3 месяца после операции. Отмечено увеличение Qmax до 24±1,3 мл/с, показатели индексов IPSS и QOL в среднем составили 7±2 и 2 балла соответственно, остаточной мочи не было.

Оценивалась средняя стоимость чреспузырной аденомэктомии, трансуретральной резекции и МТ АПЖ по методу «затраты-эффективность». При этом учитывались только прямые затраты. Эффективность затрат рассчитывалась по формуле: CEA = DC/Ef, где CEA - соотношение «затраты / эффективность», DC - прямые затраты, Ef - эффективность лечения (количество больных).

Стоимость хирургического лечения АПЖ в стационаре составила 31985,78 рублей, что эквивалентно 30 месяцам комбинированной МТ. При этом в расчет брались одни из самых доступных по цене препаратов из группы АБ и И5АР. Учитывая, что МТ АПЖ, как правило, проводится пожизненно, клинико-экономическое преимущество хирургического лечения становится очевидным. Немаловажным является и то, что МТ в большинстве случаев оплачивается самим пациентом и может существенно снижать уровень его жизни.

Выводы

Хирургическое лечение АПЖ позволяет достичь максимальной радикальности и экономической эффективности в сравнении с МТ. Фармакотерапия необходима пациентам в первой стадии заболевания и в случае подтверждения положительного эффекта.

Сведения об авторах статьи:

Ситдыкова Марина Эдуардовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава», адрес: 412012, г.Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: sitdikovaM@telebit.ru

Шайдуллин Ренат Минихабирович – заочный аспирант кафедры урологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава», адрес: 420012, г.Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: renat_shaidullin@mail.ru

Зубков Алексей Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры урологии «Казанский ГМУ Росздрава», адрес: 420012, г.Казань, ул. Бутлерова 49

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Марков А.В. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с применением АПК «Андро-Гин». Урология 2005; 3: 15-18.
2. Carballido J., Ruiz-Cerdá JL., Unda M., Baena V., Campoy P., Manasanch J., Slof J. Economic evaluation of medical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the specialised care setting in Spain. Application to the cost-effectiveness of two drugs frequently used in its treatment. Actas Urol Esp. 2008; 32(9):916-25.

УДК 616.62-002.2-085
© О.С. Стрельцова, В.Н. Крупин, Е.А. Тарарова, В.В. Клочай, 2011

О.С. Стрельцова[1], В.Н. Крупин[1], Е.А. Тарарова[2], В.В. Клочай[1]

К ВОПРОСУ О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ РЕ-ТУР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

[1]Ниж ГМА, г. Нижний Новгород
[2]ГУЗ НООД, г. Нижний Новгород

Проведен мониторинг состояния послеоперационного рубца, перифокальных зон и слизистой мочевого пузыря вне зоны операции у 66 больных от 2 до 144 недель методом оптической когерентной томографии (КП-ОКТ). По результатам исследования из 165 подозрительных на новообразование зон потребовалось иссечение в 27 случаях, что составило 21,85.Применение дополнительных методов визуализации позволяет минимизировать выполнение повторных ТУР мочевого пузыря при анализе состояния зоны операции.

Ключевые слова: – КП-ОКТ, слизистая оболочка мочевого пузыря, рак мочевого пузыря.

O.S. Streltsova, V.N. Krupin, Ye.A. Tararova, V.V. Klochay

EXPEDIENCY OF REPEATED TRANSURETHRAL RESECTIONS IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER INTREATMENT

Monitoring of a condition of postoperative cicatrix, perifocal areas and the out-field mucus in 66 patients within 2 to144 weeks was carried out by optical coherent tomography (OCT). Based on the results of research, out of 165 suspected neoplasm zones, in 27 (21.8 %) resection was required. Thus, the use of additional imaging techniques to optimize performance of transurethral resection of the bladder through the analysis of zone operations and minimize the number of TUR prosedures.

Key words: cross-polarization optical coherent tomography, urinary bladder mucous membrane, urinary bladder cancer.

Высокой частоте рецидивов опухоли мочевого пузыря после ТУР способствуют диффузный характер неопластических изменений уротелия, очаги CIS, сопутствующие папиллярной опухоли (ассоциированные опухоли), способность опухолевых клеток к имплантации и, наконец, нерадикальное удаление самой опухоли [1, 2]. Риск остаточной опухоли после ТУР мочевого пузыря по поводу опухолей Ta, T1 очень высок и составляет

33-53% [2-5], однако подобные результаты порой относят к недостаточности владения техникой выполнения ТУР [6, 11]. Цистоскопия остается основным методом диагностики рецидива опухоли. Однако отек тканей, воспаление, трабекулярность стенки мочевого пузыря, послеоперационные изменения снижают диагностическую значимость исследования. Согласно данным публикаций последних лет, повторные ТУР мочевого пузыря, выполняемые через 2 - 8 недель после первой операции («second»/re-TURBT), помогают выявить резидуальные опухоли у значительного числа пациентов в ранние сроки в 22—75% случаев [7, 8]. По рекомендации EAU (1999г.) при опухолях Т1, G 2,G 3 предписывалась повторная резекция на участке первичной ТУР в срок от 2 - 6 недель до 3 месяцев [9]. В настоящее время операцию рекомендуют повторять, если первичная ТУР была неполной (при множественных или больших опухолях), или если в гистологическом препарате отсутствует мышечная ткань, а также в случае G 3 опухоли и при Т1, когда предполагается инвазивный рак мочевого пузыря (клинические рекомендации EAU, 2010).

Однако до настоящего времени нет единого мнения по стратегии и времени выполнения повторной ТУР. Преимущество раннего повторения ТУР перед 3 - месячным цистоскопическим контролем еще не выявлено [9,10]. Кроме того, ранняя повторная операция не решает проблему рецидивов при ТУР, только 1/3 рецидивных опухолей визуализируется макроскопически. Несмотря на выполненную ТУР, в период до 9 месяцев выявлено от 20 до 40% рецидивов [7]. В связи с этим некоторые авторы считают, что при повторных ТУР даже в отсутствии видимых опухолевых изменений следует производить биопсию из зоны первичного вмешательства и неизмененных визуально зон [11].

Таким образом, недостаточность визуальной оценки поверхности слизистой мочевого пузыря приводит к необходимости повторных оперативных вмешательств, сопряженных с колоссальными финансовыми затратами, риском осложнений (кровотечение, перфорация стенки мочевого пузыря, риск выполнения наркоза), социально-психологическими проблемами пациента, моральными страданиями. Кроме того, частота выявления опухолей «неудаленных при первой резекции» у 22-75% пациентов аналогична показателям частоты ранних рецидивов по данным многих авторов [7,8], что ставит под сомнение смысл выполнения ре-ТУР. Рекомендации по использованию флюоресцентной цистоскопии для ре-ТУР [12] тоже не решают проблему, поскольку это приводит в 55% случаев к удалению «неопухолевой» ткани [13].

Известно, что при заживлении ран грануляционная ткань образуется в избытке, но в большинстве случаев в «лишних» клетках включается программа апоптоза, а в случае присутствия инфекции в дистрофически измененном эпителии на фоне воспалительных процессов могут формироваться язвы. Клеточный инфильтрат вокруг посткапиллярных венул приводит к их повреждению, что влияет на экспрессию генов, регулирующих воспаление и регуляцию трофики клеток эндотелия [14]. Согласно общепринятым представлениям, рубец - законченный физиологический результат заживления раны. С морфологических позиций выделяют 3 фазы заживления: 1) травматическое воспаление, 2) эпителизация дефекта и формирование грануляций, 3)созревание и ремоделирование рубцовой ткани [15]. Подобные изменения при ранней цистоскопии не позволяют верифицировать доброкачественные и злокачественные процессы в слизистой оболочке мочевого пузыря. В свете вышеизложенного, внедрение новых методов диагностики для улучшения визуализации очагов опухолевого перерождения в мочевом пузыре, безопасный мониторинг зоны бывшей операции, в том числе и рубца с объективизацией состояния слизистой оболочки, являются весьма актуальными.

Цель исследования: обосновать возможность использования методов оптической визуализации для анализа зоны послеоперационного рубца с целью минимизации ре-Тур.

Материал и методы

Проведен анализ состояния слизистой оболочки мочевого пузыря у 267 пациентов, оперированных ранее по поводу рака мочевого пузыря. Основой анализа состояния послеоперационной зоны в срок от 2 до 144 недель (2,8 года) были 66 пациентов, ранее оперированных в клинике урологии и получавших комбинированное послеоперационное лечение. Мужчин – 51, женщин - 15, средний возраст 63,3 года (от 37 до 81). 48 пациентов по анамнезу ранее перенесли ТУР мочевого пузыря, 9- трансвезикальную резекцию мочевого пузыря, 9 – трансвезикальную резекцию и ТУР. При этом 10 человек имели несколько операций в анамнезе – от 2 до 5, а у 10 (15,1%) опухоли были множественными (у двух по 5, у двух по 3 , у шести по 2 опухоли). То есть анализу в мочевом пузыре было подвергнуто 110 зон после ТУР.

Для мониторинга больных, оперированных по поводу рака мочевого пузыря, мы использовали метод, позволяющий верифицировать процессы в подэпителиальных соединительнотканных структурах стенки мочевого пузыря - метод кроссполяризационной ОКТ (КП ОКТ) [16]. У 7 пациентов мониторинг был выполнен через 2-4 недели после операции, через 5 - 8 недель - у 13; через 8-16 недель – у 24; через 16-48 недель – у 11, более 48 недель - у 11 человек. Для удобства анализа методом КПОКТ рубцы до 8 недель считали ранними, более 8 недель – поздним. Мониторируемым было выполнено 295 цистоскопий, из них 165 (55,9%) потребовали дополнительного исследования - КПОКТ, поскольку определялись визуально измененные зоны слизистой. Всего получено 1169 оптических изображений. В послеоперационном периоде изучалось: состояние зоны бывшего оперативного вмешательства - рубца и перифокальных тканей вокруг на 2 -2,5 см; визуально подозрительных на новообразование зон; рандомизированное КПОКТ-исследование визуально неизмененной внутренней оболочки мочевого пузыря. Из зон сканирования по показаниям выполнялась щипковая или трансуретральная биопсия.

Результаты

Анализ состояния мочевого пузыря у 267 пациентов показал, что наиболее частой первичной локализацией рака мочевого пузыря у пациентов являлись боковые стенки - 56,7%, часто с локализацией, близкой к устьям. Редко опухоли выявлялись на передней стенке - 4,4%, в шейке и зоне треугольника Льето опухоли зафиксированы в 18,9%. У 201 пациента, оперированного ТУР под визуальным контролем по поводу поверхностного рака мочевого пузыря, за 3 года количество рецидивов составило 45,7% - 91 случай. Причем рецидивы в зоне бывшей операции выявлены в 15,9% (32 случая), в других зонах - 59 (84,1%) случаев. Максимальное количество рецидивов отмечалось на протяжении первого года наблюдения - 40 случаев (43,8%).По результатам мониторинга у 66 пациентов при наличии 165 визуально подозрительных зон на основании цистоскопии с КПОКТ было выполнено 23 лечебно-диагностические ТУР мочевого пузыря и 4 трансвезикальные резекции.

Следует отметить, что в 31 случае послеоперационных рубцов не выявлено, причем подобная картина наблюдалась при поверхностно выполненной резекции, без грубого повреждения соединительнотканного слоя. В 79 случаях рубец определялся визуально, причем в 41 случае он был нормального вида, что подтверждено КПОКТ-исследованием, а в 38 (48,1%) случаях рубец был измененный, визуально подозрительный на рецидив. Результаты цистоскопических исследований 66 мониторируемых пациентов представлены в таблице. Из таблицы видно, что в 47,8% случаев визуально подозрительной была слизистая в зоне предыдущего оперативного вмешательства, причем в 24,8% (n-41) случаев это была перифокальная зона около рубца и 23% (n-38) рубец, а визуально подозрительные зоны в другом месте были выявлены в 54 случаях (32,7%).

Таблица

Визуально подозрительные зоны, потребовавшие дополнительного исследования КПОКТ, абс.(%)

Всего165 (55,9%)		
Другое место	Перифокальная зона	Подозрительный рубец
54(32,7%)	41(24,8%)	38(23%)
Потребовалось оперативное вмешательство по результату КПОКТ - 36(21,8%)		
18(33,3%)	8 (19,5%)	10 (26,3%)

По результатам КПОКТ из 165 с подозрением на опухоль было иссечено 36 зон у 27 пациентов, что составило 21,8%. То есть 78,2% зон, визуально подозрительных на новообразование, не требовали оперативного вмешательства. Причем гистологически опухолевый рост был выявлен только в 28 случаях из 36, что составило 77,7%, в 8 случаях была выявлена дисплазия.

Наибольший интерес для изучения представляли ранние рубцы в первые 8 недель после операции. Проведен анализ 20 подобных случаев. Фаза регенерации характеризуется развитием грануляционной ткани [17], основную массу которой составляют капилляры, расположенные между ними фибробласты и другие клетки соединительной ткани. Фибробласты синтезируют гликозаминогликаны и образуют коллагеновые волокна. Грануляционная ткань по мере созревания становится более плотной, т.к. количество сосудов в ней уменьшается, а количество клеток, особенно фибробластов, и масса коллагеновых волокон увеличиваются [17].

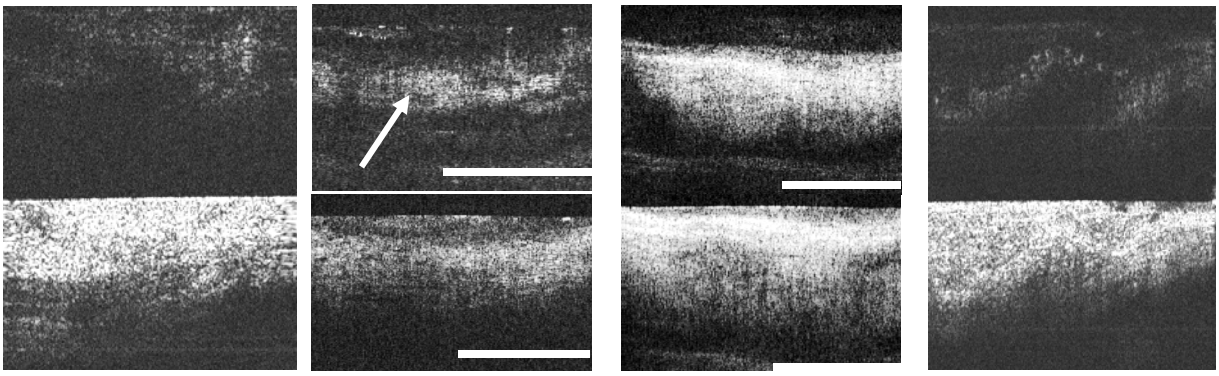
Макроскопически: при первом осмотре через 2-4 недели после операции рубец в зоне оперативного вмешательства при наличии небольших опухолей Та и Т1 с тонким основанием практически не выявлялся. Слизистая оболочка в зоне вмешательства могла иметь вид зоны с усиленным сосудистым рисунком, иногда в виде звездочки она могла совсем не отличаться от нормальной слизистой (что зависело от времени, прошедшего с момента

операции). При наличии широкого основания опухоли при ТУР, выполненной до глубокого мышечного слоя «агрессивной» ТУР на 3-4-й неделе у 7 пациентов при цистоскопии выявлены гиперемия слизистой в области иссеченной опухоли, усиление сосудистого рисунка. У 6 пациентов на воспаленной слизистой имел место фибрин в виде пленки, покрывающей раневой дефект. Иногда раневая поверхность определялась как эрозированная. В срок более 8 недель, как правило, определялся звёздчатой или продолговатой формы рубец, чаще белесый, редко деформирующий стенку мочевого пузыря.

У 4 пациентов присоединился послеоперационный воспалительный процесс (дизурия, лейкоцитурия), при цистоскопии в ране выявлялись нежизнеспособные ткани, края её кровоточили. Такие раны заживали вторичным натяжением. В динамике на фоне грануляционной ткани мы наблюдали концентрическое восстановление эпителиального покрова с формированием рубца. Считается, что продолжительность фаз раневого процесса при заживлении вторичным натяжением существенно варьирует в зависимости от размеров раны, количества омертвевших тканей, степени ее бактериальной загрязненности, общего состояния организма и др. [18].

Экзофитнорастущие опухоли, исходящие из рубца, зафиксированы в 4 случаях у пациентов при pT2-3 опухолях (резидуальная опухоль).

КПОКТ-исследование раннего рубца. В 5 случаях в центре формирующегося рубца выявлялась эрозированная поверхность, однако КПОКТ позволила нам верифицировать опухоль и формирующуюся рубцовую ткань, и продолжить динамическое наблюдение, поскольку в обратной поляризации формирующиеся структуры рубцовой ткани отражали световой сигнал. Выполнять биопсии из «ранних» рубцов не потребовалось. В последующих исследованиях (рисунок в) определялась хорошо сформированная рубцовая ткань, покрытая тонким уротелием. Визуально это белесого цвета звездчатой формы рубец. В 3 случаях в зоне операции были выявлены язвы, покрытые солями, слизью, некротической тканью. Изучение края язвы методом КПОКТ позволило нам отказаться от повторной ТУР и продолжить наблюдение (рисунок а).



а б в г

Рисунок. КПОКТ изображения: а - центр язвы, в обратной поляризации умеренной интенсивности сигнал от соединительнотканных структур (7 недель после операции); б - край язвы, слоистая структурная организация тканей; над формирующимся рубцом соли в эпителии (указано стрелкой); в - этот же рубец через 1 год; г - очаговая гиперплазия эпителия в области рубца, явления акантоза. В ортогональной поляризации сигнал от подэпителиальных структур ослаблен; отсутствует продольная упорядоченность тканей, на гистологическом препарате после ре-ТУР-уротелиальный рака высокой степени злокачественности без признаков инвазивного роста

В 10 (26,3%) случаях было получено бесструктурное или с нарушенной структурой по КПОКТ изображение в прямой поляризации и ослабление или очаговое ослабление сигнала в ортогональной поляризации, оптическое изображение соответствовало картине новообразования, что потребовало иссечения рубца (рисунок г). В остальных 28 случаях (73,7%) продолжалось динамическое наблюдение за послеоперационными рубцами.

При морфологическом исследовании переходноклеточная опухоль в рубце, верифицированная КПОКТ, выявлена в 9 случаях: 2- папиллома и 7- рак, в одном случае результат гистологического исследования неинформативен.

Анализ состояния поздних рубцов. Поздние рубцы при КПОКТ-исследовании всегда имели интенсивный сигнал от подэпителиальных структур как в прямой, так и в ортогональной поляризации (рисунок 1в), поскольку именно коллаген является важнейшей преломляющей структурой.

Перифокальные зоны изучены у всех визуально определяемых рубцов**.**

При нормальном рубце перифокальные зоны по КПОКТ отличались лишь истончением эпителиального слоя, что могло быть свя-

зано с трофическими нарушениями. В 41(24,8%) случае визуально подозрительных зон определялись отек и гиперемия слизистой, иногда выявлялись буллезно измененные участки. Метод КПОКТ позволил нам верифицировать клинически схожие состояния, только в 8 случаях потребовалось выполнить ТУР из этих зон.

Новый рост вне зоны операции. В 54(32,7%) случаях визуально подозрительные зоны в виде очаговой гиперемии, буллезных изменений, мелковорсинчатого роста, плоских опухолей были выявлены вне зоны операции. После КПОКТ подозрительных зон лишь в 18 случаях (1/3) было выполнено оперативное вмешательство -ТУР. В остальных случаях проводилось консервативное лечение с регулярным мониторингом.

Обсуждение

За три года при мониторинге 66 пациентов было выявлено 165 подозрительных на наличие плоских новообразований зон. Оперативное лечение предпринято у 27 пациентов, при этом на основании данных КПОКТ было резецировано 36 зон (21,8%), а в 78,2 % случаев биопсию выполнять не потребовалось. Выявленные вне рубца опухоли в 18 случаях (64,3%) свидетельствуют о том, что у пациентов преобладали «ложные» рецидивы, которые являются подтверждением теории опухолевого поля – возникают как ответ на прогрессирование предопухолевых процессов в мочевом пузыре. КПОКТ позволяет верифицировать опухолевую и рубцовую ткани, поскольку коллагены соединительной ткани деполяризуют свет больше, чем ткани без волоконной стромы (эпителиальные структуры, опухоль мочевого пузыря.) Информация о внутренней структуре тканей позволила нам не только диагностировать патологические изменения, но и планировать объем лечения больных раком мочевого пузыря, выполнять контроль за его адекватностью.

Вывод. Метод оптической визуализации КПОКТ позволяет верифицировать опухолевую и рубцовую ткани, в результате минимизировать выполнение ре-ТУР мочевого пузыря.

Сведения об авторах статьи:

Стрельцова Ольга Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры урологии Ниж ГМА e-mail: strelzova_uro@mail.ru.
Крупин Валентин Николаевич – д.м.н. зав каф урологии Ниж ГМА
Тарарова Екатерина Александровна – к.м.н., врач онколог-уролог, областной онкологический диспансер – ГУЗ НООД
Клочай Владимир Викторович – к.м.н., ассистент кафедры урологии Ниж ГМА

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. - Ростов-на-Дону, 2002. - 239 с.
2. Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э. Возможности эндохирургии в лечении рака мочевого пузыря // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Мат. 4-й Всерос. науч. конф. - Москва 2001. - С. 58-60.
3. Brausi M, Collette I_ Kurth K, van der Meijden AR Oosterlinck *W,* Wyes JA, Newling D, Boufftoux C, Sylvester RJ; EORTC Gen ito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta Tl transitional cell carcinoma of the bladden acombined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002 May;41(5):523-31.http://www. n cb i. n I m, n i h .gov/pu tuned/12074 794
4. Jahnson S, Wiklund F, Ducbek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmsirom PU. Results of secondlook resection after primary resection of Tl tumour of the urinary bladder. ScandJ Urol Nephrol 2005;39(3):206-I0. fit tp://www. nchi.nlm.nih .go v/pu bmed/16127800
5. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients (with bladder tumors. J.UroL, 1999; 162:73-76
6. Переверзев А.С. Этюды клинической онкоурологии. Харьков, «Внешпромсервис» 2006,161с.
7. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Кудрявцев Ю.В., Токарев Ф.В. Флюоресцентная диагностика рака мочевого пузыря. Урология №4, 2000, стр.3-6
8. Мартов А.Г, Гущин Б.Л., Гнатюк А.П., Ергаков Д.В.Серебряный С.А., Карагужин С.Г.Ранняя повторная цистоскопия и биопсия в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря. Урология, №3, 2004, стр. 54-58
9. Адаптированные рекомендации Европейской ассоциации Урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы и рака мочевого пузыря./ под ред. Переверзева А.С., И.В. Никитенко, Ярославского В.Л.-Харьков «Катран КПК», 2002.- 80 с.
10. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. - Харьков: Факт, 2002. - 301 с.
11. Стецишин Р.В., Божко С.И., Трансуретральная резекция в лечении рака мочевого пузыря. / в кн. Рак мочевого пузыря, материалы трудов XI Международной научно-практической конференции,22-23 мая 2003, Харьков, стр. 75-78.
12. Матвеев Б.П., Кудашев Б.В.,Бухаркин Б. В., РомановВ.А., Рубанов Ю.В. Роль флюоресцентного контроля в повышении радикализма оперативного лечения поверхностного рака мочевого. Урология, 2000, № 3 стр.22-24.
13. Корнеев И.А., Данильченко Д.И., Аль-Шукри С.Х.Чувствительность и специфичность флюоресцентной диагностики поверхностного рака мочевого пузыря с применением 5-аминолевулиновой кислорты. Тезисы Научной конференции «Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря» Москва, 4-5 декабря, 2002, стр. 47-48.)
14. Толстых П.И., ТамразоваО.Б., ПавленкоВ.В., КулешовИ.Ю., Длительно не заживающие раны и язвы. Москва.: Дипак -168 с.
15. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В.,Короткий Н.Г. Келоидные рубцы у детей, 2006, Москва: «Династия»,- 112с.)
16. Руководство по оптической когерентной томографии/под ред. Гдадковой Н.Д., Шаховой Н.М., Сергеева А.М.- М.:ФИЗМАТЛИТ,2007.- 296 с.
17. Атлас патологической гистологии. Ярыгин Н.Е., Серов В.В./под ред проф. Струкова А.И. М,: Медицина, 1977,- 200 с.
18. Диагностика и лечение ран. /под ред. Шапошникова Ю.Г.- М.:Медицина,1984, 344 с.