

© С.Х.Аль-Шукри, Д.И.Данильченко, И.А.Корнеев, А.С.Аль-Шукри, 2005
УДК 616.62-006.6-072.1-036.8

С.Х.Аль-Шукри, Д.И.Данильченко, И.А.Корнеев, А.С.Аль-Шукри

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЦИСТОСКОПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh.Al-Shukri, D.I.Danilchenko, I.A.Korneev, A.S.Al-Shukri

PROGNOSTIC VALUE OF FLUORESCENT CYSTOSCOPY WITH APPLICATION OF 5-AMINOLEVULINIC ACID IN PATIENTS WITH URINARY BLADDER CARCINOMA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить прогностическую ценность применения 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии при трансуретральной резекции новообразований мочевого пузыря путем анализа ее чувствительности и специфичности, а также сопоставления частоты рецидивирования в подгруппах пациентов, которым была выполнена ТУР по стандартной методике и с применением 5-АЛК флуоресценции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и наблюдения после ТУР 53 больных переходноклеточным раком мочевого пузыря (средний возраст 62±9 лет), которым за три часа до операции в мочевой пузырь вводили 1,5 г 5-аминолевулиновой кислоты (MEDAC, Германия) в 50 мл 8,4% раствора бикарбоната натрия с pH=6,5. После стандартной цистоскопии во время ТУР слизистая мочевого пузыря была освещена синим светом в диапазоне 375–450 нм ксеноновой лампы D-Light Storz, в котором были визуализированы и резецированы флуоресцирующие, окрашенные красным светом участки. Через 6–8 недель производили контрольную флуоресцентную цистоскопию с повторной трансуретральной резекцией в области расположения первичной карциномы и гистологическим исследованием удаленной ткани, а спустя 12 месяцев – стандартную контрольную цистоскопию. Результаты сопоставляли с показателями контрольной группы (51 чел.) больных, которым была выполнена стандартная ТУР опухоли мочевого пузыря. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Чувствительность выявления рака мочевого пузыря стандартной цистоскопии составила 96%, чувствительность, специфичность и позитивная прогностическая ценность диагностики рака мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии составила 95%, 42% и 67% соответственно. У больных после ТУР с применением 5-АЛК-флуоресценции по сравнению с контрольной группой в области первичной резекции через 6–8 недель реже были обнаружены участки малигнизированного уротелия ($p=0,005$), а спустя 12 месяцев реже ($p=0,030$) диагностировали рецидивы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дополнение стандартной цистоскопии с применением 5-АЛК-флуоресценции при трансуретральной резекции у больных раком мочевого пузыря позволило с высокой чувствительностью идентифицировать и радикально удалить переходно-клеточные карциномы и прогностически неблагоприятные участки с высоким риском злокачественной трансформации уротелия. Применение флуоресцентной цистоскопии оказалось фактором, соответствующим низкому риску рецидивирования рака мочевого пузыря в ближайшем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, 5-аминолевулиновая кислота, флуоресцентная цистоскопия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the prognostic value of using 5-aminolevulinic acid (ALA)-fluorescent cystoscopy in transurethral resection (TUR) of tumors of the urinary bladder by an analysis of its sensitivity and specificity as well as a comparison of frequency of recurrence in subgroups of patients after TUR performed by a standard method and with the application of ALA fluorescence. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective study of the data of primary examination and observations after TUR of 53 patients with transitional cell carcinoma of the bladder (mean age 62±9 years) was carried out. In these patients 1.5 g of 5-ALA (MEDAC, Germany) in 50 ml of 8.4% solution of sodium bicarbonate with pH =6.5 was introduced into the bladder three hours before operation. After standard cystoscopy during TUR the bladder mucosa was illuminated with blue light within the range 375–450 nm of the xenon lamp D-Light Storz and the fluorescing, in red light, parts were visualized and resected. Within 6–8 weeks a control fluorescent cystoscopy was performed with a repeated transurethral resection in the area of the primary carcinoma and with a histological investigation of the resected tissue, and 12 months later a standard control cystoscopy was made. The results were compared with the indices of the control group (51 patients) who underwent a standard TUR of the bladder tumor. **RESULTS.** The sensitivity of a standard cystoscopy to detect carcinoma of the urinary bladder was 96%, the sensitivity, specificity and positive prognostic value of the diagnosis of carcinoma of the urinary bladder with ALA-fluorescent cystoscopy was 95%, 42% and 67% respectively. In patients after TUR with ALA-fluorescent cystoscopy the areas with malignant urothelium were detected more rarely within 6–8 weeks as compared with the control group ($p=0.005$), and 12 months later there were rarer recurrences ($p=0.030$). **CONCLUSION.** Standard cystoscopy with the added ALA-fluorescence used in TUR in patients with urinary bladder carcinoma allowed the transitional cell carcinomas and prognostically dangerous areas with a high risk of malignant transformation of the urothelium to be identified with high sensitivity and radically resected. The application of fluorescent cystoscopy proved to be a factor corresponding to a low risk of recurrence of carcinoma of the urinary bladder in the nearest postoperative period.

Key words: carcinoma of the urinary bladder, prognosis, 5-aminolevulinic acid, fluorescent cystoscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Флуоресцентная цистоскопия с использованием 5-аминолевулиновой кислоты является перспективным методом визуализации новообразований мочевого пузыря, который по сравнению со стандартной цистоскопией позволяет получить более точное представление о границах опухоли, наличии плоских, невидимых при обычном освещении карцином и предопухолевых изменениях уротелия [1, 2]. При этом авторы отмечают не только высокую чувствительность флуоресцентной диагностики карцином уротелия, но и высокую частоту ложноположительных результатов [3, 4]. Поэтому при проведении трансуретральной резекции (ТУР) опухоли в режиме 5-АЛК-флуоресценции оператор, с одной стороны, получает возможность более радикальной хирургической резекции опухоли, а с другой стороны, понимает, что усложнение техники вмешательства и увеличение его объема у ряда больных не являются необходимыми. Кроме того, больший объем ТУР стенки мочевого пузыря теоретически может способствовать большей вероятности имплантации раковых клеток с последующим ростом рецидивного новообразования. До настоящего времени не представлено результатов хирургического лечения плоской карциномы *in situ*, перспективы которого открываются при использовании флуоресцентной цистоскопии. В связи с этим представляет интерес гистологическое исследование удаленной при ТУР после внутрипузырной инстилляции 5-АЛК ткани мочевого пузыря, а также сопоставление отдаленных результатов ТУР при стандартном освещении и ТУР с флуоресцентной цистоскопией.

Целью нашего исследования являлось изучение прогностической ценности флуоресцентной диагностики у больных раком мочевого пузыря путем анализа ее чувствительности и специфичности, а также сопоставления частоты рецидивирования в подгруппах пациентов, которым была выполнена ТУР по стандартной методике и с применением 5-АЛК флуоресценции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучены материалы 53 больных — 48 (91%) мужчин и 5 (9%) женщин с подозрением на первичный или рецидивный рак мочевого пузыря. Возраст пациентов варьировал от 19 до 89 лет и в среднем был равен 62 ± 9 годам. За три часа до цистоскопии в мочевой пузырь вводили 1,5 г 5-аминолевулиновой кислоты (MEDAC, Германия) в 50 мл 8,4% раствора бикарбоната натрия с pH=6,5. После 60-минутной экспозиции выполняли стандартную цистоскопию с использованием обычного

источника света и операционного цистоскопа Storz 27Fr. При этом все видимые опухоли были резецированы и выполнен тщательный гемостаз. Затем слизистая мочевого пузыря была освещена синим светом в диапазоне 375–450 нм ксеноновой лампы D-Light Storz, в котором были визуализированы и резецированы в пределах неизмененных тканей флуоресцирующие, окрашенные красным светом участки. Операционный биопсийный материал был направлен на гистологическое исследование.

Через 6–8 недель после ТУР под контролем флуоресцентной цистоскопии 51 (96%) пациенту была произведена контрольная флуоресцентная цистоскопия с повторной трансуретральной резекцией в области расположения первичной карциномы и гистологическим исследованием удаленной ткани, а спустя 12 месяцев 47 (89%) больным — стандартная контрольная цистоскопия. Полученные результаты были сопоставлены с аналогичными данными группы сравнения, состоящей из 51 больного со схожими по глубине инвазии и степени дифференцировки новообразованиями, по поводу которых им была произведена ТУР при стандартном освещении.

Полученные данные были обработаны с помощью стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.5.0, Statistics for Windows v.6.0 и др.). Выявление зависимости между признаками проведено при помощи t-критерия Стьюдента, а для анализа различий между средними величинами в группах использованы t-критерии Стьюдента и парный *td*-тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было выявлено 175 участков, подозрительных на наличие малигнизации, которые были удалены трансуретрально в пределах неизмененных тканей. Количество зон резекции у пациентов составило от 1 до 9 (в среднем 3). У 2 (4%) больных новообразования не флуоресцировали, они были резецированы по стандартной методике. Операционный биопсийный материал был направлен на гистологическое исследование.

Резецировано 132 (75,4%) участка флуоресценции, при последующем гистологическом исследовании которых рак мочевого пузыря был выявлен в 78 (59,1%) случаях, а в 54 (40,9%) препаратах были определены неопухолевые изменения уротелия — воспаление и дисплазия. При этом у 7 (13%) пациентов флуоресцировали участки, которые не были идентифицированы во время цистоскопии, им соответствовали гистологические диагнозы дисплазия уротелия у 4 (57%) больных и переходноклеточный рак pTaG2 и pT1G2 у 2 (29%) и у 1 (14%)

Распределение удаленных при ТУР участков стенки мочевого пузыря в соответствии с наличием 5-АЛК-флуоресценции во время цистоскопии в синем свете и гистологической характеристикой

Гистологическое заключение	5-АЛК флуоресценция		Всего
	определяется	не определяется	
<i>Неопухолевые поражения уротелия:</i>			
нормальный	0 (0%)	12 (100%)	12 (13%)
хронический цистит	36 (61%)	23 (39%)	59 (63%)
гиперплазия	0 (0%)	4 (100%)	4 (4%)
дисплазия	18 (100%)	0 (0%)	18 (20%)
Всего:	54 (58%)	39 (42%)	93 (53%)
<i>Рак уротелия:</i>			
карцинома <i>in situ</i>	7 (100%)	0 (0%)	7 (9%)
TaG1	17 (85%)	3 (15%)	20 (24%)
pTaG2	33 (97%)	1 (3%)	34 (41%)
pT1G1	3 (100%)	0 (0%)	3 (4%)
pT1G2	9 (9%)	0 (0%)	9 (11%)
pT1G3	5 (100%)	0 (0%)	5 (6%)
pT2G3	4 (100%)	0 (0%)	4 (5%)
Всего:	78 (95%)	4 (5%)	82 (47%)
Итого:	132 (75,4%)	43 (24,6%)	175

больного, соответственно. Распределение удаленных новообразований по категориям Т и G представлено в табл. 1, из которой следует, что большинство карцином оказались поверхностными и имели умеренную степень дифференцировки.

Кроме того, произведена ТУР 4 (2,3%) папиллярных образований и 39 (22,2%) измененных участков слизистой мочевого пузыря, которые при цистоскопии в стандартном режиме имели подозрительные на малигнизацию изменения, но не имели флуоресценции при цистоскопии в синем свете после инстилляций раствора 5-АЛК. При гистологическом исследовании новообразования были отнесены к категории переходно-клеточного рака степени дифференцировки G1 и G2, а в 23 (59%) и 4 (10%) препаратах резецированной слизистой мочевого пузыря были выявлены признаки хронического воспаления и гиперплазии, соответственно.

Чувствительность выявления рака мочевого пузыря стандартной цистоскопии составила 96%, чувствительность, специфичность и позитивная прогностическая ценность диагностики рака мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии составила 95%, 42% и 67% соответственно.

Новообразования, не дающие флуоресценции, были идентифицированы во время стандартной цистоскопии. К преимуществам 5-АЛК-цистоскопии следует отнести визуализацию невидимых в обычном свете при стандартной цистоскопии карцином и участков дисплазии уротелия. Известно, что дисплазия переходного эпителия относится к предраковым состояниям с высокой вероятностью прогрессирования [5], поэтому ТУР этих прогностически неблагоприятных участков слизистой может снижать вероятность рецидивирования рака. При объединении в одну группу пациентов с раком и дисплазией мочевого пузыря чувствительность флуоресцентной диагностики возросла до 96%, а специфичность – до 52%.

Результаты контрольных обследований после первичной операции – ТУР под контролем флуоресцентной цистоскопии через 4–8 недель стандартной контрольной цистоскопии спустя 12 месяцев были сопоставлены с аналогичными данными группы сравнения. При этом было установлено, что применение 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии способствовало более радикальному удалению новообразований и предотвращало раннее рецидивирование. Так, у больных после ТУР с применением 5-АЛК-флуоресценции по сравнению с контрольной группой в области первичной резекции через 6–8 недель реже были обнаружены участки малигнизированного уротелия ($p=0,005$), а спустя 12 месяцев реже ($p=0,030$) диагностировали рецидивы (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дополнение стандартной цистоскопии применением 5-АЛК-флуоресценции при трансуретральной резекции у больных раком мочевого пузыря позво-

Сравнительные результаты контрольных обследований больных раком мочевого пузыря, перенесших первичную ТУР по стандартной методике и ТУР с 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопией (ТУР+5АЛК)

Вмешательства	Результаты контрольных обследований			
	ТУР+5АЛК через 6–8 недель после первичной ТУР		стандартная цистоскопия через 12 месяцев после первичной ТУР	
	рецидив, чел. (%)	нет рецидива, чел. (%)	рецидив, чел. (%)	нет рецидива, чел. (%)
ТУР+5АЛК (n=51)	8 (16%)	43 (84%)	22 (47%)	25 (53%)
ТУР (n=51)	20 (39%)	31 (61%)	31 (65%)	17 (35%)
Всего	102		95	

лило с высокой чувствительностью идентифицировать и радикально удалить переходно-клеточные карциномы и прогностически неблагоприятные участки с высоким риском злокачественной трансформации уротелия. В нашем исследовании, как и в других работах [6, 7], применение флуоресцентной цистоскопии оказалось фактором, соответствующим низкому риску рецидивирования рака мочевого пузыря в ближайшем послеоперационном периоде.

Известно три патологических механизма, способствующих рецидивированию рака мочевого пузыря после первичной ТУР: неполное хирургическое удаление опухоли, имплантация оказавшихся при резекции в полости пузыря опухолевых клеток в его стенку с последующим развитием «дочерней» опухоли и развитие нового образования, не связанное с появлением и удалением первичной карциномы. Снижение частоты рецидивирования рака мочевого пузыря после ТУР под 5-АЛК-флуоресцентным контролем в первую очередь может быть объяснено возможностью получить более точную по сравнению со стандартной цистоскопией визуализацию границ новообразований, позволяющую провести резекцию в пределах неизмененных тканей. Вероятно, в некоторой степени противорецидивный эффект может быть обусловлен выполнением резекции предопухолевых изменений уротелия, что явилось хирургической профилактикой его злокачественной трансформации. Не получило подтверждения первичное опасение, что обусловленная низкой специфичностью выявления малигнизированных участков уротелия избыточная резекция поверхности мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентном контроле, может привести к повышению риска рецидивирования за счет имплантации раковых клеток. В связи с этим пациентов, получивших в дополнение к стандартной ТУР цистоскопию с 5-АЛК-флуоресцентным контролем, можно отнести к группе с благоприятным клиническим течением заболевания. В то же время высокая частота рецидивирования рака мочевого пузыря в контрольной группе, позволяет предпо-

ложить необходимость совершенствования техники выполнения ТУР, которая может привести к снижению частоты рецидивирования и без применения 5-АЛК. Кроме того, негативным следствием низкой специфичности флуоресцентной диагностики явилась избыточная травматичность ТУР, последствия которой могут сказаться в более отдаленном послеоперационном периоде. И, наконец, до сих пор неизвестно, обладает ли возможная при флуоресцентном контроле хирургическая резекция карцином *in situ* уротелия преимуществом над традиционным использованием иммунотерапии вакциной БЦЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время ТУР опухолей мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентном контроле следует отнести к перспективным, но экспериментальным методам лечения больных, клиническая эффективность которого должна быть подтверждена при продолжении клинических наблюдений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА, Камалов АА, Кудрявцев ЮВ, Токарев ФВ. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря. *Урология* 2000; 4: 3-6
2. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М; 2003
3. Kreigmair M, Baumgartner R, Knuchel R. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *Urology* 1996; 155: 105-110
4. Jichilinski P, Forrer M, Mizeret J. Clinical evaluation for detecting superficial transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following topical application of 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 1997; 29: 402-408
5. Lopez-Beltran A, Cheng L, Anderson L et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002; 440: 3-11
6. Матвеев БП, Кудашев БВ, Бухаркин БВ и др. Роль флуоресцентного контроля в повышении радикализма оперативного лечения поверхностного рака мочевого пузыря. *Урология* 2000; 3: 22-24
7. Jeong SS, Kang J, Hong JH et al. Diagnostic efficacy of fluorescence cystoscopy for detection of urothelial neoplasms. *J Endourol* 2001; 15(7): 753-759

Поступила в редакцию 04.10.2005 г.