

Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клиничко-морфологические параллели

Л.О. Севергина, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко, Д.В. Еникеев,
Д.А. Кисляков, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Д.О. Королев

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Любовь Олеговна Севергина losevergina@gmail.com

Цель исследования – совершенствовать морфологическую диагностику в целях более точного прогнозирования послеоперационного течения заболевания и оптимизации лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 пациента (28 мужчин) в возрасте 25–71 года, перенесших лазерную резекцию опухоли мочевого пузыря единым блоком. В 9 случаях имели место множественные (2 и более) опухоли мочевого пузыря. Крупные новообразования (2 см и более по одному из параметров размера) были удалены у 6 больных.

Результаты. Большинство ($n = 22$) удаленных опухолей гистологически было представлено папиллярным уротелиальным раком с низкой степенью злокачественности (G_1) и уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP); в 6 биоптатах верифицирована степень G_2 , в 1 – G_3 . Поскольку у 3 больных имела место инвазия опухоли в детрузор, т. е. инвазивная форма рака мочевого пузыря (T_2), они были исключены из дальнейшего исследования.

Обсуждение. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком на сегодняшний день представляет собой наиболее оптимальную технику оперативного лечения больных и позволяет получить репрезентативный биопсийный материал. Для адекватной и максимально полной морфологической оценки удаленных опухолей мы рекомендуем: расширить зону резекции и увеличить отступ от основания опухоли до 1 см, что позволит отсесть циркулярный (горизонтальный) край резекции; дополнительно брать рандомную щипковую биопсию из кратера основания удаленной опухоли (вертикальный хирургический край резекции). В нашем исследовании у 3 пациентов морфологически был выявлен положительный циркулярный край, в 1 наблюдении в нем обнаружены фокусы перинеуральной и периваскулярной инвазии. В целях более точного прогнозирования течения опухолевого процесса нами предложена субклассификация стадии T1 в зависимости от глубины инвазии опухоли в подслизистый слой, критерием которой является вовлеченность собственной мышечной пластинки.

Заключение. Морфологическая оценка состояния циркулярного края резекции позволит скорректировать тактику послеоперационного ведения пациентов. Использование дополнительной субклассификации опухолей стадии T1 (T1a и T1b) рекомендуется для прогнозирования характера послеоперационного течения заболевания и развития его рецидива.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, папиллярный уротелиальный рак, лазерная резекция опухоли единым блоком, субклассификация рака мочевого пузыря

Для цитирования: Севергина Л.О., Сорокин Н.И., Дымов А.М. и др. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клиничко-морфологические параллели. Онкоурология 2018;14(3):78–84.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-78-84

Laser en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: clinical and morphological specificities

L.O. Severgina, N.I. Sorokin, A.M. Dymov, D.G. Tsarichenko, D.V. Enikeev, D.A. Kislyakov, L.M. Rapoport, I.A. Korovin, D.O. Korolev
Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Objectives to enhance the morphological diagnostic complex in order to predict postoperative outcomes in a more accurate way and to optimize patients with non-muscular invasive bladder cancer treatment.

Materials and methods. The study included 34 patients from 25 to 71 years old underwent laser en-block resection, the most of them were males – 28. In 9 cases multiple carcinomas (2 or more) were found. Huge tumors (2 cm or more in one dimension) were resected in 6 patients.

Results. The major part of tumors removed ($n = 22$) histologically appeared to be papillary urothelial carcinomas with low grade of malignancy and PUNLMP; in 6 cases G_2 was verified, one tumor with high malignancy potentiation – G_3 . In 3 patients intramuscular invasion was found (invasive carcinoma T2) excluding them from the study.

Discussion. Laser en-block resection of non-muscle-invasive bladder cancer appears to be the most optimal approach in operative treatment that provides representative histological material. For correct morphological estimate we recommend either to expand the resection zone to 1 cm which allows to remove circular resection margin or to take extra pinch biopsy from tumor crater (vertical margin). In 3 patients from our study positive

circular margin was revealed histologically whereas foci of perineural and perivascular invasion were found in one case. A new subgrading of stage T1 depending on intramuscular invasion depth was suggested whereas the main criteria is the muscularis mucosae involvement.

Conclusion. *Morphological estimate of circular resection margin provides an ability to predict postoperative outcomes and correct the treatment in one or another way. Subgrading for T1-stage tumors is recommended for following correct postoperative prognosis and possibility of tumor recurrence.*

Key words: *non-muscular invasive bladder cancer, papillary urothelial carcinoma, laser en-bloc resection, substaging of bladder cancer*

For citation: *Severgina L.O., Sorokin N.I., Dymov A.M. et al. Laser en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: clinical and morphological specificities. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):78–84.*

Введение

В настоящее время рак мочевого пузыря занимает 2-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований органов мочеполовой системы. При этом у 75 % всех впервые выявленных карцином отсутствует инвазия в мышечный слой стенки пузыря [1], таким образом их «деликатное», но одновременно радикальное удаление с последующей внутрипузырной инстилляцией химиопрепарата можно считать идеальным способом лечения пациента. Хирургическое лечение при этом преследует 2 цели — удаление всех видимых новообразований мочевого пузыря и точное стадирование опухолевого процесса на основании морфологического изучения полученного материала.

Современные рекомендации по оперативному лечению неинвазивного рака мочевого пузыря включают как возможность послойного удаления опухоли посредством стандартной трансуретральной резекции (с-ТУР), так и лазерную резекцию опухоли единым блоком (L-ERBT), которая представляет собой наиболее перспективную и прогрессивную методику на сегодняшний день. С одной стороны, этот тип операций является наиболее щадящим для пациента, поскольку изначально исключает многократное «травмирование» опухоли в процессе с-ТУР посредством ее фрагментации и последующее флотирование комплексов опухолевых клеток в полости мочевого пузыря. В литературе неоднократно обсуждался вопрос о возможности их последующей имплантации в слизистую оболочку и развития рецидива карциномы [2]. С другой стороны, в отличие от с-ТУР, полученный после проведения L-ERBT материал всегда представляет собой неразделенные между собой опухоль и достаточно крупный фрагмент подлежащей стенки пузыря с подслизистым и мышечным слоями — комплекс опухоль — основание. Кроме того, L-ERBT имеет существенные клинические преимущества перед с-ТУР — полное отсутствие обтураторного рефлекса и связанных с ним случайных перфораций и кровотечений [3].

Обязательное условие для точного морфологического стадирования по параметру T — получение в биоптате элементов детрузора (мышечного слоя), так

как именно этот критерий позволяет исключить мышечно-инвазивный рак (стадии T2 и выше). Таким образом, наличие пучков клеток мышечного слоя в основании опухоли является критерием качественно выполненной резекции и обязательно фиксируется в морфологическом заключении. Отсутствие элементов детрузора часто наблюдается во фрагментах опухоли, удаленной посредством с-ТУР, — по данным различных авторов и нашему опыту составляет до 30–50 % случаев. Это оставляет открытым вопрос о глубине инвазии и оказывает непосредственное влияние на результаты лечения, поскольку считается показателем нерадикально выполненной резекции опухоли и является показанием к проведению повторной операции. Что же касается L-ERBT, то многими исследованиями отмечено высокое качество биопсийного материала, полученного в ходе оперативного вмешательства, а наличие элементов детрузора в основании опухоли достигает 97–100 % [4].

Для определения степени злокачественности (параметр G) важным условием считается максимальное сохранение целостности опухоли и ее папиллярных структур. Получаемая при L-ERBT нативная структура опухоли с неизменной вертикальной архитектурой позволяет более точно проводить ее морфологическое типирование, в отличие от биопсийного материала после с-ТУР, когда патоморфолог получает разрозненные и неориентированные фрагменты опухолевой ткани. Таким образом, только наличие единого комплекса опухоль — основание дает возможность в рамках гистологического исследования максимально достоверно оценивать необходимые параметры.

Цель исследования — изучение особенностей морфологической оценки опухолей мочевого пузыря, удаленных по технике L-ERBT.

Материалы и методы

В проспективное исследование (с последующим активным наблюдением) были включены 34 пациента, находившихся на лечении в Клинике урологии им. М.Р. Фронштейна, с диагностированным по данным цистоскопии и лучевых методов исследования мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (стадий Та

и T1). Критерием включения являлся первично диагностированный рак мочевого пузыря стадии Ta–T1 с размером опухолевого узла до 3 см. Число опухолей у пациентов варьировалось от 1 до 6. Критерием исключения было также выявление мышечно-инвазивного рака при морфологическом исследовании и другие (неуротелиального гистогенеза) формы рака мочевого пузыря. При проведении L-ERBT использовался внедренный в клиническую практику в 2017 г. в России двухволновый лазерный аппарат FiberLase U1 (Уролаз) российской компании НТО «ИРЭ-Полус» на основе тулий- (1,94 мкм) и эрбий- (1,56 мкм) волоконных лазеров с выходной мощностью 120 Вт для длины волны 1,94 мкм и 15 Вт для длины волны 1,56 мкм. Применялись следующие режимы работы: длина волны 1,94 мкм, энергия излучения 1 Дж, частота – 10 Гц. Полученные интраоперационные биоптаты (удаленную опухоль с основанием) отправляли на гистологическое исследование в централизованное патологоанатомическое отделение.

Согласно существующим рекомендациям (Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 и 2004 гг.) по морфологической оценке интраоперационных биопсий в удаленных новообразованиях определяли такие параметры, как структура, степень злокачественности (дифференцировки) опухоли, наличие элементов детрузора, инвазия за базальную мембрану в подлежащие подслизистый и мышечный слои стенки пузыря в основании опухоли, наличие фокусов периваскулярной и периневральной, венозной и лимфоваскулярной инвазии.

Помимо перечисленных стандартных морфологических характеристик мы также отдельно выделяли и оценивали края резекции опухоли (горизонтальный и вертикальный). С учетом классических положений онкоморфологии, при которых при резекции небольших опухолевых образований с при- и подлежащими тканями необходимо оценивать такой параметр, как их удаление в пределах здоровых тканей, при проведении L-ERBT мы рекомендуем отступать не менее 10 мм от основания опухоли. Это необходимо для последующей корректной морфологической оценки взятого отдельно циркулярного (горизонтального) хирургического края. Непосредственно после проведенного вмешательства его отсекали от основания опухоли до фиксации ее в формалине (на нативном материале), что позволяет избежать излишней сухости, ригидности и потери эластичности тканей; основание опухоли при этом растягивали на марле. Однако в тех случаях, когда опухоль формирует невысокие и сглаженные сосочковые структуры или имеет стелящийся рост, так называемый мох, риск получения ложноположительного результата в циркулярном крае резекции достаточно велик. В этих случаях мы использовали особую

методику: удаленный фрагмент стенки пузыря с опухолью (непосредственно после извлечения) с помощью игл растягивали на специально подготовленной основе из пенопласта и уже в таком виде фиксировали в формалине (методика фиксации «пенопласт») (рис. 1); проведенное таким образом отсечение циркулярного края представляется наиболее оптимальным.

Особенности данной методики заключаются в возможности растянуть основание опухоли с прилегающим фрагментом стенки пузыря и придать макропрепарату вид, аналогичный с интраоперационной картиной, при которой стенка растягивается подобным образом за счет наполнения мочевого пузыря. К преимуществам разработанного метода фиксации относится возможность оценки горизонтального хирургического края как по часам условного циферблата, так и по корректным отсечениям всего периметра основания опухоли. Кроме того, такая жесткая фиксация материала позволяет при необходимости нанести специальную краску именно на наружную сторону края основания опухоли – при последующем морфологическом исследовании это позволяет с легкостью идентифицировать внешнюю сторону циркулярного края и избежать ложноположительного заключения.

В конце операции из кратера резекции выполняли щипковую рандомную биопсию мышечного слоя стенки пузыря, таким образом брали вертикальный хирургический край резекции. Для правильной ориентации материала и проведения продольного среза через срединную часть всего удаленного фрагмента основание



Рис. 1. Макропрепарат: удаленная опухоль со стеющимся характером роста, обработанная по методике «пенопласт» – фиксация к предварительно подготовленной основе с помощью игл для облегчения отсечения циркулярного края резекции

Fig. 1. Gross: removed tumor with superficial spreading type of growth; “on foam plastic fixation” method with needles for circular margin of resection cutting

опухоли маркировали, что особенно важно для опухолей небольших размеров (<0,5 см). Весь операционный материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, в последующем осуществляли стандартную методику его проводки, заключение в парафин и окрашивание гематоксилином и эозином.

Всем пациентам выполняли однократную немедленную инстилляцию химиопрепарата (митомицина С в дозе 40 мг или доксорубицина в дозе 50 мг). В случаях выявления G₃ или T1 в послеоперационном периоде проводили курс интрапузырной химиотерапии в следующем режиме: 1 инстилляция 1 раз в неделю в течение 2 мес в тех же дозировках препаратов.

В послеоперационном периоде продолжается активное наблюдение за пациентами. Послеоперационный менеджмент включает проведение контрольных цистоскопий с биопсией подозрительных участков через 3, 6, 9 и 12 мес на протяжении 1-го года, а затем ежегодно на протяжении 5 лет с момента первичной операции.

Результаты

Из 34 прооперированных больных мужчин было большинство — 28. Возраст пациентов составил 25–71 год. В 9 случаях имели место множественные (2 и более) опухоли мочевого пузыря. Крупные новообразования (2 см и более по одному из параметров размера) были удалены у 6 больных. В 5 наблюдениях после проведенного морфологического исследования диагноз «рак мочевого пузыря» не подтвердился: 2 опухоли представляли собой уротелиальные папилломы, в 1 случае была удалена стенка истинного дивертикула и в 2 наблюдениях имел место хронический цистит (типичный glandулярный цистит с фокусами кишечной метаплазии и glandулярный цистит кишечного типа с участками кистозного). Таким образом, общее число наблюдений сократилось до 29.

Большинство ($n = 22$) удаленных опухолей гистологически было представлено папиллярным уротелиальным раком с низкой степенью злокачественности (G₁) и уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP); в 6 биоптатах верифицирована степень G₂, в 1 — G₃.

В рамках морфологического исследования материала пристальное внимание уделяли оценке глубины инвазии опухоли — во всех биоптатах в основании опухоли хорошо определялись слои стенки пузыря, включая мышечный, что позволило достоверно определить ее наличие. Относительные трудности возникли только в 2 случаях, когда за счет выраженных артифициальных изменений опухоль была отделена от подлежащего основания. У 3 больных имела место инвазия опухоли в детрузор, т. е. инвазивная форма рака мочевого пузыря (T2). Такие пациенты были исключены из дальнейшего исследования. Интересно, что одна из этих

инвазивных опухолей гистологически была представлена папиллярной аденокарциномой G₂, что является редкой для мочевого пузыря формой рака. Вероятнее всего ее развитие обусловлено железистой метаплазией уротелия на фоне резко выраженного хронического воспаления, которое присутствовало в стенке пузыря в основании опухоли. В 1 случае у пациента с множественными (тремя) опухолями мочевого пузыря и относительно благоприятными характеристиками (степень злокачественности G₁, отсутствие инвазии за базальную мембрану) в одном биоптате обнаружены опухолевые эмболы в просветах мелких вен подслизистого слоя стенки, в другом — фокус периваскулярной инвазии в подслизистом слое, что согласно рекомендациям EAU является ухудшающими прогноз факторами.

В 7 случаях нами выявлены признаки инвазии опухоли, не доходящей до мышечного слоя стенки: в 4 биоптатах с поражением подслизистого слоя и в 3 — с мелкими фокусами опухоли (по типу микроинвазии), проникающими за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки, но не затрагивающими собственную мышечную пластинку (*muscularis mucosae* (ММ)).

Циркулярный (горизонтальный) край резекции был положителен в отношении опухоли в 3 наблюдениях (следует подчеркнуть, что у этих пациентов операции проводились без применения фотодинамической диагностики — PDD). Также в нем были обнаружены фокусы перинеуральной и периваскулярной инвазии (1 случай). Вертикальный край резекции во всех наблюдениях был представлен интактным фрагментом мышечного слоя стенки (всегда отрицателен).

С учетом того, что пациенты находились на лечении с сентября по апрель 2018 г., в данное время их повторное обследование не было проведено. Однако в будущем мы получим возможность выявления рецидива и прогрессирования опухолевого процесса в случаях положительного края резекции, при наличии фокусов перинеуральной и периваскулярной инвазии, интравенозных опухолевых эмболов. Кроме того, для таких пациентов будет скорректирована тактика активного послеоперационного наблюдения.

Обсуждение

Ключевой задачей оперативного лечения опухолей мочевого пузыря является, с одной стороны, их радикальное удаление, с другой — обеспечение возможности максимально точной морфологической интерпретации полученного биопсийного материала. В оценке уротелиальных карцином существуют 2 наиболее важных морфологических критерия, от которых напрямую зависит прогноз заболевания и дальнейший менеджмент пациента, — степень злокачественности опухоли и наличие ее инвазии в подлежащие слои стенки.

Согласно рекомендациям, включенным в руководство EAU, термин «неинвазивный рак мочевого

пузыря» следует использовать с осторожностью, а термин «поверхностный рак» не применять категорически, поскольку даже опухоли стадии Ta с дифференцировкой G1 несут определенный злокачественный потенциал. Кроме того, даже такое относительно благоприятное для пациента новообразование, как папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности (PUNLMP), способно давать рецидивы с частотой до 60 %, а его прогрессия может достигать 8 % [5]. В некоторых источниках литературы также приводятся данные по варьированию степени злокачественности рака мочевого пузыря на ранней стадии Ta. Так, в исследовании M. Wolters и соавт. среди 6 неинвазивных опухолей стадии Ta, удаленных методом L-ERBT с использованием тулиевого YAG-лазера, после проведенного морфологического исследования только 1 имела низкую степень злокачественности (G_1), 2 были представлены карциномой умеренной степени злокачественности (G_2) и 3 — раком с высокой степенью злокачественности (G_3). Таким образом, в этой относительно небольшой выборке среди неинвазивных уротелиальных карцином доминировали опухоли с высоким потенциалом злокачественности [6].

Что же касается термина «инвазивный рак мочевого пузыря», то в данную группу включаются все уротелиальные карциномы с проникновением опухолевых клеток за базальную мембрану, при этом глубина инвазии может быть любой. При этом стоит обращать внимание и на характер инвазивного процесса: если опухоль распространяется вглубь подлежащей стенки пузыря так называемым широким фронтом, эта ситуация прогностически считается более благоприятной для больного; наибольшую опасность представляет инвазия опухоли в виде отдельных узких тяжей («щупалецеобразный рост»), именно такой ее вариант наблюдался у части наших пациентов [7].

В последних рекомендациях ВОЗ [8] в рамках морфологического заключения требуется отмечать не только глубину, но и другие, не менее значимые параметры инвазии — помимо ее характера указывать еще и примерный объем. С учетом вышеперечисленных рекомендаций можно говорить о том, что актуальным остается вопрос о более детальной оценке выраженности и глубины инвазии опухоли в рамках стадии T1 (субклассификация/substaging) с точки зрения влияния на прогноз заболевания, возможность развития его рецидивов, оптимального режима послеоперационного обследования и критериев выбора курсовой химиотерапии и терапии бациллами Кальметта—Герена (БЦЖ).

В основе многих предложенных на сегодняшний день вариантов субклассификаций лежит разработанная M. Younes и соавт. еще в 1990 г. система оценки, которая включает 3 подгруппы стадии T1 — a, b, c [9]. В качестве основного ориентира для дополнительной градации опухолей рассматривается собственная ММ.

Подгруппа T1a характеризуется наличием инвазии в соединительную ткань над ММ, подгруппа T1b — инвазией непосредственно в ММ, подгруппа T1c — инвазией в соединительную ткань между ММ и мышечным слоем стенки пузыря (в подслизистую основу). Существенным недостатком этой максимально детализированной субклассификации является необходимость скрупулезной идентификации инвазии опухоли в непосредственно толщу ММ (стадия T1b), которая в биоптатах бывает выражена не всегда, представлена прерывистыми тонкими пучками мышечных волокон и, по данным того же автора, была достоверно определена им только в 72 % случаев. Кроме того, при такой системе оценки нельзя исключить и существенное влияние субъективного фактора — поскольку ММ представляет собой тонкую и достаточно «деликатную» структуру, мнения патоморфологов относительно локализации опухолевых клеток именно в толще ее самой, а уже не за ее пределами, могут различаться. Именно поэтому в нашей работе использована упрощенная схема оценки глубины инвазии опухоли: на подстадии T1a имеет место инвазия за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки до ММ (микроинвазия) (рис. 2), на подстадии T1b — инвазия в ММ и глубже, в подслизистую основу (рис. 3). Таким образом, без излишней детализации можно провести субклассификацию стадии T1, даже если слой ММ выражен плохо и носит чрезмерно прерывистый характер — достоверный ориентир представляют собой достаточно крупные и обычно полнокровные сосуды подслизистой основы, расположенной под ММ и над мышечным слоем стенки пузыря (рис. 4).

Согласно перечисленным критериям у 4 из наших пациентов отмечена инвазия опухоли за пределы ММ

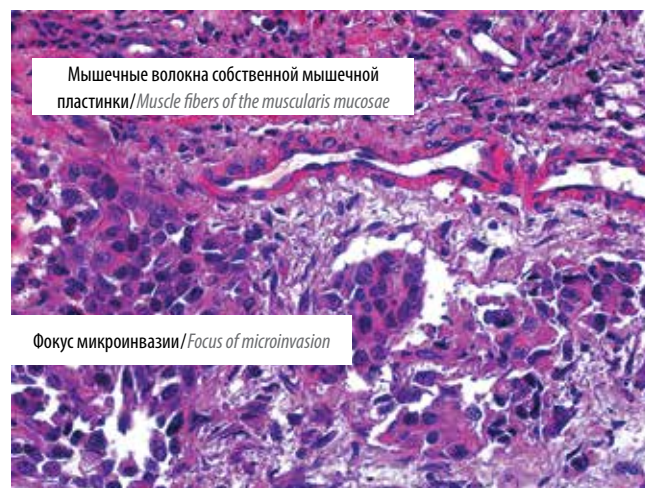
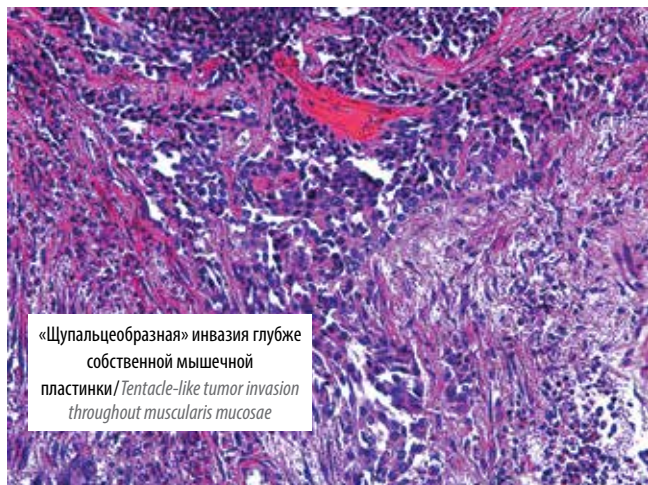


Рис. 2. Фокус микроинвазии опухоли за базальную мембрану до собственной мышечной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Microinvasion focus through basement membrane till muscularis mucosae (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

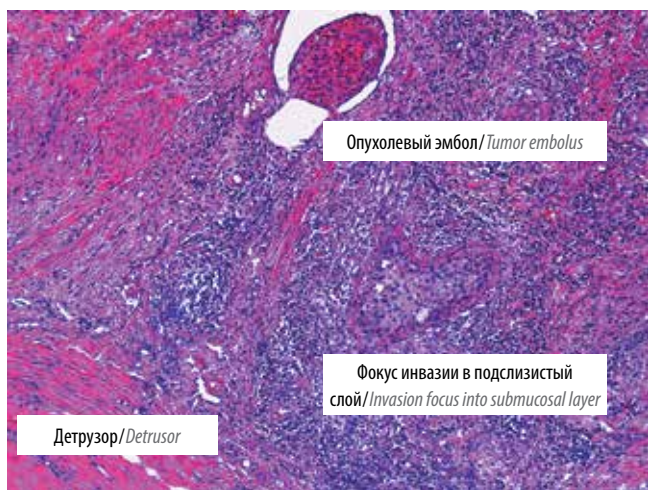


«Щупальцеобразная» инвазия глубже собственной мышечной пластинки / Tentacle-like tumor invasion throughout muscularis mucosae

Рис. 3. Фокус инвазии опухоли через толщу собственной мышечной пластинки в поверхностные отделы подслизистого слоя (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Focus of tumor invasion throughout muscularis mucosae into submucosal layer superficial part (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

в подслизистый слой стенки мочевого пузыря в ее основании (подстадия T1b), у 3 больных — фокусы микроинвазии за базальную мембрану до ММ (подстадия T1a). В будущем на основании результатов повторного обследования больных с разными подстадиями T1 мы надеемся получить корреляции глубины инвазии с характером течения опухолевого процесса, прежде всего, с возможностью развития рецидива. В связи с этим необходимо упомянуть 2 работы 2012 г., в которых В.W. van Rhijn и соавт. предлагают использовать



Опухолевый эмбол / Tumor embolus

Фокус инвазии в подслизистый слой / Invasion focus into submucosal layer

Детрузор / Detrusor

Рис. 4. Инвазия опухоли в глубокие отделы подслизистого слоя: расположенные ниже пучки детрузора интактны; в просвете зияющего лимфатического коллектора — опухолевый эмбол; в подслизистом слое — признаки резко выраженного хронического воспаления (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 4. Tumor invasion into submucosal layer deep area: detrusor muscle bundles located below are intact; tumor embolus is seen in gaping lymphatic vessel lumen; prominent chronic inflammation is present in submucosal layer (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

разработанную ими дополнительную субградацию стадии T1 и анализируют результаты долгосрочного послеоперационного мониторинга 129 пациентов (период наблюдения 3–9 лет) [10, 11]. Авторы выделяют такие субстадии, как T1m (microinvasion) и T1e (extensive invasion), в основу которых положен максимальный размер и локализация фокуса инвазии опухоли (диаметр $\leq 0,5$ см и расположение в собственной пластинке слизистой оболочки при T1m), а также их количество. Согласно итогам длительного послеоперационного наблюдения прогрессия опухоли (рецидив и трансформация в стадию T2) была достоверно выше в подгруппе T1e. Проведенное иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани с антителами к Ki-67 и p53 подтвердило эти результаты. Так, экспрессия Ki-67 в >25 % опухолевых клеток встречалась в 3 раза чаще в биоптатах подгруппы T1e, а экспрессия p53 в >10 % — в 2 раза чаще в этой же подгруппе. Следует отметить, что оба этих маркера отражают пролиферативную активность клеток карциномы, что напрямую связано с прогрессированием опухолевого процесса. Однако, на наш взгляд, рекомендация авторов использовать в качестве основного ориентира субградации T1 количественные показатели с замером всех очагов инвазии создает дополнительные трудности в работе морфолога. Мы считаем наиболее целесообразным опираться на анатомические ориентиры и оценивать характер инвазии в зависимости от вовлеченности ММ. В любом случае, использование субклассификации опухолей стадии T1 является перспективным и многообещающим направлением в рамках морфологической оценки биоптатов.

Результаты нашей работы позволяют с уверенностью говорить о том, что для повышения информативности операционного материала, его корректной и наиболее полной гистологической оценки, разработки оптимальной тактики дальнейшего ведения пациента необходимо тесное сотрудничество клиницистов и патоморфологов. За данной формулировкой скрывается не только персонализированное отношение к каждой биопсии, но и отработка алгоритма адекватной обработки макропрепарата.

В НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета совместно с Центральным патологоанатомическим отделением в 2017 г. начато комплексное клиничко-морфологическое исследование по анализу интраоперационных биоптатов опухолей мочевого пузыря, удаленных посредством L-ERBT. Помимо приведения к единому стандарту схемы резекции, маркировки и фиксации макропрепарата нами предложены более детализированные критерии морфологической оценки — у всех пациентов после операции L-ERBT оценивается циркулярный и вертикальный хирургический край резекции, проводится дополнительное стадирование опухолей группы T1.

Заключение

Мы рассчитываем, что в перспективе внедрение предложенной субклассификации T1 повлияет на дальнейшую тактику лечения больных и позволит более

точно распределять их по группам риска, т.е. сделает послеоперационный менеджмент пациентов с неинвазивными формами рака мочевого пузыря более эффективным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology. Guidelines 2017. Pp. 4–40.
2. Bryan R.T., Collins S.I., Daykin M.C. et al. Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(6):519–524. DOI: 10.1308/003588410X12664192076935. PMID: 20522307.
3. Wu Y.P., Lin T.T., Chen S.H. et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(45):e5372. DOI: 10.1097/MD.0000000000005372. PMID: 27828864.
4. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937–43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6. PMID: 25910478.
5. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В. и др. Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря. *Онкоурология* 2017;13(2):87–95. [Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V. et al. Grading of urothelial carcinoma of the bladder. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):87–95. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95.
6. Wolters M., Kramer M.W., Becker J.U. et al. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World J Urol* 2011;29(4):429–32. DOI: 10.1007/s00345-011-0686-z. PMID: 21553277.
7. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Москвина Л.В. и др. Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М.: Практическая медицина, 2012. 216 с. [Andreeva Yu.Yu., Danilova N.V., Moskvina L.V. et al. Tumors of the urinary system and male genitalia. *Morphological diagnostics and genetics. Guideline for physicians.* Ed. by Yu.Yu. Andreeva, G.A. Frank. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012. 216 p. (In Russ.)].
8. Compe'rat E.M., Burger M., Gontero P. et al. Grading of urothelial carcinoma and the new "World Health Organisation classification of tumours of the urinary system and male genital organs 2016". *Eur Urol Focus* 2018.
9. Younes M., Sussman J., True L.D. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66(3):543–8. PMID: 2364365.
10. van Rhijn B.W., Liu L., Vis A.N. et al. Prognostic value of molecular markers, substage and European Organisation for the Research and Treatment of cancer risk scores in primary T1 bladder cancer. *BJU Int* 2012;110(8):1169–76. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10996.x.
11. van Rhijn B.W., van der Kwast T.H., Alkhateeb S.S. et al. A new and highly prognostic system to research T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61(2):378–84. DOI: 10.1016/j.euro.2011.10.026. PMID: 22036775.

Вклад авторов

Л.О. Севергина: морфологическая интерпретация и анализ полученных данных, написание текста рукописи; Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко: получение материала для анализа, клинический анализ полученных данных; Д.В. Еникеев, Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования; Д.А. Кисляков, И.А. Коровин, Д.О. Королев: обзор и перевод публикаций по теме статьи, анализ и обсуждение полученных данных.

Authors' contributions

L.O. Severgina: performed morphological interpretation and data analysis, article writing; N.I. Sorokin, A.M. Dymov, D.G. Tsarichenko: performed data collection, clinical analysis; D.V. Enikeev, L.M. Rapoport: developing the research design; D.A. Kislyakov, I.A. Korovin, D.O. Korolev: reviewed and translated relevant publications, performed data analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.О. Севергина/L.O. Severgina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-8707>
 Н.И. Сорокин/N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>
 А. М. Дымов/A.M. Dymov: <https://orcid.org/0000-0001-6513-9888>
 Д.В. Еникеев/D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
 Д.А. Кисляков/D.A. Kislyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7381-7084>
 Л.М. Рапопорт/L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
 И.А. Коровин/I.A. Korovin: <https://orcid.org/0000-0003-4009-346X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 15.06.2018. Принята к публикации: 03.09.2018.

Article received: 15.06.2018. Accepted for publication: 03.09.2018.