

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кагир Назипович Сафиуллин¹, Олег Борисович Карякин²

КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России (249031, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

² Профессор, г. м. н., заведующий, отделение лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России (249031, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

Адрес для переписки: 249031, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4,
ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, отделение лучевого и хирургического лечения урологических
заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы,
Сафиуллин Кагир Назипович; e-mail: safiulin@mrrc.obninsk.ru

Цель исследования — сравнительная оценка различных видов видеоэндоскопической операции при лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Выполняли анализ результатов различных видов хирургического лечения у 126 больных уротелиальным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Трансуретральная резекция опухоли с фотодинамической диагностикой выполнена 61 больному, трансуретральная лазерная деструкция опухоли с фотодинамической диагностикой произведена у 31 пациента и комбинированная операция — трансуретральная резекция с фотодинамической диагностикой и лазерной деструкцией опухоли — у 34. При трансуретральной резекции с фотодинамической диагностикой в течение 60 мес наблюдения рецидивы заболевания наступили у 20 (32,8%) больных. Наибольшее количество рецидивов отмечено в группе лазерной деструкции опухоли с фотодинамической диагностикой — 14 (45,2%) до 27 мес наблюдения, в последующем в этой группе до 60 мес рецидив заболевания зарегистрирован только у одного (2,9%) больного. В группе трансуретральной резекции с фотодинамической диагностикой и лазерной деструкцией опухоли рецидивы выявлены у 15 (44,1%) больных. Осложнений в ходе операции и послеоперационном периоде не было. Таким образом, интраоперационная флуоресцентная цистоскопия позволяет выявить мелкие образования, не видимые в белом свете. Удаление их различными инструментами повышает безрецидивную выживаемость.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, лазерная деструкция, фотодинамическая диагностика.

Ранняя диагностика мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП) в настоящее время становится одним из основных направлений в онкоурологии. Точность диагностики новообразований зависит от разрешающей способности методики и применяемой аппаратуры. Плоские и мелкие опухоли часто внешне не отличаются от окружающих здоровых тканей и выглядят как участки воспаления. В связи с этим началось изучение возможности светового маркирования новообразований. Разная степень поглощения, отражения и

излучения света здоровыми и опухолевыми тканями составляет основу фотодинамической диагностики (ФДД) онкологических заболеваний.

Д. И. Данильченко и соавт. провели обследование 104 больных МНИРМП для определения чувствительности и специфичности ФДД [1]. Анализ результатов исследования показал, что чувствительность цистоскопии с индуцированной 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) флуоресценцией составляет 97%, а специфичность — 61%. Эти результаты сопоставимы с данными других авторов [2; 3]. Некоторые исследователи делают заключение, что благодаря ФДД во время трансуретральной резекции (ТУР) число пациентов с оставшимися по-

сле операции опухолями удалось сократить на 40% [4; 5]. По данным других авторов, у 54,1% больных после стандартной ТУР выявлены резидуальные опухоли, причем в 30,4% случаев выявлен рак *in situ*, а в 24,5% случаев флуоресценция была ложноположительной [6]. Авторы делают вывод, что чувствительность флуоресцентного метода составляет 98,7%, специфичность — 76,3%. Результаты 3 исследований показали, что по сравнению со стандартной ТУР опухоли ФДД с ТУР увеличивает безрецидивную выживаемость в течение 24 мес [7—9]. Напротив, в 2 исследованиях, представленных в 2007 г. на конгрессах Европейской ассоциации урологов и Американской урологической ассоциации, не находили различия по безрецидивной выживаемости [10; 11]. Хирургическое лечение пациентов с применением ФДД, распределение в дальнейшем их по группам прогноза с последующей адъювантной терапией должно повысить безрецидивную выживаемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2006 г. по июнь 2010 г. в исследование включены 126 больных раком мочевого пузыря (РМП), у которых использованы эндоскопические методы диагностики и лечения. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Согласно представленным в таблице данным ТУР опухоли мочевого пузыря и ФДД произведены 61 больному (1-я группа), Nd-YAG-лазерная деструкция опухоли (ЛДО) с ФДД — 31 пациенту (2-я группа) и ТУР опухоли в сочетании с ФДД и ЛДО — 34 (3-я группа).

Возраст пациентов составил от 17 до 77 лет, медиана возраста — 55 лет. Всего было 83 (64,7%) мужчины и 43 (35,3%) женщины. Сопутствующие заболевания выявлены у 54 (42,8%) пациентов.

Для лечения в исследование включены большинство первичных больных — 70 (55,5%), а 56 (44,5%) составили пациенты с рецидивом заболевания, из них 42 (75%) — с первым рецидивом, 14 (25%) — с повторным мышечно-инвазивным рецидивом РМП и преимущественно с одиночными опухолями — 73 (57,9%). У 69 (54,8%) больных глубина инвазии соответствовала стадии

По данным гистологического исследования, у всех больных выявлен уротелиальный рак. Глубину инвазии определяли после радикальной ТУР опухоли с подлежащим мышечным слоем. В отсутствие в исследуемом материале мышечного слоя пациентам рекомендовали выполнить повторную ТУР опухоли через 4—6 нед. Повторную ТУР опухоли в последние годы выполняли всем пациентам с опухолями T1 и G3 (низкодифференцированная) по результатам исследования с помощью лучевых методов диагностики в отсутствие в исследуемом препарате мышечного слоя. В случае применения ЛДО до начала хирургического лечения проводили биопсию холодными щипцами, глубину инвазии опухоли сопоставляли с данными лучевых методов диагностики и цистоскопической картиной. После определения группы прогноза заболевания большинство больных получали адъювантную терапию. В настоящее исследование во всех группах включены пациенты с низким, промежуточным и высоким риском развития рецидива заболевания, которым планируется органосохраняющее лечение.

Лечение состояло из последовательных этапов. За 1,5—2 ч до операции внутривенно вводили 1,5 г 5-АЛК. Для ТУР опухоли применяли резектоскопы фирмы «R. Wolf» или «K. Storz» (Германия), наружный диаметр резектоскопа — F26. На начальном этапе в белом свете производили цистоскопию, электрорезекцию видимых образований в пределах здоровой слизистой оболочки, в последующем отдельно резекцию основания опухоли с мышечной стенкой. После тщательного гемостаза следующим этапом была ФДД. Для этой цели применяли Combilight PDD фирмы «R. Wolf». Окрашенные в красный свет участки удаляли электропетлей резектоскопа, отдельно маркировали для морфологического исследования. В процессе операции старались реже переключаться от синего в белый свет и обратно, чтобы избежать известного по данным литературы эффекта «высвечивания». В большинстве случаев операцию можно было продолжить в синем свете. В случаях применения лазерного излучения сначала осуществляли биопсию холодными щипцами участков слизистой оболочки с красным свечением, затем — деструкцию опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку результатов лечения проводили при цистоскопии. Первое исследование выполняли через 4 нед после окончания адъювантной терапии, а при благоприятном прогнозе — через 3 мес после операции. Лучевые методы диагностики (магнитно-резонансная томография малого таза, ультразвуковое исследование) проводили для оценки состояния стенки мочевого пузыря по клинической ситуации, исключения роста опухоли за пределы стенки пузыря.

Выявлено, что наибольшее число рецидивов заболевания — 14 (45,2%) из 31 в течение 60 мес наблюдения было в группе трансуретральной ЛДО с ФДД, меньшее число рецидивов — 20 (32,8%) из 61 — в группе ТУР + ФДД; в группе ТУР + ФДД + ЛДО выявлено 15 (44,1%) из 34 рецидивов. В 1-й группе медиана наблюдения составила 67 мес, живы без прогрессирования 54 (88,5%) больных, один (1,6%) пациент жив с прогрессированием, умер от рака один (1,6%), от других заболеваний — также один (1,6%) и выбыл из-под наблюдения 4 (6,7%) больных.

Во 2-й группе медиана наблюдения составила 92 мес, живы без прогрессирования 25 (80,6%) пациентов, один (3,2%) жив с прогрессированием, один (3,2%) умер от рака и 4 (13%) в различные сроки после 60 мес выбыл из-под наблюдения.

В 3-й группе при медиане наблюдения 64 мес живы без прогрессирования 28 (82,4%) больных, с прогрессированием — 2 (5,9%), умер от другого рака один (2,9%) и выбыл из-под наблюдения после 60 мес 3 (8,8%) больных.

Проведенный нами анализ результатов биопсии из участков с повышенным накоплением 5-АЛК показал, что чувствительность ФДД составляет 97,2%, а специфичность — 75,7%; это сопоставимо с данными литературы [1—3].

Осложнений в процессе операции и отсроченных осложнений в виде кровотечения не наблюдали.

Выявлен лишь один (0,8%) больной в 1-й группе с опухолью T1m и G3 (низкодифференцированная), у которого через 6 мес после лечения констатировано прогрес-

Таблица

Сравнение больных, подвергшихся различным эндоскопическим операциям

Показатель	1-я группа ТУР + ФДД (n = 61)		2-я группа ЛДО + ФДД (n = 31)		3-я группа ТУР + ФДД + ЛДО (n = 34)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста, годы	55		56		54		0,87
Пол							
Женщины	19	31,1	11	35,5	13	38,2	0,4
Мужчины	42	68,9	20	64,5	21	61,8	
Размер опухоли, см							
< 3	1	1,6	1	3,2	1	2,9	0,6
3—5	60	98,4	30	96,8	33	97,1	0,7
Число опухолей							
1	36	59	19	61,3	18	52,9	0,5
2—7	25	41	12	38,7	16	47,1	0,36
Индекс Т							
Ta	17	27,9	5	16,1	6	17,6	0,2
Tam	10	16,4	3	9,7	6	17,6	
T1	15	24,6	11	35,5	10	29,4	0,32
T1m	14	22,9	7	22,6	9	26,5	
T1m с сопутствующим раком in situ	3	4,9	3	9,6	1	2,9	—
Tx	2	3,3	2	6,5	2	56	—
Степень дифференцировки опухоли							
Высокая	29	47,5	18	58,1	15	44,1	0,14
Умеренная	21	34,4	10	32,3	12	35,3	0,19
Низкая	11	18,1	3	9,6	7	20,6	0,57

сирование заболевания. Через 12 мес и более 4 (3,2%) пациента были из-под наблюдения на длительное время и у них при повторном обращении в связи с появлением клинической симптоматики выявлены инвазивные формы рецидивов и прогрессирование заболевания.

При анализе безрецидивной выживаемости после применения эндоскопических методов диагностики и лечения МНИРМП показано, что в 1-й и во 2-й группах до 27 мес показатели сопоставимы, но в период с 36 до 48 мес наблюдения в 1-й группе число пациентов с рецидивами заболевания увеличивается, а во 2-й группе отмечается стабилизация. При сравнении группы ЛДО с ФДД и группы лечения ТУР + ФДД + ЛДО различия статистически значимы ($p < 0,05$). Различия в группах ТУР + ФДД + ЛДО и ТУР с ФДД статистически незначимы ($p < 0,1$). В группу ЛДО + ФДД отобраны пациенты

с небольшим размером опухоли, 70,1% — с рецидивами заболевания; опухоли G3 имелись только у 3 (9,7%) больных, в то время как в 1-й группе этот показатель составил 11 (18,1%), а опухоли T1 и T1m диагностированы у 30 (49,2%) пациентов. В 3-ю группу включены пациенты преимущественно с неблагоприятным прогнозом заболевания с первично-множественным поражением — 16 (47,1%), с T1 и T1m — 19 (55,9%), с G3 — 7 (20,6%), тем не менее в течение 5 лет 55,9% больных наблюдаются без рецидива заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФДД при эндоскопических операциях позволяет удалять невидимые в обычном свете плоскостные, папиллярные образования, что увеличивает радикализм операции и удлиняет безрецидивный пери-

од. ЛДО с ФДД в лечении МНИРМП размерами менее 1,5 см и рецидивных образований позволяет $63,7 \pm 9,2\%$ больных в течение 60 мес иметь хорошее качество жизни без рецидива опухоли. В связи с отсутствием рубцовых изменений в подслизистом слое, малой площадью послеоперационной раны после ЛДО удаление мелких опухолевых образований в слизистой оболочке уретры не приводит к деформации и стриктурам. Комбинированные эндоскопические операции — ТУР с флуоресцентной диагностикой и ЛДО выявленных очагов при ФДД, применяемые преимущественно у пациентов с первым и повторными рецидивами, позволяют улучшить результаты хирургического вмешательства при множественных новообразованиях и добиться у $44,5 \pm 10,4\%$ больных 5-летней безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Повышение эффективности метода визуальной фотодинамической диагностики неинвазивного рака мочевого пузыря / Данильченко Д. И., Кениг Ф., Закс М., Вальдман А., Шнорр Д. // Рос. онкол. журн. — 2004. — № 4. — С. 21—24.
2. Горелов С. И., Старцев В. Ю., Каган О. Ф. Флуоресцентная цистоскопия в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Урология. — 2002. — № 1. — С. 25—28.
3. Hungerhuber E., Kriegmair M., Schneede P. // Urologe A. — 2003. — Bd. 42. — Suppl. 1. — P. 58.
4. Fluorescence Diagnosis of Bladder Tumor by Use of 5-Aminolevulinic Acid — Fundamentals and Results / Step H., Wagner S., Zaak D., Knuchel R. — 1998. — P. 39—41.
5. Soloway M., Khoury S. Bladder cancer. — Vienna, 2012. — P. 150.
6. Роль флуоресцентного контроля в повышении радикализма оперативного лечения поверхностного рака мочевого пузыря / Матвеев Б. П., Кудашев Б. В., Бухаркин Б. В., Романов В. А., Рубанов Ю. В. // Урология. — 2000. — № 3. — С. 1—3.
7. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer / Babjuk M., Soukup V., Petrik R., Jirsa M., Dvoracek J. // B. J. U. Int. — 2005. — Vol. 96. — P. 798—802.
8. Danilchenko D. I., Riedl C. R., Sachs M. D. 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. — Vol. 174. — P. 2129—2133.
9. Denzinger S., Burger M., Walter B. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-amino-levulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study // Urology. — 2007. — Vol. 69. — P. 675—679.
10. A randomized controlled multicentre trial to compare the effects of transurethral resection of bladder carcinomas under 5-ALA induced fluorescence light to conventional white light / Aiken P., Siegmund M., Gromoll-Bergmann K., Daffner P., Fenner W., Spelz J. W. // Proceedings from the Annual Congress of the European Association of Urology. — Germany, Berlin, 2007.
11. Penkoff H., Steiner H., Dajc-Sommerer E. Transurethral detection and resection of bladder carcinomas under white or 5-ALA induced fluorescence light: results of the first double-blind-placebo controlled clinical trial [abstract 1085] // J. Urol. — 2007. — Vol. 177. — P. 358.

Поступила 18.04.2012

Kadir Nazipovich Safiullin¹, Oleg Borisovich Karyakin²

COMBINATION SURGICAL TREATMENT FOR NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiotherapy
and Surgical Treatment for Urological Diseases with a Group of Brachytherapy
for Prostate Cancer, MRRC (4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluzhskaya Region, RF, 249031)

² MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Radiotherapy
and Surgical Treatment for Urological Diseases with a Group of Brachytherapy
for Prostate Cancer, MRRC (4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluzhskaya Region, RF, 249031)

Address for correspondence: Safiulin Kadir Nazipovich,
Department of Radiotherapy and Surgical Treatment for Urological Diseases,
MRRC, 4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluzhskaya Region, RF, 249031;
e-mail: safiulin@mrrc.obninsk.ru

The purpose of this study was to compare various videoendoscopic surgery procedures in the treatment for non-muscle invasive bladder cancer. Outcomes after various surgical procedures in 126 patients with non-muscle invasive bladder cancer were analyzed. The procedures included transurethral tumor resection with photodynamic diagnosis (61), transurethral laser destruction of tumor (31) and a combined procedure involving transurethral tumor resection with photodynamic diagnosis and laser tumor destruction (34). After a follow-up of 60 months relapse was reported in 20 (32.8%) cases undergoing transurethral tumor resection with photodynamic diagnosis. The highest rate of relapse (14, 45.2%) was seen after laser tumor destruction with a follow-up of up to 27 months, with only 1 (2.9%) relapse reported for an up to 60 month follow-up period. In the group undergoing transurethral tumor resection with photodynamic diagnosis and laser tumor destruction 15 (44.1%) patients relapsed. There was no intra- or postoperative morbidity reported. Intraoperative fluorescent cystoscopy detects small lesions that are not seen under white light. Removal of these lesions increases relapse-free survival.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, transurethral resection, laser destruction, photodynamic diagnosis.