyki fotodynamicznej PDD zwiększyło wykrywalność:

a. dysplastycznych zmian płaskich o 90,48%, co jest znamienne statystycznie, $p < 0,001$, (zmiany te są traktowane jako stany przedrakowe w raku pęcherza moczowego a w większości przypadków nie są widoczne w cystoskopii standardowej światła białego).

b. zmian o charakterze raka śródnałonkowego o 100%, co jest znamienne statystycznie, $p = 0,029$, (to zmiany które stanowią wysoce niekorzystny czynnik prognostyczny u chorych z rakiem pęcherza moczowego, a ich obecność zwiększa ryzyko wznowy i progresji procesu nowotworowego).

c. guzów TaG1 i T1G1 nierozpoznanych podczas cystoskopii w świetle białym, co jest znamienne statystycznie, $p < 0,001$. (Pozostawienie tych guzów w pęcherzu moczowym po elektroresekcji może stanowić źródło tzw. wczesnych nawrotów i staje się przyczyną progresji choroby i zwiększonej liczby operacji TURBT).

3. Zabieg TURBT przeprowadzony po kontrolą metody fotodynamicznej jest procedurą bardziej dokładną i bardziej radykalną aniżeli wykonany w warunkach światła białego.

4. Przeprowadzenie zabiegu TURBT pod kontrolą PDD zmniejsza współczynnik nawrotów choroby o 0,02 nawrotu/miesiąc /pacjenta, co jest wysoce znamienne statystycznie, $p < 0,001$

Piśmiennictwo

1. Babjuk M., Kostirova M., Mudra K. et al.: Qualitative and Quantitative Detection of Urinary Human Complement Factor H - Related Protein (BTA stat and BTA TRAK) and Fragments of Cytokeratins 8,18 (UBC Rapid and UBC IRMA) as Markers for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. Eur. Urol. 2002, 41, 34.
2. Babjuk M.: Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur. Urol. Supp. 2009, 8, 542.
3. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur. Urol. 2008, 54, 303.
4. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. et al.: Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am. J. Surg. Pathol. 1999, 23, 443.
5. Chwiłkowska A., Saczko J., Modrzycka T. et al.: Uptake of photofrin II, a photosensitizer used in photodynamic therapy, by tumor cells in vitro. Acta Bioch. Pol. 2003, 50, 509.
6. Danilitchenko D.I., Riedl C.R., Sachs M.D. et al.: Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. J. Urol. 2005, 174, 2129.
7. De Dominicis C., Liberti M., Perugia G. et al.: Role of 5-aminolevulinic acid in the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: improvement in diagnostic sensitivity. Urology 2001, 57, 1059.
8. Denzinger S., Burger M., Walter B. et al.: Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. Urology 2007, 69, 675.
9. Droller M.J.: Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. J. Urol. 2001, 165, 696.
10. Dobrowolska-Glazar B.: Optymalizacja diagnostyki raka pęcherza moczowego poprzez zastosowanie barwienia przyżyciowego guzów. Rozprawa doktorska UJ CM Kraków 2010.

11. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. and the Bladder Consensus Conference Committee: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, 22, 1435.
12. Filbeck T., Roessler W., Knuechel R. et al.: 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology* 1999, 53, 77.
13. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R. et al.: Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology* 2002, 60, 1025.
14. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R. et al.: Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J. Urol.* 2002, 168, 67.
15. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R. et al.: Reducing the risk of superficial bladder cancer recurrence with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis. Results of a 5-year study. *Urologe A.* 2003, 42, 1366.
16. Filbeck T., Roessler W., Knuechel R. et al.: Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J. Endourol.* 1999, 13, 117.
17. Frampton J.E., Plosker G.L.: Hexyl aminolevulinic acid: in the detection of bladder cancer. *Drugs* 2006, 66, 571.
18. Grimm M.O., Stenhoff C., Simon X. et al.: Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer, a long-term observational study. *J. Urol.* 2003, 170, 433.
19. Grossman H.B.: Improving the management of bladder cancer with fluorescence cystoscopy. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2007, 26, 143.
20. Grossman H.B., Gomella L., Fradet Y. et al.: PC B302/01 Study Group. A phase III multicenter comparison of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J. Urol.* 2007, 178, 62.
21. Hungerhuber E., Stepp H., Kriegmair M. et al.: Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007, 69, 260.
22. Jichlinski P., Forrer M., Mizeret J. et al.: Clinical evaluation of a method for detecting superficial transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results. *Lasers Surg. Med.* 1997, 20, 402.
23. Jichlinski P., Guillou L., Karlsen S.J. et al.: Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J. Urol.* 2003, 170, 226.
24. Jocham D., Witjes F., Wagner S. et al.: Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinic acid imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J. Urol.* 2005, 174, 862.
25. Jocham D., Stepp H., Waidelich R.: Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur. Urol.* 2008, 53, 1138.
26. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C.: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J. Photochem. Photobiol. B* 1990, 6, 143.
27. Kiemeny L.A., Witjes J.A., Heijbroeck R.P. et al.: Dysplasia in normal looking urothelium increases the risk of tumor progression in primary superficial bladder cancer. *Eur. J. Cancer* 1994, 30A, 1621.
28. Klan R., Loy V., Huland H.: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 1991, 146, 316.
29. König F., McGovern F.J., Larne R. et al.: Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced 5-aminolevulinic acid. *BJU Int.* 1999, 83, 129.
30. Kriegmair M., Baumgartner R.: Intravesiculaire Instillation von Delta-aminolaevulinsaeure (ALA) -Eine neue Methode zur photodynamischen Diagnostik und Therapie. *Laser Medizin* 1992, 8, 83.
31. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R. et al.: Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following, intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology* 1994, 44, 836.
32. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R. et al.: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J. Urol.* 1996, 155, 105.
33. Kriegmair M., Zaak D., Stepp H. et al.: Transurethral Resection and surveillance of bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy. *Eur. Urol.* 1999, 36, 386.
34. Kriegmair M., Zaak D., Rothenberger K.H.D. et al.: Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J. Urol.* 2002, 168, 475.
35. Lipiński M., Jeromin L.: Zastosowanie metody fotodynamicznej w rozpoznawaniu oraz ocenie skuteczności elektroresekcji powierzchniowych nowotworów nabłonkowych pęcherza moczowego. *Urol. Pol.* 2001, 54, 57.
36. Malkowicz S.B.: Management of superficial bladder cancer. *Campbell's Urology Eighth Edition: 2785-2802.*
37. Messing E.M.: Urothelial tumors of the urinary tract. *Campbell's Urology Eighth Edition: 2732-2784.*
38. Ooms E., Anderson W., Alans C.: Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum. Pathol.* 1983, 14, 140.
39. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al.: The EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur. Urol.* 2002, 41, 105.
40. Peng Q., Berg K., Moan J. et al.: 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Principles and experimental research. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65, 235.
41. Riedl C., Plas E., Pfluger H.: Fluorescence detection of bladder tumors with 5-aminolevulinic acid. *J. Endourol.* 1999, 13, 755.
42. Riedl C.R., Daniltchenko D., Koenig F. et al.: Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J. Urol.* 2001, 165, 1121.
43. Schmidbauer J., Witjes F., Schmeller N. et al.: Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J. Urol.* 2004, 171, 135.
44. Shaker F.E., Sarsody M.F.: The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. *J. Urol.* 1997, 157, 68.
45. Steinbach P., Kriegmair M., Baumgartner R. et al.: Intravesical instillation of aminolevulinic acid (ALA). The fluorescent metabolite is limited to urothelial cells. *Urology* 1994, 44, 676.
46. Van der Meijden A.P.M., Sylvester R.J., Oosterlinck W. et al.: EAU Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urothelial Carcinoma in Situ. *Eur. Urol.* 2005, 48, 363.
47. Witjes J.A.: Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *J. Eur. Urol.* 2004, 45, 142.
48. Zaak D., Hungerhuber E., Schneede P. et al.: Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 2002, 95, 1234.
49. Zaak D., Karl A., Knüchel R. et al.: Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU INT.* 2005, 96, 217.