

Опыт проведения трансуретральной биопсии в раннем послеоперационном периоде у больных поверхностным раком мочевого пузыря

О.Ф. Каган¹, Р.Л. Казаров², Л.Р. Казаров¹, В.Х. Хейфец¹

¹Клиника «Оркли»; ²СПбГУЗ Мариинская больница

EXPERIENCE WITH TRANSURETHRAL BIOPSY IN PATIENTS
WITH SUPERFICIAL URINARY TRACT CARCINOMA IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

O.F. Kagan¹, R.L. Kazarov², L.R. Kazarov², V.Kh. Kheifets¹

¹«Orcley» Clinic; ²Mariinsk Hospital, Saint Petersburg

Objective: to monitor the efficacy of transurethral resection (TUR) of a urinary bladder tumor, which has performed under the standard conditions and by using fluorescence cystoscopy (FCS), to diagnose early bladder cancer (BC), and to determine tumor aggression and prognosis of the disease.

Subjects and methods. 174 BC patients, who had undergone 4–6 weeks postoperatively re-endoscopy comprising routine cystoscopy (CS), FCS, and TUR biopsy of a postoperative scar area and fluorescent portions, were examined. Group 1 included 95 patients who had undergone routine TUR; Group 2 consisted of 79 patients in whom TUR had performed under fluorescence guidance.

Results. Re-endoscopy revealed fluorescence portions in 56 (58.9%) patients in Group 1 and in 28 (35.4%) in Group 2. Endothelial tumors were found in 45 (47.4%) patients from Group 1 and in 19 (24.1%) from Group 2. In the latter, residual tumors were less frequently observed than those in Group 1 (24.1 and 47.4%, respectively; $p < 0.005$). Control endoscopic study of Tis identified in 15 (15.8%) of the 95 examinees in Group 1 and only in 4 (5.1%) of 79 in Group 2 ($p < 0.001$). There was a significant difference in the frequency of residual tumors (Ta stage) in Groups 1 and 2 patients (16.8 and 8.9%; $p < 0.005$). The differences in the frequency of residual papillary tumors at T1 stage were also significant in the analyzed groups (10.5 and 6.3%, respectively; $p < 0.05$). At the same time, the difference was insignificant in the incidence of a recurrence at T2 stage. Amongst 27 Group 1 patients with multiple urinary bladder involvement, residual tumors were identified in 14 (51.9%); these were present only in 4 (18.2%) of 22 patients from Group 2 ($p < 0.001$).

Conclusion. Early repeated CS and biopsy under fluorescence guidance should be recommended to patients with BC at stages Tis and Ta—T1 for the timely detection and removal of residual tumors and for the prevention of recurrences.

Key words: superficial bladder cancer, early postoperative period, recurrence risk, transurethral biopsy

Введение

Диагностика рака мочевого пузыря (РМП) и его лечение остаются наиболее актуальной проблемой современной онкоурологии. РМП составляет, по данным ВОЗ, около 3% (11-я по частоте встречаемости форма рака в мире) всех злокачественных образований или 70% всех опухолей мочевого тракта и занимает 2-е место среди причин смертности от всех злокачественных урогенитальных опухолей [1, 2]. По данным многих авторов [2–8], у 75–85% больных при установлении диагноза РМП обнаруживается поверхностная стадия заболевания. Поверхностный РМП представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, включающих как папиллярные и ограниченные слизистой оболочкой (Ta) либо прорастающие в подслизистый слой или собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря — МП (T1), так и плоские эпителиальные новообразования (Tis) с низкой степенью дифференцировки [5, 6, 9–12]. В свою очередь из поверхностных опухолей МП 60% составляют опухоли в стадии Ta, 25% — T1 и до 15% — Tis [3, 6–8, 13–19].

Развитие поверхностного РМП трудно предугадать из-за гетерогенности опухолей, представляющих данное заболевание. Два основных фактора определяют судьбу пациента с поверхностным РМП: рецидивирование и прогрессирование заболевания [2, 5–7, 9–11, 13–16, 20–22].

Несмотря на то что трансуретральная резекция (ТУР) признана золотым стандартом в лечении поверхностного РМП, остается достаточно большое число рецидивов, выявляемых в ранние сроки после первой операции. По данным многих авторов [3, 4, 7, 8, 13, 17–23], высокая доля рецидивов (60–90%) поверхностного рака наблюдается уже в ранние сроки после ТУР МП. Рост заболеваемости РМП, а также большое количество рецидивов после первичного оперативного лечения диктуют необходимость поиска возможностей раннего выявления рецидивов и установления истинной стадии заболевания для определения адекватной тактики лечения.

По данным зарубежной литературы [7, 8, 14–19, 22–26], отмечается высокая частота развития ранних рецидивов (до 70%) в первые 2–8 нед после ТУР. Эти показатели практически идентичны

частоте возникновения рецидивов (до 80%) через 3 мес после оперативного лечения, а частота рецидивов в первые 5 лет достигает 90%, что наводит на мысль, не являются ли так называемые рецидивы РМП опухолями, пропущенными при первичной ТУР [3, 4, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 21—23]? Традиционно первая контрольная цистоскопия (ЦС) выполняется пациентам с поверхностным РМП через 3 мес после первичной ТУР. Ряд исследователей [3, 5, 7, 8, 13, 15, 16, 23] высказывают сомнения в адекватности первичной ТУР, несмотря на уверенность урологов в радикальности ее исполнения, и предлагают проведение ранней повторной ЦС и биопсии в сроки 2—8 нед после первой ТУР. С учетом изложенного выше для выявления ранних рецидивов поверхностного рака было предложено выполнять в сроки от 2 до 8 нед после оперативного лечения ЦС с биопсией МП, хорошо известную в зарубежных литературных источниках под термином «second look TUR» [6, 8, 11, 12, 23].

Многие клиницисты отмечают зависимость частоты обнаружения рецидива при выполнении ранней повторной ЦС и биопсии от характера первичного опухолевого поражения МП — солитарного или множественного [3—5, 7, 9, 13, 17]. Так, если при первичной резекции была обнаружена только солитарная папиллярная опухоль, то при ранних повторных ЦС и биопсиях зарегистрировано до 25% случаев резидуальных злокачественных образований. Соответственно, при первичном множественном поражении частота обнаружения рецидива составляет до 59% [23]. При повторных биопсиях МП у больных, перенесших ТУР, при опухолях в стадии T1G3 был установлен высокий уровень инвазивности, в 21% случаев выявлены резидуальные опухоли. Для сравнения ранние рецидивы среди пациентов с опухолями в стадии T1G1 наблюдались только у 18% [23]. При анализе литературы, посвященной лечению РМП в стадии T1G3, продемонстрированы не только спорные, но и диаметрально противоположные взгляды на рассматриваемую проблему: одни авторы предлагают выполнять раннюю ЦС, другие отстаивают возможность органосохраняющего лечения (ТУР) с последующей внутривезикулярной иммунотерапией или внутривезикулярной химиотерапией. Важными прогностическими признаками вероятности возникновения рецидива при ранней повторной ЦС являются число первичных опухолей, их размеры и частота предыдущих рецидивов.

Нами проводилось сравнительное исследование с целью контроля радикальности ТУР опухоли МП, выполненной в стандартных условиях и с применением флюоресцентной ЦС (ФЦС), для диагностики ранних рецидивов РМП и определения степени агрессивности опухоли и прогноза течения заболевания.

Материалы и методы

Исследование включало 174 больных РМП, которым через 4—6 нед после операции выполнено повторное эндоскопическое исследование, включающее стандартную ЦС, ФЦС и ТУР-биопсию области послеоперационного рубца и флюоресцирующих участков, рандомную биопсию неизмененной слизистой оболочки МП. 1-ю группу составили 95 больных, которым проводилась традиционная ТУР, 2-ю — 79 пациентов, которым ТУР выполнялась под флюоресцентным контролем (ТУР-Ф). Группы были сопоставимы по стадиям заболевания, дифференцировке опухолей, их размерам, числу рецидивных новообразований и множественности поражения МП. Среди больных 1-й группы мультифокальное поражение МП зафиксировано у 27 (28,4%), а среди пациентов 2-й группы — у 22 (27,8%); рецидивные опухоли — соответственно у 30 (31,6%) и 26 (32,9%) больных.

Результаты

При повторном эндоскопическом обследовании участки флюоресценции обнаружены у 56 (58,9%) больных 1-й группы и у 28 (35,4%) пациентов 2-й группы. Морфологическое исследование биопсийного материала выявило эндотелиальные опухоли среди больных 1-й группы у 45 (47,4%), а среди больных 2-й группы — у 19 (24,1%). Флюоресценция у остальных пациентов обеих групп была обусловлена неспецифическим воспалением. Короткий срок между операциями позволяет исключить образование истинных рецидивов опухолей. Частота и стадии резидуальных опухолей среди больных в анализируемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота и стадии резидуальных опухолей после ТУР по поводу поверхностного РМП

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Обследовано	95	79	
Резидуальная опухоль	45 (47,4)	19 (24,1)	<0,005
Стадия (T)			
Tis	15 (15,8)	4 (5,1)	<0,001
pTa	16 (16,8)	7 (8,9)	<0,005
pT1	10 (10,5)	5 (6,3)	<0,05
pT2	4 (4,2)	3 (3,7)	<0,5

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

На основании приведенных данных очевидно, что у больных, которым выполнялась ТУР-Ф, резидуальные опухоли встречаются достоверно реже по сравнению с пациентами, которым проводилась традиционная ТУР (24,1 и 47,4% соответственно, $p < 0,005$). Чаще всего остаются незамеченными плоские неоплазии и папиллярные новообразования в стадии рТа. Так, в 1-й группе при контрольном эндоскопическом обследовании Tis обнаружена у 15 (15,8%) из 95 обследованных больных, а во 2-й группе — только у 4 (5,1%) из 79 ($p < 0,001$). Достоверная разница в частоте развития резидуальных опухолей стадии рТа у больных 1-й и 2-й групп (16,8 и 8,9%, $p < 0,005$) объясняется тем, что опухоли в этой стадии были небольших размеров и могли быть легко пропущены при традиционном эндоскопическом обследовании. Особенно часто это наблюдалось при наличии участков слизистой оболочки МП с неспецифическим воспалением. Достоверны различия в частоте развития резидуальных папиллярных опухолей и в стадии рТ1 в анализируемых группах больных (10,5 и 6,3% соответственно, $p < 0,05$). В то же время разница в частоте встречаемости рецидива в стадии рТ2 была недостоверна.

К факторам, влияющих на частоту рецидивирования РМП, кроме стадии заболевания, дифференцировки опухоли и ее размеров, относят множественность поражения. Отмечена статистически достоверная разница в числе резидуальных опухолей у больных с множественными опухолями в зависимости от способа проведения ТУР. Так, среди 27 пациентов с множественным поражением МП, которым выполнялась традиционная ТУР, резидуальные опухоли обнаружены у 14 (51,9%). Из 22 больных с мультифокальным поражением МП, ко-

торым проводилась ТУР-Ф, резидуальные опухоли обнаружены лишь у 4 (18,2%, $p < 0,001$). Эти данные представлены на рис. 1.

Указанную зависимость подтверждает и анализ локализации резидуальных опухолей (табл. 2).

На основании представленных данных видно, что среди больных, оперированных под флюоресцентным контролем, статистически достоверно реже ($p < 0,005$) выявлялись резидуальные опухоли, расположенные как в зоне, так и вне зоны предшествующей операции. Основное число резидуальных опухолей, обнаруженных вне зоны предшествующей электрорезекции, представляли собой мелкие папиллярные образования или плоские неоплазии и в подавляющем большинстве случаев наблюдались у больных с мультифокальным поражением МП.

Среди пациентов 1-й группы, оперированных по поводу рецидивного РМП, резидуальные опухоли зафиксированы у 6 (20,0%) из 30 больных, а среди больных 2-й группы — у 5 (19,2%) из 26 ($p > 0,5$); рис. 2.

Таким образом, установлено, что у больных, оперированных по поводу рецидивного РМП, частота развития резидуальных опухолей не зависит от способа проведения эндоскопической операции.

Заключение

Ранняя повторная ЦС и биопсия с применением флюоресцентного контроля должны быть рекомендованы пациентам с РМП в стадиях Tis и Ta—T1 при наличии сомнений в адекватности первоначального оперативного лечения, а также больным с высоким риском возникновения раннего рецидивирования и прогрессирования РМП. Ранняя повторная ЦС и биопсия с применением ФЦС дают возможность своевременного выявления

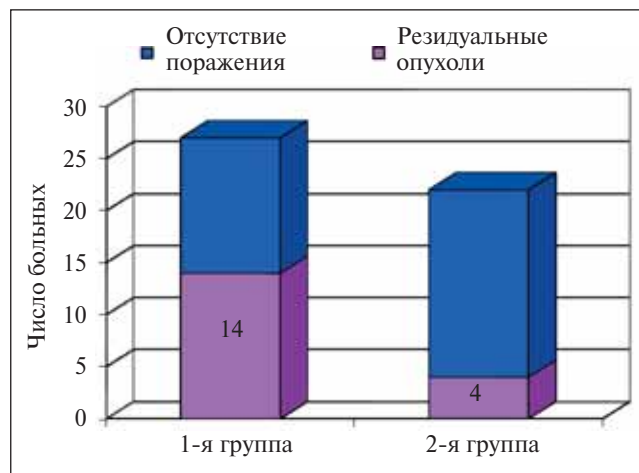


Рис. 1. Частота развития резидуальных опухолей после ТУР при мультифокальном поражении МП

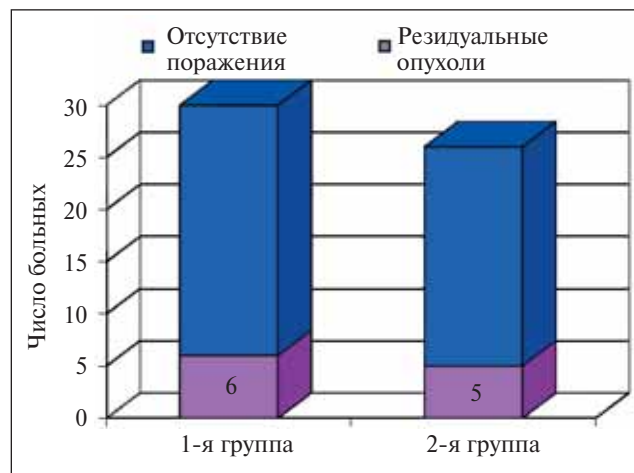


Рис. 2. Частота развития резидуальных опухолей у больных, оперированных по поводу рецидивного РМП

ния и удаления резидуальных опухолей и рецидивов поверхностного РМП после первичного оперативного лечения и позволяют установить истинную стадию заболевания, что определяет дальнейший подход к лечению.

Таблица 2. Локализация резидуальных опухолей

Локализация	1-я группа	2-я группа	p
В зоне операции	23 (24,2)	13 (16,5)	<0,005
Вне зоны операции	14 (14,7)	3 (3,8)	<0,005
В зоне и вне зоны операции	8 (8,4)	3 (3,8)	<0,005

Литература

- Аполихин О.А., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Урология 2008;(3):3, 5—7.
- Лоран О. Б. Онкоурология сегодня: проблемы и достижения. Мед вестн 2007;13:7—8.
- Горелов С.И., Карелин М.И., Каган О.Ф. и др. Флюоресцентная цистоскопия в ранней диагностике и лечении рака мочевого пузыря. В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия: Тезисы докладов 1-го Российского науч. форума с международным участием. М., 2000. с. 157—9.
- Горелов С.И., Хейфец В.Х., Каган О.Ф. Метод флуоресцентной цистоскопии и его применение в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. СПб., 2004.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Новые тенденции и технологии в диагностике рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 26—7.
- Brauers A. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? J Urol (Baltimore) 2001;165:791—808.
- Kriegmair M., Stepp H., Baungartner R. et al. Fluorescence controlled transurethral resection of bladder cancer following intravesical application of 5-aminolevulinic acid. J Urol 1996;155:665A.
- Oosterlinck W., Witjes F., Sylvester R. Diagnostic and prognostic factors in non-muscle-invasive bladder cancer and their influence on treatment and outcomes. Eur Urol 2008;4:321—4.
- Горелов С.И., Каган О.Ф., Хейфец В.Х., Хролович А.Б. Применение флуоресцентной цистоскопии в хирургическом лечении поверхностного рака мочевого пузыря. Отечественная урология: история и перспективы. Материалы научно-практической конференции, посвященной 300-летию основания Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. М., 2006. с. 165.
- Ghoneim M., El-McKresh M., El-Baz M. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol (Baltimore) 1997;158:389—93.
- Heney N.M., Ahmec S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol (Baltimore) 1983;130:1083—96.
- Herr H., Jakse G., Sheinfeld J. The T1 bladder tumour. Semin Urol 1990;8:254.
- Медведев В.Л., Костюков С.И., Ваккуленко И.Т. и др. Применение метода фотодинамической диагностики у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 38—9.
- Heney N. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. Urol Clin N Am 1992;19:373—429.
- Kiemeny L., Witjes J.A., Debruyne F.M. et al. Dysplasia in normal-looking urothelium in creases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer. Eur J Cancer 1994;11:157—62.
- Klan R., Loy V., Huland H. et al. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol (Baltimore) 1991;146:324.
- Fitzpatrick J.M., West A.B., Butler M.R. et al. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol (Baltimore) 1986;135:920.
- Mauritio B., Laurence C., Karlheinz K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002;41:523—31.
- Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo R. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol (Baltimore) 2000;163:68—73.
- Лопаткин Н.А., Мартон А.Г., Крендель Б.М. и др. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 50—1.
- Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Токарев Ф.В. и др. Возможности флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 17—8.
- Holmang S., Johansson S. Stage Ta—T1 bladder cancer. The relationship between findings at first follow up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol (Baltimore) 2002;167:1634—7.
- Thomas K., O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumour. The gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. Eur Urol 2008;4:328—30.
- Sylvester R., Kurth K., Denis L. et al. Predicting the short-term and long-term prognosis of patients with Ta—T1 bladder cancer. Results of EORTC/MRC randomised clinical trials. Eur Urol 2001;39:471—80.
- Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in a large group of patients. J Urol (Baltimore) 1998;159:213—37.
- Walsh P.C. Superficial bladder cancer. In: Campbell's urology. 7-th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. p. 326—30.