



ДИАГНОСТИКА ПОВЕРХНОСТНОГО ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

© С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев

Кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Введение. В обзоре рассмотрены современные методы диагностики больных с поверхностным переходно-клеточным раком мочевого пузыря, рекомендованные Европейской ассоциацией урологов. Отражены перспективные направления проведения научных исследований, нацеленных на разработку новых диагностических тестов, позволяющих с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать рак мочевого пузыря на ранних этапах развития.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря; диагностика.

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным новообразованием, поражающим мочевые пути, занимает седьмое место по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей у мужчин и семнадцатое место — у женщин. Риск развития РМП в разных странах варьирует от 9 до 27 и от 2 до 6 на 100 000 населения у мужчин и женщин соответственно [1]. Также различается и риск смерти от РМП у мужчин и женщин и в Европейских странах составляет 8 и 3 на 100 000 населения соответственно [1].

Согласно современным представлениям примерно у трех четвертей больных с впервые диагностированным РМП новообразование является поверхностным — то есть не распространяется за пределы слизистой оболочки (стадии T_a, T₁ и T_{is}). Несмотря на принадлежность к одной классификационной категории, биологический потенциал опухолей существенно различается. Новообразования с экзофитным ростом, имеющие папиллярное строение, развиваются медленно и редко становятся угрозой для жизни больного. Карциномы с начальными признаками роста в направлении мышечной стенки, особенно при низкой степени дифференцировки, как правило, рецидивируют и прогрессируют, приводя к местному распространению и отдаленному метастазированию. Карцинома *in situ* также относится к потенциально агрессивным низкодифференцированным новообразованиям. В связи с этим своевременная диагностика РМП и последующее оказание адекватной медицинской помощи являются залогом благоприятного прогноза при этом заболевании [2].

Гематурия является наиболее частым симптомом РМП. Боль и дизурия менее характерны для поверхностных карцином мочевого пузыря, однако,

они могут указывать на наличие карциномы *in situ* или сопутствующий цистит. При сборе анамнеза следует обратить внимание на факторы риска развития РМП — курение, профессиональные вредности, а у больных с рецидивирующим течением заболевания — тщательно фиксировать все предшествующие лечебные мероприятия, результаты обследований и протоколы гистопатологических заключений [1].

Объективное обследование при поверхностном РМП выполняется у всех пациентов для получения полноценного представления о состоянии органов и систем организма, однако оно может не дать ценной информации, специфичной для опухолевого процесса [1].

Методы, позволяющие получить изображение, широко применяют при обследовании больных с подозрением на наличие РМП. Внутривенная урография позволяет определить соответствующие опухолевому поражению дефекты наполнения в чашечно-лоханочной системе почек и в мочеточниках, которые выявляют у 1,8% больных РМП и 7,5% пациентов с переходно-клеточными карциномами, расположенными в области мочепузырного треугольника. В последние годы на смену этому исследованию пришла компьютерная томография (КТ), для которой характерна более высокая чувствительность выявления опухолей небольших размеров и возможность получить информацию о степени их местного распространения и состоянии регионарных лимфатических узлов [3, 4].

Ультразвуковое сканирование часто применяют в качестве первичного метода визуализации мочевых путей. В последнее время чувствительность этого исследования при диагностике карцином

мочевого пузыря значительно повысилась за счет появления высокоточных современных аппаратов, способных получить изображение опухолей небольших размеров. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, как и рентгенологические методы диагностики, дает представление о состоянии полостных систем почек и наличии опухолей почечных лоханок и верхних отделов мочеточников [5].

Цитологическое исследование мочи позволяет с высокой вероятностью узнать о поражении уротелия, выстилающего мочевые пути, низкодифференцированной плоской опухолью — карциномой *in situ*. В связи с тем, что чувствительность этого исследования повышается по мере снижения степени дифференцировки РМП, отрицательный результат не позволяет исключить наличие карциномы. Недостатками этого метода также являются высокая степень субъективизма в интерпретации принадлежности полученных при заборе материала клеток к классификационным категориям, а также выраженная зависимость качества полученного для исследования материала от тщательности выполнения всех этапов подготовки препарата. Мочу для исследования следует сдавать днем, возможно также приготовление препаратов из смывов со стенок мочевого пузыря, сделанных при помощи физиологического раствора [6].

Предложенные различными исследователями молекулярные маркеры РМП в моче (NMP-22, Immunocyt, BTA stat, BTA TRACK и др.), несмотря на большие ожидания, так и не позволили отказаться от цитологического исследования мочи или цистоскопии. В целом чувствительность этих новых тестов выше, чем цитологического исследования, однако они проигрывают в специфичности, так как полученные результаты зависят от множества факторов — сопутствующего воспаления, лечения при помощи вакцины БЦЖ, различаются при наличии первичных и рецидивных опухолей и др [7]. UroVision тест, основанный на идентификации микросателлитов хромосом, является наиболее перспективным на сегодняшний день [8].

Цистоскопия с трансуретральной резекцией (ТУР) папиллярного новообразования мочевого пузыря и последующим гистологическим исследованием удаленной опухолевой ткани является «золотым стандартом» диагностики папиллярных форм РМП. В ходе осмотра мочевого пузыря требуется внимательно рассмотреть все стенки и отметить места расположения выявленных опухолей на схематичном изображении — диаграмме мочевого пузыря. У больных, которым предположительный диагноз РМП был поставлен на основа-

нии явных признаков при рентгенологическом или ультразвуковом исследовании, цистоскопию в амбулаторных условиях можно не проводить и выполнить ее в условиях эндоскопической операции, непосредственно перед ТУР. Целью ТУР при новообразованиях категорий Та и Т1 является уточнение диагноза и удаление всех видимых новообразований. Перед ТУР также следует провести бимануальную пальпацию мочевого пузыря под наркозом, а введение резектоскопа нужно осуществлять под визуальным контролем, при котором необходимо осмотреть мочеиспускательный канал на всем протяжении. Осмотр мочевого пузыря можно при наличии показаний дополнить взятием участков эпителиальной выстилки мочевого пузыря и простатического отдела уретры и завершить трансуретральную резекцией опухоли. Небольшие новообразования следует удалять единым блоком, в котором обязательно должен быть представлен участок подлежащей к опухоли стенки мочевого пузыря. Большие новообразования можно резецировать фрагментарно, однако в этом случае следует отдельно представить для патологоанатомического заключения участок мышечной стенки мочевого пузыря, расположенный под опухолью. В тех случаях, когда при бимануальной пальпации до операции было выявлено образование, после завершения операции это исследование следует повторить. Тщательное выполнение ТУР является залогом благополучного прогноза при РМП, а отсутствие в посланном для гистопатологического заключения материале мышечной ткани является фактором риска прогрессирования резидуальной опухоли [9, 10].

Показаниями к рандомизированной биопсии при РМП являются подозрение на наличие карциномы *in situ* мочевого пузыря, несоответствие между результатами цитологического и постхирургического гистопатологического исследований в отношении категории G, выявление новообразования T1G3 [11].

В последние годы для улучшения визуализации опухолей мочевого пузыря были предложены передовые технологии — флуоресцентная цистоскопия, цистоскопия в узком спектре, оптико-когерентная томография, конфокальная сканирующая лазерная микроскопия.

Фотодинамическая диагностика — флуоресцентная цистоскопия, которую выполняют в синем свете после предварительной экспозиции слизистой мочевого пузыря к 5-аминолевулиновой кислоте или гексаминолевулиновой кислоте. Исследователи доказали, что такая подготовка позволяет с более высокой чувствительностью визуа-

лизировать злокачественно трансформированные зоны уротелиальной выстилки и, в частности, карциному *in situ*. В то же время специфичность такого исследования оказалась невысокой и в отдаленном периоде наблюдения оказалось, что в отличие от стандартной ТУР в белом свете, ТУР с флуоресцентным контролем приводит к снижению рецидивирования лишь на 9% в течение 9 месяцев и не сказывается на прогрессировании рака и выживаемости больных [12].

Первый опыт применения цистоскопии с изображением в узком спектре, который получают, применяя светофильтры в 415 и 540 нм, дает возможность повысить частоту выявления РМП, что, однако, должно быть подтверждено последующими наблюдениями [13].

Перспективным направлением исследований, позволяющих получить высокое качество изображения, схожее с картиной, которую получают при исследовании препаратов мочевого пузыря под увеличением микроскопа, является оптико-когерентная томография (ОКТ). При ОКТ свет с длиной волны 1300 нм проникает вглубь стенки мочевого пузыря на 4 мм и отображается в приемном устройстве в виде поперечного послойного изображения с разрешением 15 нм. Комбинация этого метода с конфокальной сканирующей лазерной микроскопией, при которой может быть идентифицирована степень дифференцировки РМП, получила название оптической биопсии. При этом о ключевых диагностических признаках, играющих ведущую роль при прогнозировании клинического течения заболевания, можно судить еще на этапе диагностики [14].

В связи с тем, что существует значительный риск наличия резидуальных фрагментов поверхностных новообразований после ТУР, который особенно часто (33–53% случаев) наблюдается при стадии T1, а также принимая во внимание то, что при первичной диагностике у 4–50% больных инвазивный переходо-клеточный рак ошибочно был расценен как поверхностный рак, всем пациентам, у которых при постхирургическом гистопатологическом исследовании были выявлены карциномы стадии T1, степени G3 (за исключением карциномы *in situ*), показано выполнение повторной ТУР через 2–6 недель после первичной резекции. Это также следует делать в тех случаях, когда первичную ТУР полностью выполнить не удалось, а также при отсутствии фрагмента мышечной стенки в резецированном материале [15].

Патологоанатомическое заключение играет ведущую роль в диагностике РМП. В протоколе исследования каждого отправленного для изучения

фрагмента должна быть описана глубина инвазии и степень дифференцировки рака, присутствие карциномы *in situ* или аномалий гистологического строения прилежащего к опухоли эпителия мочевого пузыря, наличие фрагментов детрузора и периваскулярной инвазии. Большинство ведущих урологических клиник проводят совместные конференции с представителями патологоанатомической службы, на которых совместно обсуждают оперированных больных для определения тактики их последующего лечения и режима послеоперационного наблюдения [16].

Принадлежность больных к группам риска рецидивирования и прогрессирования РМП в последнее время все чаще оценивают согласно предложенной Европейской организацией по исследованию и лечению рака системой балльной оценки, учитывающей глубину инвазии, степень дифференцировки, число, размер и предшествующее рецидивирование, а также наличие сопутствующей карциномы *in situ* [17].

Таким образом, в настоящее время ведущими профессиональными организациями на основании принципов доказательной медицины разработан и внедрен в медицинскую практику диагностический алгоритм, позволяющий выявлять РМП. Продолжается поиск новых методов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющих получить раннее и более полное представление о классификационных категориях и прогнозе карцином мочевого пузыря.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С. Х., Ткачук В. Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб: Питер, 2000. С. 309.
2. Корнеев И. А. Прогнозирование клинического течения поверхностного и местно-распространенного рака уротелия: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.40 / С-Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. С-Пб., 2006. С. 34.
3. Palou J., Rodriguez-Rubio F., Huguet J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours // J. Urol. 2005. Vol. 174 (3). P. 859–861.
4. Nolte-Ernsting C., Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome // Eur. Radiol. 2006. Vol. 16 (12). P. 2670–2686.
5. Goessl C., Knispel H. H., Millar K. et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? // J. Urol. 1997. Vol. 157 (2). P. 480–481.
6. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine // Mod Pathol. 2009. Vol. 22 (Suppl 2). S. 53–59.
7. Yutkin V., Nisman B., Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? // Expert Rev Anticancer. 2010. Vol. 10 (6). P. 787–790.

8. *Schlomer B. J., Ho R., Sagalowsky A.* et al. Prospective Validation of the Clinical Usefulness of Reflex Fluorescence In Situ Hybridization Assay in Patients With Atypical Cytology for the Detection of Urothelial Carcinoma of the Bladder // *J. Urol.* 2010. Vol. 183 (1). P. 62–67.
9. *Aaronson D. S., Walsh T. J., Smith J. F.* et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? // *BJU Int.* 2009. Vol. 104 (4). P. 506–509; discussion 509–10.
10. *Blick C. G., Nazir S. A., Mallett S.* et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic // *BJU Int.* 2012. Vol. 110 (1). P. 84–94.
11. *Mungan M. U., Canda A. E., Tuzel E.* et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48 (5). P. 760–763.
12. *Grossman H. B., Stenzl A., Fradet Y.* et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with examinolevulinate enabled fluorescence cystoscopy // *J. Urol.* 2012. Vol. 188 (1). P. 58–62.
13. *Cauberg E. C., Kloen S., Visser M.* et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer // *Urology.* 2010. Vol. 76 (3). P. 658–663.
14. *Данильченко Д. И., Кениг Ф., Кастайн А.* и др. Интравитальная оптическая биопсия рака мочевого пузыря: реальность и перспективы развития. Тезисы докладов четвертого международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря», Нижний Новгород, 2005. С. 24.
15. *Divrik R. T., Yildirim Ü., Zorlu F.* et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial // *J. Urol.* 2006. Vol. 175 (5). P. 1641–1644.
16. *Lopez-Beltran A., Bassi P., Pavone-Macaluso M.* et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45 (3). P. 257–266.
17. *Sylvester R. J., van der Meijden A. P., Oosterlinck W.* et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49 (3). P. 466–465.

THE DIAGNOSTICS OF THE SUPERFICIAL TRANSITIONAL CELL BLADDER CARCINOMA

Al-Shukri S. Kh., Korneyev I. A.

✧ **Summary.** The literature review is devoted to current methods of transitional cell urinary bladder cancer diagnosis and is based on European association of urology guidelines. Perspectives of the future development of diagnostic tests aimed towards higher sensitivity and specificity in early stages of bladder cancer development are shown.

✧ **Key words:** superficial bladder cancer.

Сведения об авторах:

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д. м. н., профессор, ведущий кафедрой урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Корнеев Игорь Алексеевич — д. м. н., профессор кафедры урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Al-Shukri Salman Hasunovich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Urology. First St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Korneyev Igor Alekseyevich — doctor of medical science, professor. First St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.