

Зубков А.Ю.¹, Нуриев И.Р.², Ситдыкова М.Э.¹

Алгоритм диагностики рецидива после органосохраняющего хирургического лечения новообразований мочевого пузыря

1-ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, кафедра урологии, 2-ГАУЗ «Клиника медицинского университета», урологическое отделение, г. Казань

Zubkov A.Y., Nuriev I.R., Sitdykova M.E.

Diagnostic algorithm of recurrence after organ-preserving surgical treatment of bladder cancer

Резюме

Основной проблемой органосохраняющей тактики в лечении рака мочевого пузыря является высокая частота рецидивов. В статье представлены результаты анализа чувствительности и специфичности цитологии мочи, BTA-stat теста, ультразвуковых (трансбдоминальное, трансректальное, трансуретральное) и инструментальных методов (цистоскопия, фотодинамическая диагностика, микроцистоскопия) в диагностике рецидивов после органосохраняющего хирургического лечения у пациентов, которым была выполнена органосохраняющая операция по поводу рака мочевого пузыря урологической клинике Казанского государственного медицинского университета. На основании полученных данных, разработан алгоритм диагностики рецидивов рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, диагностика рецидивов

Summary

High frequency of recurrence is the main problem of organ-preserving tactics in the treatment of bladder cancer. The article presents the results of sensitivity and specificity analysis of urine cytology, BTA-stat test, ultrasound (transabdominal, transrectal, transurethral) and instrumental methods (cystoscopy, photodynamic diagnostics, microcystoscopy) in the diagnosis of recurrence after organ-saving surgical treatment in patients who underwent organ-saving surgery about bladder cancer at the urological clinic of Kazan State Medical University. An algorithm based on the obtained data has been developed for the diagnosis of recurrent bladder cancer

Key words: bladder cancer, diagnosis of recurrence

Введение

Трансуретральная резекция (ТУР) является «золотым стандартом» в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП). Основным недостатком данного метода является высокая частота рецидивов. По данным зарубежной литературы отмечается высокая частота ранних рецидивов (до 70 %) в первые 2–8 недель после ТУР [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Эти показатели практически идентичны частоте рецидивов (до 80 %) через 3 месяца после оперативного лечения [6, 7, 8, 9, 10]. Традиционно первая контрольное обследование выполняется через 3 месяца после ТУР. Ряд исследователей [2, 3, 5, 6, 7, 8, 9] высказывают сомнения в адекватности первичной ТУР, несмотря на уверенность урологов в радикальности ее исполнения, и предлагают проведение контрольного обследования в сроки 2–8 недель после ТУР.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов выделяют три группы риска развития рецидива после ТУР [11]. Существуют шкалы расчета риска Урологического Общества по Онкологическому Лечению (CUETO) и Европейской Организации по Исследованию и Лечению Рака (EORTC), развития рецидива и срока его возникновения, которые позволяют определить оптимальную тактику лечения и алгоритм последующего наблюдения [12]. Данное разделение пациентов с НМИ РМП позволяет учесть такие факторы как размер, количество, локализацию, стадию, степень злокачественности и выбрать оптимальный алгоритм диспансерного наблюдения. Помимо биологических характеристик опухоли, высокая частота рецидивов обусловлена и недостаточным радикализмом ТУР, когда имеет место небольшие папиллярные образования и плоские опухоли особенно при мультифокальном поражении [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Многими авторами признается, что на сегодняшний день нет идеального метода диагностики и стадирования рецидива, и необходимо комплексное обследование, которое включает в себя применение онкомаркеров, лучевых, инструментальных методов диагностики и морфологическое исследование. Наиболее распространенной является следующая схема контрольных исследований: цистоскопия и цитология мочи каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет, раз в 6 месяцев в третий и четвертый годы после ТУР, а затем ежегодно пожизненно. Таким образом, 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.

Цель и задачи. Определить эффективность лабораторных, ультразвуковых и эндоскопических методов в диагностике рецидивов РМП после органосохраняющего лечения и разработать алгоритм диспансерного наблюдения.

Материалы и методы

Проанализированы результаты диагностики и диспансерного наблюдения 233 пациентов: 191 из них выполнена ТУР по поводу немышечно-инвазивного РМП (НМИ РМП) и 42 пациентам открытая резекция в различных модификациях с последующей внутрипузырной химиотерапией по поводу мышечно-инвазивного РМП (МИ РМП) стадии Т2-Т3.

Всем пациентам в ходе диспансерного наблюдения выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), цистоскопия. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) проведено 48 пациентам при подозрении на опухоль в области шейки и треугольника Льюто и с целью дифференциальной диагностики с заболеваниями предстательной железы. Трансуретральное ультразвуковое исследование (ТУУЗИ) выполнялось 81 пациенту с целью определения степени инвазии выявленной опухоли. Исследование проводилось с помощью ротационного УЗ-зонда и набором датчиков частотой 5,5 МГц, с возможностью угла сканирования в 60° 90° и 135° в зависимости от зоны мочевого пузыря, адаптированного к тубусу резектоскопа «Karl Storz» 24 Fr., УЗ-томографа «Vguel&Kjaer». Всем больным (233 пациента) выполнялась цистоскопия в белом свете, 86 из них цистоскопия была совмещена с фотодинамической диагностикой (ФДД). Перед началом исследования готовился раствор 3% 5-аминолавулиновой кислоты (5-АЛК), с последующей инстилляцией данного раствора и экспозицией 1-1,5 часа. ТУР выполнялась с применением эндоскопического оборудования «Karl Storz» и специальной оптической системой резектоскопа, ксенонного источника света «D-Light» с мощностью светового потока в ультрафиолетовой части спектра 380-440 нм. При наличии подозрительных неопластических очагов уротелия, выявляемых при цистоскопии в белом свете, 57 пациентам

проведена контактная микроцистоскопия с увеличением 20 х, 60 х, и 150 х «Karl Storz» 17 Fr. Цитология мочи проведена 47, а ВТА-stat тест выполнялся 58 пациентам с целью диагностики рецидива новообразования мочевого пузыря в качестве лабораторного контроля радикальности лечения. Биопсия выполнялась при выявлении рецидива, неопластических изменений слизистой, флюоресценции в ходе ФДД, а также пациентам, которым выполнялись ТУУЗИ, цитология мочи и ВТА-stat тест с целью оценки достоверности данных методов. Первый контроль осуществлялся через 6 недель после операции, затем через 3 месяца после операции. В дальнейшем, обследование проводилось с учетом факторов риска.

Результаты и обсуждение

Лабораторная диагностика рецидивов РМП

Проведенный анализ результатов цитологии мочи показал, что информативность метода зависит от степени злокачественности: чувствительность повышалась с повышением степени злокачественности от 16,6% до 60%. Специфичность метода составила при высокодифференцированном РМП 57,14% и повышалась при умеренно- и низкодифференцированном раке до 75 и 71,43% соответственно. В то же время данный метод был нечувствителен при наличии доброкачественных новообразований. Общая чувствительность цитологии мочи – 23,81%, специфичность – 67,86% (Таблица.1). Наши исследования позволяют утверждать, что этот метод малочувствителен, что не позволяет рекомендовать его в качестве единственного метода лабораторного контроля радикальности лечения. В то же время специфичность метода обеспечивает возможность диагностировать низкодифференцированные формы рака.

Информативность ВТА-stat теста, напротив, обладала достаточно высокой чувствительностью, причем данные показатели примерно сопоставимы при любой морфологической форме новообразований (Таблица 1). Специфичность же снижалась при доброкачественных новообразованиях до 28,57%. Суммарная чувствительность метода составила 72,14%, а специфичность – 44,83%.

Таким образом, ВТА-stat тест более информативен в диагностике рецидивов, однако малоспецифичен. Полученные данные цитологии мочи и ВТА-stat теста позволяют утверждать о необходимости комбинации этих методов, тем самым способствуя повышению информативности лабораторной диагностики рецидивов РМП.

Ультразвуковая диагностика рецидивов РМП

В ходе диспансерного наблюдения всем пациентам выполнялось УЗИ мочевого пузыря и почек. В данном исследовании оценивалась информативность метода при диспансерном наблюдении в зависимости от локализации и размеров опухоли. Трансабдоминальное УЗИ продемонстрировало высокую специфичность вне зависимости от локализации и размеров опухоли. Анализ чувствительности показал, что она зависит от локализации и размера опухоли (Таблица 2). Наиболее чувствительным ТАУЗИ явилась в диагностике опухолей на боковых стен-

Таблица 1. Информативность лабораторных методов в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря.

Морфологическая форма опухоли	Чувствительность		Специфичность	
	Цитология мочи	ВТА-stat	Цитология мочи	ВТА-stat
G1	16,6	66,67	57,14	54,54
G2	33,33	70	75	42,86
G3	60	77,78	71,43	50
Доброкачественная опухоль	0	75	66,67	28,57
Общее	23,81	72,14	67,86	44,83

Таблица 2. Трансабдоминальное УЗИ в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря.

Локализация рецидива	Чувствительность		Специфичность	
	< 1 см	1 – 3 см	< 1 см	1 – 3 см
Боковые	65,71	77,61	99,78	99,78
Задняя	60	71,43	99,73	99,76
Шейка и треугольник Льега	28,57	33,33	99,78	99,55
Передняя	60,21	69,12	98,14	99,37
Общая	64,57		98,89	

Таблица 3. Трансректальное УЗИ в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря в шейке мочевого пузыря и треугольнике Льега

Размеры рецидивной опухоли	Чувствительность	Специфичность
< 1 см	89,47	80
1 – 3 см	100	100
Общая	90,24	83,33

ках мочевого пузыря размером от 1 до 3 см, - 77,61%, в меньшей степени – 65,71% - при опухолях до 1 см. Наименьшая чувствительность в диагностике рецидива РМП была при локализации опухоли в области шейки и не зависела от размеров рецидива (28,57 и 33,33% соответственно).

Такие показатели чувствительности в ряде случаев были обусловлены дизурией и уменьшением емкости мочевого пузыря, что не позволяло провести детальное исследование мочевого пузыря, и приводило к ложно-отрицательным результатам. Причинами дизурии были - наличие вторичного хронического цистита, а также электротравма. Полученные результаты обосновывают необходимость санации мочевых путей перед выполнением контрольного обследования и назначение медикаментозной коррекции дизурии (альфа-1-адреноблокаторы), а также выполнение трансректального УЗИ для диагностики причин инфравезикальной обструкции.

Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) выполнялось в случае подозрения на рецидив новообразования в области шейки и треугольника Льега, а также при наличии дизурии. Специфичность данного метода составила 80% при новообразованиях до 1 см и 100% при опухолях до

3 см (Таблица 3). В то же время отмечаются различия в чувствительности данного метода. При небольших рецидивных новообразованиях чувствительность данного исследования составила – 89,47%, а при рецидивах до 3 см – 100%.

Трансуретральное УЗИ выполнялось у пациентов в случае диагностики рецидива с целью определения степени инвазии. Чувствительность метода при любых локализациях рецидивной опухоли была высокой (97,5%), что обосновывает целесообразность применения данного метода для определения степени инвазии онкопроцесса и выбора объема оперативного вмешательства.

Эндоскопическая диагностика рецидивов РМП

На завершающем этапе диагностики диспансерного наблюдения всем пациентам выполнялась цистоскопия (выполнено 2112 исследований) с биопсией по показаниям. Чувствительность цистоскопии в белом свете составила 70,72% (Таблица 4). Ложно-отрицательные результаты имели место в 4,7% случаев, и были обусловлены двумя факторами: первый - неверной трактовкой резидуальной опухоли в виде «буллезного отека» слизистой вокруг «кратера»; второй – отсутствием макроскопических изменений слизистой мочевого пузыря, которые бы по-

Таблица 4. Эндоскопические методы диагностики рецидивов рака мочевого пузыря

Метод исследования	Чувствительность	Специфичность
Цистоскопия	70,72	90,9
Фотодинамическая диагностика	97,4	66,67
Микроцистоскопия	85,11	80

зволили заподозрить наличие рецидива у 49 пациентов, и были выявлены только в ходе фотодинамической диагностики и микроцистоскопии. Специфичность цистоскопии составила 90,9%.

У 86 пациентов выполнялась ФДД-цистоскопия. С целью оценки информативности метода проводилась биопсия участков с положительным и отрицательным эффектом флюоресценции. Чувствительность метода составила 97,4%. Лишь у 2-пациентов, при отсутствии флюоресценции, после биопсии был диагностирован РМП. Специфичность метода составила 66,67%. Ложноположительные результаты при ФДД у 6 пациентов имели место в связи с воспалительными изменениями слизистой мочевого пузыря вызванные как операционной травмой, так и внутривезикулярной химиотерапией в первые 3 месяца после операции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что фотодинамический контроль эффективен при отсутствии активного воспаления и малоинформативен в ближайшие сроки (3 месяца) после внутривезикулярной химиотерапии.

При недостоверной цистоскопической картине в диагностике рецидивов новообразований мочевого пузыря у 57 пациентов применялась микроцистоскопия с увеличением в 20, 60 и 150 раз и биопсией «подозрительных» участков. Данный метод позволил детально изучить характер изменений слизистой мочевого пузыря, визуально определить зоны атипичных изменений уротелия, ячеистое строение и микроворсины. Чувствительность микроцистоскопии составила 85,11%, специфичность – 80%. Ложно-положительные результаты имели место у 8 пациентов (14%), ложно-отрицательные – у 2-х пациентов (3,5%). Таким образом, микроцистоскопия может быть рекомендована для ранней диагностики рецидивов РМП, когда имеются неопластические изменения уротелия, которые невозможно определить при стандартной цистоскопии.

Заключение

Полученные результаты позволяют утверждать, что на сегодняшний день нет «идеального» метода диагностики рецидивов РМП и необходимо применение комплексного обследования (Схема 1). Применение комбинации цитологии мочи и ВГА-stat теста повышает информативность лабораторной диагностики. Трансабдоминальное УЗИ позволяет оценить наличие рецидива, его расположение при размерах опухоли более 1 см и оценить состо-

яние мочевого пузыря. Трансректальное УЗИ необходимо для дифференциальной диагностики рецидива РМП в области шейки с другой урологической патологией в случае наличия симптомов нижних мочевых путей. Трансуретральное УЗИ является информативным методом в оценке степени инвазии рецидивного новообразования, что дает возможность провести дифференциальную диагностику при изменениях стенки мочевого пузыря, обусловленных хирургическим вмешательством и внутривезикулярной химиотерапией, преимущественно в первые 3 месяца после операции. Фотодинамическая диагностика обладает высокой чувствительностью и позволяет снизить частоту биопсий в ходе контрольного обследования. Однако, данный метод наименее информативен в первые 3 месяца после операции. На основании полученных данных считаем необходимым выполнять биопсию в случаях наличия рецидива, участков измененной слизистой, после органосохраняющего хирургического лечения при мультифокальном поражении, при низкодифференцированном РМП по результатам морфологии операционного материала. Применение ФДД и ТУУЗИ позволяет избежать биопсии при получении отрицательного результата во всех случаях, кроме случаев рецидивного и низкодифференцированного РМП, а также при мультифокальном поражении мочевого пузыря. Последние три фактора являются наиболее неблагоприятными и требуют более активного наблюдения. ФДД, ТУУЗИ и микроцистоскопия не являются взаимоисключающими методами контроля, а наоборот дополняют алгоритм диспансерного наблюдения, тем самым повышая информативность диагностики. ■

Ситдыкова Марина Эдуардовна – профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет. Зубков Алексей Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Нуриев Ильяс Рустамович – врач-уролог урологического отделения Клиники медицинского университета, Автор, ответственный за переписку - Ситдыкова Марина Эдуардовна, 420012 Республика Татарстан г. Казань ул. Бултерова 49

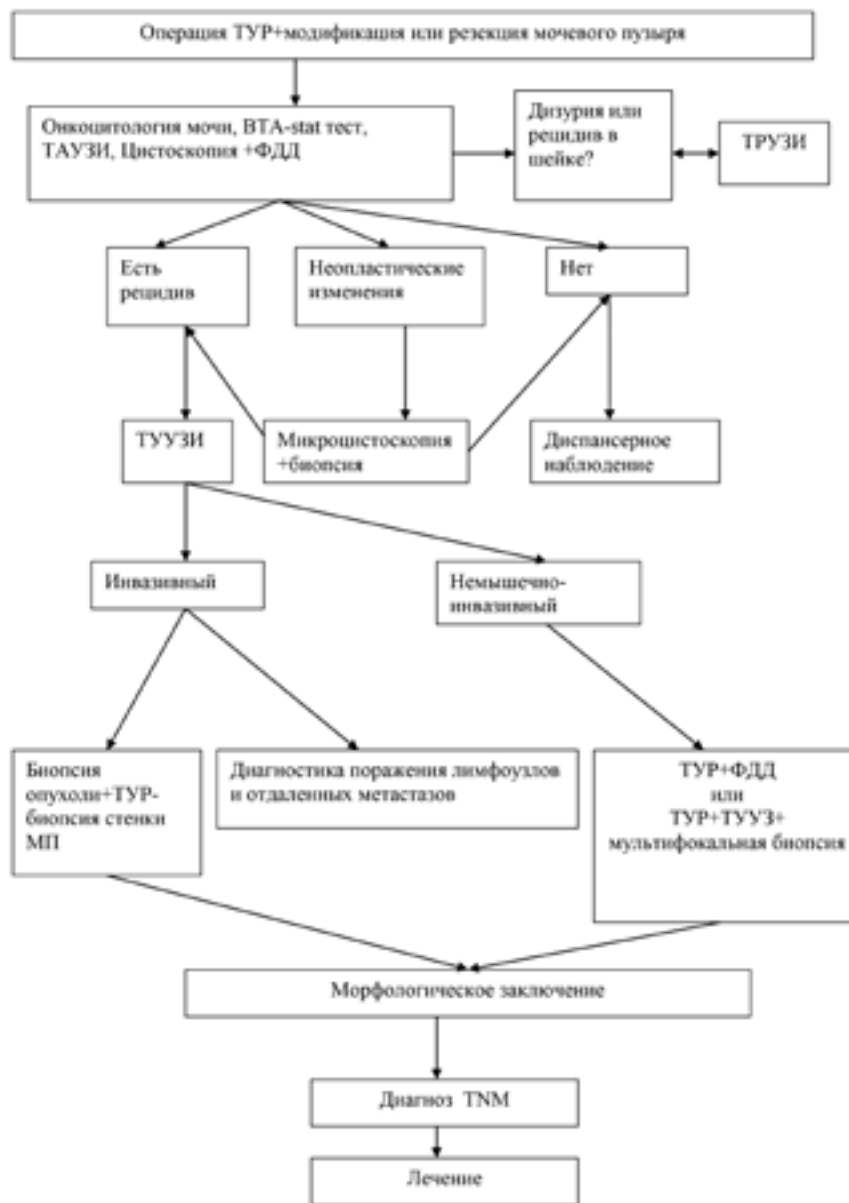


Схема 1. Алгоритм диагностики рецидивов РМП

Литература:

1. Atsu N, Ekici S, Oge O. et al. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. *J.Urol.* 2002; 167: 555-558.
2. Soloway M., Safer M., Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder *J. Urol.* 2002; 67: 1573–1583.
3. Ships L, Augustin H., Zigeuner R. et al. Is a second transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Eur. Urol.* 2000; 37; 111.
4. Malkowicz S. B. Superficial bladder cancer: the role of molecular markers in the treatment of high-risk superficial disease. *Semin. Urol. Oncol.* 1997; 15: 169.
5. Markus A. et al. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder — a must even for experienced urologist *J. Urol.* 2001; 165: 298.
6. Holmang S., Johansson S. et al. Stage Ta T1 bladder cancer: The relationship between findings at first follow up cystoscopy and subsequent recurrence and progression *J. Urol.* 2002; 167: 1634–1637.
7. 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: 523–531.
8. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R. et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence (see comments) *J. Urol.* 1996; 155: 105–110.

9. 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.
10. Stein J. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in a large group of patients *J. Urol.* 1998; 159: 213–237.
11. Allard P., Bernard P., Fradet Y. et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer *Europ. Urol.* 1998; 81: 692-698.
12. Gomez J.F., Madero R., Solsona E., et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with *Bacillus Calmette-Guerin*: The CUETO Scoring Model. *J. Urol.* 2009; 182: 2195–203.