

Ниткалиев К. У.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

K. U. Nitkaliev

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF PHOTODYNAMIC METHODS
IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BLADDER TUMOR MASS**

УДК: 616.99.7

Цель: Изучить роль фотодинамического диагноза в обнаружении опухолевых изменений в слизистой оболочке мочевого пузыря, используя флуоресцентное усиление.

Материалы и методы: Проведено сравнение 46 больных с высокой степенью T1 опухолей мочевого пузыря по эффективности трансуретральной резекции фотодинамической цистоскопией и в ахроматическом свете. 21 больному была проведена фотодинамическая трансуретральная резекция, а 25 – в ахроматическом свете. Все больные имели по крайней мере один фактор риска в виде очаговости, сопутствующего клинически изолированного синдрома, и/или размер опухоли >3 см. После второй трансуретральной резекции мочевого пузыря через 6 недель, частота обнаружения остаточной опухоли была 41% в группе больных с трансуретральной резекцией в ахроматическом свете и 12% в группе с фотодинамической трансуретральной резекцией ($P < 0,001$).

Результаты: Безрецидивное выживание, проанализированное методом Каплана-Майера показало, что в группе с фотодинамической трансуретральной резекцией безрецидивное выживание было значительно дольше, чем у пациентов с трансуретральной резекцией в ахроматическом свете (ранговый тест, $P = 0,025$).

Заключение: Изучение флуоресценции уротелия вызванной 5-ALA в сочетании с макроскопической оценкой при нормальной ахроматической цистоскопии показало значительное улучшение в чувствительности эндоскопического диагноза опухоли уротелия. Улучшенное распознавание рака мочевого пузыря безрецидивное выживание больных.

Objective: To study the role of photodynamic diagnosis in detecting neoplastic changes in bladder mucosa using fluorescent amplification.

Material and Methods: 46 patients with primary high grade T1 bladder tumors were compared based on the effectiveness of TUR with photodynamic cystoscopy and in white light. 21 patients undergone TUR with photodynamics, 25 - in white light. All patients had at least one risk factor in the form of multifocality, concomitant CIS and / or tumor size >3 cm. With second TUR of the bladder in 6 weeks, the frequency of detection of residual tumor was 41% in the group of patients with the TUR in white light and 12 % in the group with photodynamic TUR ($P < 0,001$).

Results: The recurrence-free survival, analyzed using the Kaplan-Meier test showed that in the group with photodynamic TUR the recurrence-free survival was significantly longer than in patients with TUR in white light (log rank test, $P = 0.025$).

Conclusion: The study of fluorescence of urothelium induced by 5-ALA in combination with the macroscopic evaluation during normal white light cystoscopy showed a significant improvement in the sensitivity of endoscopic diagnosis of urotelial neoplasms. Improved detection of the bladder cancer increases the recurrence-free survival of patients.

Среди опухолей мочевого пузыря наибольший интерес вызывают неинвазивные опухоли, инвазия которых проникает не глубже слизистого слоя, в них входят опухоли Ta, Tis (рак in situ) и T1, частота встречаемости составляет 70-85% случаев. Уротелиальный рак в стадии T1, высокой степени риска вызывает наибольший интерес и составляет 10% всех неинвазивных опухолей мочевого пузыря [1]. Несмотря на то, что их часто называют «поверхностными», опухоли pT1, высокого риска имеют все гистопатологические, клинические и биологические характеристики инвазивных опухолей [2, 3].

Для снижения числа рецидивов и уменьшения прогрессии поверхностных опухолей перво-степенную роль играет точная диагностика уровня инвазии опухоли, поскольку при наличии инвазии мышечного слоя (T2 и выше) использование трансуретральной резекции (ТУР) является неэффективным, этим пациентам показано проведение цистэктомии.

Стандартным лечением неинвазивных опухолей мочевого пузыря является ТУР с последующей адьювантной инстилляцией БЦЖ и митомицином С, которая снижает частоту рецидива и прогрессии заболевания [2]. Однако после ТУР у 30% пациентов требуется проведение отсроченной цистэктомии и частота возникновения рецидивов крайне высока (50-90%) [4].

Поскольку органосохраняющие методы лечения неинвазивного рака успешны в половине случаев [5], улучшение техники резекции может существенно снизить необходимость цистэктомии. В то время как цистоскопия в белом свете является стандартным методом визуализации опухолей при ТУР мочевого пузыря, чувствительность и специфичность данного метода не всегда бывают удовлетворительными [6]. С целью улучшения эффективности ТУР мочевого пузыря были предложены фотодинамические методы диагностики, основанные на реакции флуоресценции. Однако данные об эффективности ТУР мочевого

пузыря под контролем фотодинамики при неинвазивных опухолях с высоким риском в литературе недостаточно освещены.

Материал и методы

Нами было проведено клинично-лабораторное обследование и лечение 337 больных с уротелиальными опухолями мочевого пузыря, которые находились на стационарном лечении в НЦ урологии с 2004 по 2009 г.г.

Для изучения чувствительности и специфичности флуоресцентного обнаружения уротелиальных новообразований с помощью внутрипузырного введения 5-АЛК по сравнению с обычной цистоскопией в белом свете после внутрипузырной инстилляцией 5-АЛК, цистоскопия была проведена 104 пациентам с подозрением на первичный или рецидивный рак мочевого пузыря. Раствор 5-АЛК инстиллировали через катетер 14F за 2–3 часа до планируемой цистоскопии. Для внутрипузырной индукции флуоресценции использовали фиолетовый свет криптонового лазера.

Биопсию брали из флуоресцирующих и нефлуоресцирующих участков слизистой мочевого пузыря, при освещении фиолетовым светом. Соответствующие макроскопические образцы были получены при освещении белым светом. Результаты флуоресценции (положительные и отрицательные), макроскопические данные (нормальные, неспецифическое воспаление или папиллярные образования) и местонахождение тщательно документировались для каждой биопсии.

Чувствительность и специфичность были рассчитаны для биопсий, полученных в белом свете, и сравнивались с дополнительными данными флуоресценции. Данные чувствительности и специфичности метода сравнивали с помощью хи-квадратного анализа и точного критерия Фишера, где $p < 0,050$ считается статистически значимым результатом.

У 46 пациентов с первичной опухолью мочевого пузыря высокого риска в стадии T1 была проведена сравнительная характеристика эффективности ТУР под контролем фотодинамики и в белом свете. У 21 пациента была проведена ТУР под контролем фотодинамики, у 25 – в белом свете. Между этими группами не было различий в возрасте, поле, мультифокальности опухоли, сопутствующей карциномы *in situ* или размера опухоли. Всем пациентам была проведена контрольная ТУР основания опухоли под обычной цистоскопией в белом свете через 6 недель после первичной ТУР мочевого пузыря. Среднее значение (диапазон) последующего наблюдения составлял 5,3 (0,6–7,4) лет для группы с ТУР в белом свете и 5,5 (0,9–7,1) лет для группы с ТУР под контролем фотодинамики, соответственно.

Ключевыми показателями для оценки эффективности лечения пациентов были время до гистологического подтверждения рецидива рака

мочевого пузыря (безрецидивная выживаемость) и прогрессии до мышечно-инвазивных форм (выживаемость без прогрессии) и / или наличие CIS. Кривые безрецидивной выживаемости, выживаемости без прогрессии и общей выживаемости были рассчитаны методом Каплана-Мейера и сравнивались логарифмическим тестом (log rank). Опухоли были классифицированы в соответствии с системой TNM рекомендованной Международным союзом по борьбе с раком (UICC) [7], а также градуированы в соответствии с классификацией ВОЗ.

Результаты и их обсуждение

При изучении чувствительности и специфичности флуоресцентного обнаружения уротелиальных новообразований с помощью внутрипузырного введения 5-АЛК по сравнению с обычной цистоскопией в белом свете было изучено 104 пациента и получено в общей сложности 449 биопсий.

У 28 пациентов биопсию взяли из исключительно люминесцирующих участков и у 21 из них были обнаружены опухолевые поражения. В этой группе у 7 пациентов были исключительно ложноположительные результаты.

У 11 пациентов при фотодинамической цистоскопии не было флуоресценции уротелия и все биопсии были отрицательными. У 65 пациентов образцы тканей были получены из флуоресцирующих и нефлуоресцирующих участков слизистой оболочки мочевого пузыря, ни в одном случае не было ложноположительных биопсий, однако в 4 случаях был ложноотрицательный результат. Рассчитанные на каждого пациента, чувствительность процедуры составила 94,2%, а специфичность 80,0%.

В общей сложности 35 случаев уротелиальных новообразований (12 дисплазий, 2 рака *in situ*, и 20 поверхностных и 1 мышечно-инвазивный рак), не были выявлены при цистоскопии в белом свете. Из этих 35 образцов тканей, 14 были взяты из визуально нормального уротелия и 21 из папиллярных опухолей. За исключением дисплазии низкой степени, данные макроскопически нормальные уротелиальные новообразования могут быть обнаружены при интенсивной красной флуоресценции. В 1 случае мышечно-инвазивная опухоль была скрыта под люминесцирующим рубцом. Цифры иллюстрирует эти данные у 21 пациента, у 11 из которых подозрение на рак возникло в связи с неоднократными положительными результатами цитологии мочи. Диагноз был верифицирован при флуоресцентной цистоскопии.

При воспалительных процессах слизистой мочевого пузыря, 15 из 58 флуоресцирующих участков оказались опухолевыми, в то время как при отсутствии флуоресценции, высокодифференцированный поверхностный уротелиальный рак встречался лишь в 1 из 27 случаев. Десять

плоских папиллярных поражений, обнаруженных при первоначальном осмотре мочевого пузыря в белом свете, были оценены как неспецифическое воспаление. Однако они были неоднозначно определены как папиллярные при последующей флуоресцентной цистоскопии.

При выявлении дисплазии и уротелиального рака, общая чувствительность флуоресцентной цистоскопии с использованием 5-АЛК (96,9%) была значительно выше ($p < 0,0001$) по сравнению с цистоскопией в белом свете (72,7%). Специфичность цистоскопии в белом свете (68,5%) и флуоресцентной цистоскопии (66,6%) существенно не отличается. Чувствительность цистоскопии в белом свете при дисплазиях и раке *in situ* составила 41,5%, при флуоресцентной цистоскопии она увеличилась до 95,8%.

Если анализ фокусируется на дисплазиях средней степени и раке *in situ*, увеличение чувствительности остается значительным. При оценке карциномы *in situ* статистически значимая разница не обнаружена из-за недостаточного количества случаев (6). Папиллярные опухоли обнаруживаются при флуоресцентной цистоскопии, после внутрипузырной инстилляцией 5-АЛК, при этом чувствительность составляет 98,9%. По сравнению с обычной цистоскопией в белом свете, данное статистически значимое увеличение составляет 20%. Статистически значимых различий в специфичности методов цистоскопии в белом свете и флуоресцентной цистоскопии отмечено не было.

В нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря или слизистой с неспецифическим воспалением дисплазии и злокачественные новообразования обнаружены при цистоскопии в белом свете с чувствительностью 53,3%. При флуоресцентной цистоскопии в фиолетовом свете чувствительность значительно возросла до 93,3%.

Значительное повышение чувствительности, без изменения специфичности, может быть документально обнаружено при дисплазиях и злокачественных изменениях в нормальном и неспецифически воспаленном уротелии у пациентов, получавших до этого внутрипузырные инстилляцией БЦЖ или химиотерапевтических препаратов. Невозможно установить степень влияния продолжительности внутрипузырной экспозиции 5-АЛК на чувствительность и специфичность. Тем не менее, ложноположительные результаты встречались намного чаще в области треугольника, шейки и передней стенки мочевого пузыря, чем в остальной части, таким образом, специфичность метода в этих участках была значительно ниже по сравнению с задней и боковыми стенками мочевого пузыря. Достоверного увеличения количества биопсий с гистологическими признаками хронического или острого воспаления из

некоторых участков мочевого пузыря, не обнаружено.

У 46 пациентов с первичной опухолью мочевого пузыря высокого риска в стадии T1 была проведена сравнительная характеристика эффективности ТУР под контролем фотодинамики и в белом свете. У 21 пациента была проведена ТУР под контролем фотодинамики, у 25 – в белом свете.

При контрольной ТУР мочевого пузыря через 6 недель, частота обнаружения резидуальной опухоли составляла 41% в группе ТУР в белом свете и 12% в группе ТУР под контролем фотодинамики ($P < 0,001$).

Во время наблюдения в группе ТУР в белом свете было выявлено 11 случаев рецидива опухоли аналогичной стадии и риска, в группе ТУР с фотодинамикой выявлено три случая. Безрецидивная выживаемость через 2 и 5 лет составляла для группы ТУР в белом свете 69% и 52%, для группы ТУР с фотодинамикой 91% и 80%, соответственно. Безрецидивная выживаемость, проанализированная методом Каплана–Мейера, показала что в группе ТУР с фотодинамикой безрецидивная выживаемость значительно больше, чем в группе ТУР в белом свете (логарифмический ранговый критерий, $P = 0,025$).

В обеих группах не было различий в прогрессировании в мышечно-инвазивные формы, так как в группе ТУР в белом свете три (12%), а в группе ТУР с фотодинамикой четыре (19%) пациента имели прогрессию опухоли $\geq T2$ ($P = 0,23$).

По результатам одно- и многомерный регрессионный анализ Кокса CIS, размер опухоли и мультифокальность были статистически значимыми прогностическими факторами для прогрессирования. Срединное значение (диапазон) времени до прогрессии опухоли, являющейся показанием к цистэктомии, составлял 31 (10–36) месяцев в группе ТУР в белом свете, и 36 (8–68) месяцев в группе ТУР с фотодинамикой. Опухольеспецифическая выживаемость после цистэктомии не различалась в группах.

Заключение

Изучение флуоресценции уротелия, индуцированной 5-АЛК в сочетании с макроскопической оценкой при обычной цистоскопии в белом свете показало существенное улучшение чувствительности эндоскопической диагностики уротелиальных новообразований. При подозрительных результатах цитологии мочи, флуоресцентная цистоскопия может быть полезна для выявления точной локализации злокачественного процесса.

Несмотря на относительно небольшое количество пациентов в целом, а особенно тех, у кого обнаружено прогрессирование, мы можем заключить, что ТУР мочевого пузыря под контролем фотодинамики ассоциируется со сниже-

нием частоты рецидивирования опухолей мочевого пузыря высокого риска в стадии T1.

Литература:

1. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002; 167: 1573–83
2. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2002; 163: 1124–9
3. Cheng L, Weaver AL, Neumann RM et al. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. *Cancer* 1999; 86: 1035–43
4. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003; 169: 96–100
5. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004; 172: 70–5
6. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? *Eur Urol* 2004; 45: 539–46
7. Sobin, L. H. and Wittekind, C. H.: Urinary bladder. In: TNM Classification of Malignant Tumours, 5th edition. International Union Against Cancer (UICC). New York: Wiley-Liss, p. 187, 1997

Рецензент: д.м.н., профессор Усупбаев А.Ч.
