

УДК 616.62-006.6-07-036.8

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© 2015 А.А. Зимичев¹, М.С. Климентьева², А.С. Корабельников¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн

Статья поступила в редакцию 20.10.2015

Выполнено определение оптимальных методов диагностики для раннего выявления первичного рака мочевого пузыря (РМП) или его рецидива и их влияние на прогноз заболевания. Проанализированы различные источники литературы, рассматривающие возможности диагностики рака мочевого пузыря, осуществлён обзор исследовательских статей и работ по проблеме данного заболевания, рассмотрены некоторые аспекты прогнозирования рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, методы диагностики, онкомаркер, прогноз заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время диагностика рака мочевого пузыря (РМП) является комплексной. При этом задача диагностики состоит не только в установлении факта наличия новообразования, но и в оценке местной распространенности процесса и отдаленных метастазов (стадирование процесса). Диагностика рака мочевого пузыря основывается на клинических данных, инструментальном, морфологическом исследованиях и результатах лучевых методов диагностики. Для удовлетворительного прогноза лечения рака мочевого пузыря и выбора оптимальной тактики лечения необходимо четко определить стадию опухоли: глубину ее прорастания, наличие регионарных и отдаленных метастазов, распространенность и локализацию опухоли, ее соотношение с устьями мочеточников [5].

Цель исследования: определение оптимальных методов диагностики для раннего выявления первичного рака мочевого пузыря или его рецидива и их влияние на прогноз заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы различные отечественные и иностранные источники литературы, касающиеся возможностей диагностики рака мочевого пузыря, выполнен обзор исследовательских статей и работ по проблеме данного заболевания, рассмотрены некоторые аспекты прогнозирования рака мочевого пузыря.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частым симптомом опухолей мочевого пузыря является тотальная интермитти-

Зимичев Александр Анатольевич, доцент кафедры урологии СамГМУ, кандидат медицинских наук. E-mail: zimichew@mail.ru

Климентьева Марина Сергеевна, врач-уролог урологического отделения СОКГВВ. E-mail: m.s.klim@mail.ru

Корабельников Александр Сергеевич, ассистент кафедры урологии СамГМУ. E-mail: nihilius2009@rambler.ru

рующая гематурия. Безболевая макрогематурия встречается у 85% больных РМП. С другой стороны, только у трети пациентов в возрасте более 50 лет и у 12-20% пациентов во всех возрастных группах после выявления макрогематурии диагностируется РМП [23]. Изучив данные 404 пациентов с гематурией, Rizk El-Galley с соавт. [25] выяснили, что значимыми предикторами опухолей мочевого пузыря у таких субъектов являются возраст и количество эритроцитов в одном поле зрения (макро- и микрогематурия).

Помимо гематурии, в клинической картине могут отмечаться симптомы нижних мочевых путей (СНМП), наиболее часто – учащенное мочеиспускание, императивные позывы и болезненное мочеиспускание. Прогрессирование опухолевого роста приводит к развитию болевого синдрома, обструкции мочеточников, отека нижних конечностей, редко встречаются пальпируемые образования нижних отделов живота.

Ультразвуковое исследование является обязательным обследованием при наличии гематурии и выявлении опухолей мочевого пузыря, так как оно безопасно для пациента. Новообразования мочевого пузыря <0,5см, а также опухоли, локализованные в шейке или верхушке органа, сложны для распознавания. С другой стороны, диагностическая точность метода может достигать 95% при опухоли >0,5см, находящейся на задней или боковой стенке. Ультразвуковое сканирование широко применяется для диагностики опухолей мочевого пузыря и определения инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря, которая является очень важным прогностическим фактором [3]. Точность УЗИ составляет 82% при опухолях более 5 мм. УЗИ является эффективным и дешевым методом стадирования опухолей мочевого пузыря. Эффект Доплера может быть использован при дифференцировании опухоли от камня или сгустка.

Фотодинамическое исследование, как метод определения внутриэпителиального поражения,

важен для определения наличия или отсутствия предраковых или раковых повреждений слизистой, которые кардинальным образом меняют подход к лечению и прогнозу предстоящей жизни. Его суть состоит в инстилляции в мочевой пузырь флуоресцирующего препарата, такого как 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA) или эфира гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Принцип метода состоит в накоплении вводимого флуоресцента опухолевыми клетками и последующем изменении длины волны поглощаемого флуоресцентом света [17]. Установлено, что цистоскопия, проводимая с фотодинамическим исследованием, повышает вероятность выявления РМП на 20%, в том числе CIS – на 23%. Однако специфичность фотодинамического исследования ограничена возможными ложноположительными результатами, отмечающимися при воспалительных поражениях стенки мочевого пузыря, последствиях ТУР и интравезикального лечения РМП [22]. Ретроспективные исследования показали отсутствие статистически значимых различий при использовании 5-ALA и HLA [14].

Цистоскопия в настоящее время остается основным методом диагностики опухолей мочевого пузыря [1, 7, 15]. В цистоскопической картине важными считаются размеры новообразований и их множественность. Противоречивы данные исследователей, определявших степень риска опухолевой прогрессии и рецидивирования рака мочевого пузыря в зависимости от размеров новообразования, однако большинство из них придерживаются мнения, что большие с опухолями более 5 см в диаметре имеют неблагоприятный прогноз и более короткий «светлый», безрецидивный промежуток [27]. Многие авторы [11] согласны, что мультицентричное поражение мочевого пузыря опухолью связано с высоким риском рецидивирования и опухолевой прогрессии. Впервые это доказали O. Dalesio и соавт. [19], применив для оценки результатов наблюдений модель линейной регрессии Кокса, а впоследствии их данные были подтверждены и другими специалистами.

Узкополосное изображение (*narrow band imaging* (NBI)) – новый метод, состоящий в спектральной визуализации сосудистых структур слизистой оболочки мочевого пузыря за счет воспроизведения изображения в узком диапазоне световых волн. Последние поглощаются гемоглобином, за счет чего достигается высокое разрешение при визуализации сосудов микроциркуляторного русла [13].

Экскреторная урография и радиоизотопные методы необходимы для обследования верхних мочевых путей, так как обструкция мочеточников обычно является признаком инвазии рака в мышечный слой мочевого пузыря [4, 15]. Однако в литературе имеются лишь единичные и неоднозначные сообщения о прогностическом значении

этого показателя [4, 20]. В исследовании только 60% новообразований мочевого пузыря были обнаружены с помощью экскреторной урографии.

Компьютерная томография (КТ) является важным неинвазивным методом обследования больных раком мочевого пузыря на предмет вовлечения в опухолевый процесс тазовых и парааортальных лимфоузлов, возможных метастазах в печень и надпочечники [15]. При сравнении информативности для подтверждения предполагаемого диагноза КТ и УЗИ – при КТ подтверждение диагноза получено в 96,7% случаев, а при эхографии только в 86,6% [8]. Выявление метастатического поражения регионарных лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором [6]. КТ-визуализация обладает высокой чувствительностью при опухолях мочевого пузыря, достигающей 79-89,7% при специфичности 91-94,7%.

Сканирование ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) позволяет уточнить стадию заболевания и оценить состояние стенки мочевого пузыря, паравезикального пространства, окружающих органов и систем. Точность визуализации составляет 86% [2, 15, 26]. МРТ является самым точным в визуализации метастазов рака мочевого пузыря в скелет. Имеются сообщения о точности МРТ в стадировании рака мочевого пузыря, которая колеблется от 60 до 85%, а при локализованном процессе от 73 до 96%.

Одной из многообещающих методик диагностики и стадирования рака мочевого пузыря является позитронно-эмиссионная томография, которая дает представление о биологических свойствах опухоли, а не о морфологических характеристиках. ПЭТ позволяет без какой-либо инвазии изучить физиологические и биохимические процессы *in vivo*. В настоящее время ПЭТ нацелена на различные биологические особенности опухоли, включая метаболизм глюкозы, клеточную пролиферацию, тканевой кровотока и гипоксию. В данный момент ПЭТ используется в основном для диагностики метастатического РМП.

Микроскопическое исследование клеток уротелия в моче может быть использовано с целью диагностики РМП, в особенности на ранних этапах диагностики. Метод характеризуется высокой чувствительностью при CIS (из-за ослабления механизмов межклеточной адгезии) и низкодифференцированных опухолях. Однако в отношении высокодифференцированных опухолей чувствительность снижается до 30%, тем самым в среднем она составляет 50%.

Гистологическое исследование биопсийного материала, полученного в том числе и при трансуретральной резекции (ТУР), является важным этапом в диагностике РМП. Оно позволяет установить не только морфологический тип опухоли, но и определить степень прогрессии, а также инвазивность процесса, что имеет большое

значение для тактики дальнейшего лечения и прогноза. Наличие либо отсутствие мышечной ткани в биоптате, полученном при ТУР, в данном случае отражает качество резекции.

Выявление и анализ молекулярно-биологическими методами специфических онкомаркеров позволяет уточнить диагноз, скорректировать метод лечения, сделать прогноз о дальнейшем развитии болезни. В настоящее время для ранней диагностики рака мочевого пузыря есть метод определения в моче специфического антигена ВТА. Существуют полуколичественный (ВТА Stat) и количественный (ферментоиммунологический, ВТА Trak) способы обнаружения этого фактора при помощи иммунохроматографии моноклональных антител и ферментоиммунологического анализа. Чувствительность ВТА-Stat составляет 50-60% как при поверхностных, так и при инвазивных опухолях, при специфичности 72%. Другим биомаркером рака уротелия является белок ядерного матрикса Nuclear Matrix Protein (NMP22), который определяется методом ИФА и имеет специфичность 92%, а чувствительность более высокую при инвазивных опухолях (90%), чем при поверхностных (CIS – 70%). Чувствительность и специфичность определения NMP22 в связи с РМП составляют 81,3% и 92% соответственно, при этом чувствительность цитологического исследования мочи в данном случае составила 44%. Ложноположительные результаты возможны при наличии воспалительного процесса. На основании анализа работ Arora et al. [10], полагают, что NMP22 может использоваться в качестве скринингового метода в отношении РМП. Сурвивин – один из наиболее изученных ингибиторов апоптоза, в настоящее время рассматривается как возможная мишень для таргетной терапии онкологических заболеваний, также имеет определенное диагностическое значение при РМП. РМП T1G3 без инвазии в мышечный слой показали наличие сурвивина в 50% опухолей (гистологически), и в 92% циркулирующих раковых клеток. Akhidova et al. [9] в своих исследованиях утверждают о важной роли определения сурвивина в моче в качестве возможного предиктора рецидива РМП. Гиалуронглюкозаминидаза-1 (HYAL-1) представляет собой промоутер опухолевого роста, инвазии и ангиогенеза. Несколько недавних исследований позволяют обсуждать значение определения HYAL-1 в моче как маркера-предиктора развития инвазии в мышечный слой и рецидива процесса. Eissa et al [24] при сравнении уровня HYAL-1 РНК в моче обнаружили статистически значимые различия между группами больных с установленным РМП, группой с доброкачественными образованиями мочевого пузыря и контрольной группой здоровых волонтеров [24].

Casadio et al [16] подтвердили, что обнаружение теломеразной активности в моче может

являться показателем присутствия в ней опухолевых клеток с высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящий момент наименее изученными являются значения таких соединений, как основной фактор роста фибробластов (bFGF), NMP52, DD23, которые также могут выступать в роли маркеров РМП, но работы, посвященные этому, единичны и не обладают достаточной доказательной базой.

Стоит отдельно остановиться на вопросах диагностики рецидива РМП. Известно, что регулярное выполнение цистоскопии статистически значимо влияет на выживаемость при рецидивах. В некоторых исследованиях содержатся данные о экономически оправданной возможности комбинирования рутинной цистоскопии с исследованием опухолевых маркеров в моче и цитологическим исследованием. Однако, с одной стороны, на данный момент ни один метод исследования не может адекватно заменить цистоскопию. С другой, – в мировой литературе недостаточно работ, в которых бы обсуждалось безопасное снижение частоты выполнения цистоскопий, что заставляет обсуждать обоснованность длительности периода наблюдения больных, в течение которого будут производиться данные цистоскопии (EAU, 2011). Группа исследователей EORTC-GU разработала балльную систему оценки риска рецидива и прогрессии РМП, включающую количество опухолей, размер, количество рецидивов анамнестически, стадию, наличие сопутствующих CIS, дифференцировку опухоли по классификации ВОЗ 1973 года (табл. 1, 2).

Обычно повторная ТУР проводится в течение 6 недель после первичной [21]. В остальных случаях контрольная цистоскопия проводится через 3 месяца после хирургического лечения.

При положительном результате цитологического исследования и отсутствии видимой опухоли: выполнение биопсии со случайными точками вкола или биопсии под контролем фотодинамического исследования, поиск экстравезикальных образований (КТ-урография, биопсия простаты) (EAU, 2011).

Известно, что течение процесса РМП в первую очередь зависит от наличия инвазии в мышечный слой и от степени дифференцировки опухоли. Высокодифференцированные опухоли с низким риском прогрессии обладают низким злокачественным потенциалом, хотя так же, как иные, рецидивируют. Также известно, что мышечно-инвазивный РМП, являющийся результатом ранее диагностированного неинвазивного РМП, характеризуется худшим прогнозом, нежели мышечно-инвазивный РМП, диагностированный первично.

На данный момент системный онкомаркер РМП, который можно было бы выявлять в сыворотке крови, неизвестен. Рамановская спектроскопия (вид спектроскопии, в основе которой

Таблица 1. Шкала прогрессирования и рецидива РМП EORTC

Фактор	Рецидив	Прогрессирование
Количество опухолей		
Одна	0	0
2-7	3	3
8 и более	6	3
Диаметр опухоли		
Менее 3 см	0	0
Более 3 см	3	3
Частота рецидивов в анамнезе		
Первичный	0	0
Менее 1 в год	2	2
Более 1 в год	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
Cis		
Есть	0	0
Нет	1	6
Степень дифференцировки (ВОЗ 1973)		
1	0	0
2	1	0
3	2	5

Таблица 2. Интерпретация шкалы EORTC

Сумма баллов по рецидиву	Вероятность рецидива 1 год	Вероятность рецидива 5 лет	Группа риска
0	15%	31%	Низкая
1-4	24%	46%	Промежуточная
5-9	38%	62%	
10-17	61%	87%	Высокая
Сумма баллов по прогрессии	Вероятность прогрессирования 1 год	Вероятность прогрессирования 5 лет	Группа риска
0	0.2%	0.8%	Низкая
2-6	1%	6%	Промежуточная
7-13	5%	17%	Высокая
14-23	17%	45%	

лежит способность исследуемых систем (молекул) в неупругих (рамановского или комбинационно-го) рассеяния монохроматического света) может быть использована в качестве альтернативы гистологическому исследованию и характеризуется высокими чувствительностью (91%, и 100% для низкодифференцированных опухолей) и специфичностью (91%) [17]. Данный метод в настоящее время остается экспериментальным.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) по физическому принципу действия аналогична ультразвуковому исследованию с той лишь разницей, что в ОКТ для зондирования биоткани используется оптическое излучение ближнего инфракрасного диапазона (~1 мкм), а не акустические волны. Метод позволяет с высоким

разрешением визуализировать все слои стенки мочевого пузыря. Для ОКТ была показана высокая чувствительность (100%) в отношении непосредственно самого выявления опухолевого узла и оценки глубины инвазии. Однако специфичность ОКТ мала – 65%, по причине случаев невозможности осмотра всего мочевого пузыря, и исследователи считают, что этот метод должен использоваться только в комбинации с другими.

Эндоскопическая микроскопия является инновационным экспериментальным диагностическим методом, который позволяет получить структурное изображение уротелия в ходе проведения цистоскопии. В настоящее время движения пациента в ходе исследования вызывают появления значимых артефактов изображения,

что является ограничивающим моментом для использования данного метода. Трансмиссионная электронная микроскопия также может в будущем стать одним из вспомогательных методов диагностики РМП.

Заключение. Золотым стандартом диагностики РМП все еще остается цистоскопия, и остальные методы визуализации только дополняют ее для уточнения диагноза. Использование исследования опухолевых маркеров в моче в будущем может позволить сократить число рутинных цистоскопий в периоде наблюдения после лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зимичев А.А., Пряничникова М.Б., Маклаков В.Н. Комплексный подход к прогнозированию отдаленных результатов лечения рака мочевого пузыря // Урология. 2010. № 3. С.47-49.
2. Зимичев А.А., Пряничникова М.Б., Маклаков В.Н. Возможности определения исхода рака мочевого пузыря // Урология. 2009. № 3. С. 52-53.
3. Зубков А.Ю., Ситдыков Э.Н. Профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря // Обнинская конференция по онкоурологии (1998 г.) : материалы докладов. Обнинск, 1998. 28 с.
4. Карякин О.Б. Комбинированное лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря // Урология и нефрология. 1996. № 5. С. 17-19.
5. Лопаткин Н.А. Лечение опухолей мочевого пузыря // Обнинская конференция по онкоурологии (1998 г.) : материалы докладов. Обнинск, 1998. 56-57 с.
6. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря // Урология и нефрология. 1998. № 3. С. 25-28.
7. Переслегин И.А. Лучевая терапия злокачественных опухолей мочевого пузыря. М.: Медицина, 1969. 216 с.
8. Тонева Ю.Н., Узунов А.С., Кючуков Т.Б., Нешева Д.А. Рак мочевого пузыря // Белг. Мед. 1995., № 3. С. 30-31.
9. Akhidova E.V. et al. Antibodies to synthetic peptides for the detection of survivin in tumor tissues // Bioorg Khim. 2010. Mar-Apr; 36 (2):178-86.
10. Arora V.K. et al. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma // Diagn Cytopathol. 2010. Nov; 38 (11):788-90. doi: 10.1002 / dc.21286.
11. Belton Austin L. et al. Cancer of bladder // Amer. J. Roentgenol. 1997. 168, № 2. С. 511-512.
12. Britton J.P., Dowell A.C., Whelan P., Harris C.M. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding // J. Urol. 1992. Sep; 148(3):788-90.
13. Bryan R.T., Billingham L.J., Wallace D.M. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder // BJU Int. 2008. Mar; 101(6):702-5; discussion 705-6. Epub 2007 Nov 13.
14. Burger M., Stief C.G., Zaak D., Stenzl A., Wieland W.F., Jocham D., Otto W., Denzinger S. Hexaminolevulinic acid is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. Urology. 2009
15. Carter M.F., Daiton D.P., Garnett J.E. Bladder cancer in men // J. Urol. – 1994, Dec. – Vol. 152. P. 231-232.
16. Casadio V., Bravaccini S., Gunelli R., Nanni O., Zoli W., Amadori D., Calistri D., Silvestrini R. Accuracy of urine telomerase activity to detect bladder cancer in symptomatic patients// Int J Biol Markers. 2009. Oct-Dec; 24(4):253-7.
17. Cauberg E.C., de Bruin D.M., Faber D.J., van Leeuwen T.G., de la Rosette J.J., de Reijke T.M. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications // Eur Urol. 2009 Aug;56(2):287-96. doi: 10.1016 / j.eururo.2009.02.033.
18. Choi H.S., Lee S.I., Kim D.J., Jeong T.Y. Usefulness of the NMP22 Bladder Chek Test for Screening and Follow-up of Bladder Cancer// Korean J. Urol. 2010. Feb; 51(2):88-93. doi: 10.4111 / kju.2010.51.2.88.
19. Dalesio O., Schulman C.C., Sylvester R. et al. Prognostic factors in superficial bladder tumors: a study of the EORTC: Genito – Urinary Tract Cancer Cooperative Group // J. Urol. 1983. Vol. 129. P. 730-733.
20. De-Castro F., Sanchez P. L., Aguera L. G. et al. Infiltrating carcinoma of the bladder: preliminary results of multidisciplinary // Actas Urol. Esp. 1992. Vol. 16, № 2. P. 127-132.
21. Divrik R.T., Yildirim U., Zorlu F., Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial // J. Urol. 2006. May; 175(5):1641-4.
22. Draga R.O., Grimbergen M.C., Vijverberg P.L., van Swol C.F., Jonges T.G., Kummer J.A., Ruud Bosch J.L. In vivo bladder cancer diagnosis by high-volume Raman spectroscopy // An. Chem. 2010 Jul 15; 82(14):5993-9. doi:10.1021 / ac100448p.
23. Edwards T.J., Dickinson A.J., Natale S., Gosling J., McGrath J.S. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic // BJU Int. 2006. Feb; 97(2):301-5; discussion 305.
24. Eissa S., Swellam M., Shehata H., El-Khouly I.M., El-Zayat T., El-Ahmady O. Expression of HYAL1 and survivin RNA as diagnostic molecular markers for bladder cancer // J. Urol. 2010. Feb; 183(2):493-8. doi: 10.1016 / j.juro.2009.10.024.
25. El-Galley R., Abo-Kamil R., Burns J.R., Phillips J., Kolettis P.N. Practical use of investigations in patients with hematuria // J Endourol. 2008. Jan; 22(1):51-6. doi: 10.1089 / end.2006.0331.
26. Fernandez F.J., Martin J.L., Moreno-Torres C., Fernandez M. Actual questions in bladder cancer // Abstr. 10th European Congress of Radiology. ECR '97. Vienna,

Austria, 1997. C. 8-70.
27. *Gospodarowicz M.K.* Organ-Saving Treatment of

Invasive Bladder Cancer // *Semin. Surg. Oncol.* 1994.
Vol. 10, № 1. P. 51-59.

**POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER
AND ITS IMPACT ON THE PROGNOSIS OF THE DISEASE**

© 2015 A.A. Zimichev¹, M.S. Klymentyeva², A.S. Korabelnikov¹

¹Samara State Medical University

²Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans

The article deals with the optimal methods of diagnosis for early detection of primary bladder cancer (BC) or its recurrence and their influence on the prognosis of the disease. The authors analyzed various literature resources, made a review of articles and research papers on the problem of the disease. Some aspects of the prediction of bladder cancer are presented in the article.

Keywords: bladder cancer, methods of diagnosis, tumor marker, disease prognosis.

*Alexandr Zimichev, Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Urology. E-mail: zimichew@mail.ru
Marina Klementeva, Urologist of Urology Department,
Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans.
E-mail: m.s.klim@mail.ru
Alexandr Korabelnikov, Associate Professor of Urology.
E-mail: nihilius2009@rambler.ru*