



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И.Н.Заборский*, К.Н.Сафиуллин, О.Б.Карякин, С.А.Иванов, В.С.Чайков, И.О.Дементьев, А.В.Сидорин, Г.Н.Гришин, А.Н.Юрченко

МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

В последние годы отмечается устойчивый рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) в нашей стране. Так, за последние 10 лет отмечается увеличение количества случаев первичной диагностики РМП более чем в 1,5 раза, что соответствует 77,1 случая на 100 тыс. населения. При этом летальность на первом году за тот же временной интервал снизилась с 22,4% в 2008 г. до 14,4% в 2019 г. У 75% пациентов данное заболевание диагностируется на ранней стадии (опухоль распространяется до мышечного слоя — немышечно-инвазивные формы РМП), что позволяет проводить органосохранное лечение. Одним из факторов, влияющих на данные показатели, является внедрение новых методов диагностического поиска в рутинную практику врачей. К таким методам относятся: фотодинамическая и узкоспектральная диагностика при выполнении цистоскопии, а также другие методы повышения визуализации скрытых опухолей.

Ключевые слова:

рак мочевого пузыря, диагностика, цистоскопия, фотодинамическая диагностика, узкоспектральная диагностика, трансуретральная резекция мочевого пузыря

Оформление ссылки для цитирования статьи

Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б., Иванов С.А., Чайков В.С., Дементьев И.О., Сидорин А.В., Гришин Г.Н., Юрченко А.Н. Современные возможности эндоскопической диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 129-143. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-12>

Для корреспонденции

Заборский Иван Николаевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: i.zaborskii@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>

SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 23.03.2020, Рецензия (1) 09.04.2020, Рецензия (2) 12.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-12>

CURRENT CAPABILITIES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

I.N.Zaborskii*, K.N.Safiullin, O.B.Karyakin, S.A.Ivanov, V.S.Chaikov, I.O.Dementev, A.V.Sidorin, G.N.Grishin, A.N.Yurchenko

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

In recent years, there has been a steady increase in the incidence of bladder cancer (RMP) in our country. So, over the past ten years there has been an increase in the number of cases of primary diagnosis of RMP by more than 1.5 times, which corresponds to 77.1 cases per 100,000 population. At the same time, mortality in the first year for the same time period decreased from 22.4% in 2008 to 14.4% in 2019. In 75% of patients, this disease is diagnosed at an early stage (the tumor spreads to the muscle layer — non-muscle-invasive forms of RMP), which allows organ-preserving treatment.

One of the factors influencing these indicators is the introduction of new diagnostic search methods into the routine of doctors. Such methods include: photodynamic and narrow-spectrum diagnostics when performing cystoscopy, as well as other methods of increasing the visualization of hidden tumors.

Keywords:

bladder cancer, diagnosis, cystoscopy, photodynamic diagnosis, narrow-spectrum diagnosis, transurethral resection of the bladder

For citation

Zaborskii I.N., Safiullin K.N., Karyakin O.B., Ivanov S.A., Chaikov V.S., Dementev I.O., Sidorin A.V., Grishin G.N., Yurchenko A.N. Current capabilities of endoscopic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2020; 7(2): 129-143. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-12>

For correspondence

Ivan N. Zaborskii – researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: i.zaborskii@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>

SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 23.03.2020, Review (1) 09.04.2020, Review (2) 12.04.2020, Accepted 24.06.2020

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) в России составляет 77,1 случаев на 100 тыс. населения [1]. По данным Каприна А. Д., отмечается прирост первично выявленных случаев РМП на 25,5 случая на 100 тыс. населения за последние 10 лет наблюдения [1]. При этом летальность больных на первом году жизни с момента установления клинического диагноза снизилась с 22,4% в 2008 г. до 14,4% в 2019 г. [1]. Это объясняется оптимизацией диспансерных и профилактических осмотров; проведением программ, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний. Таким образом, больше половины случаев РМП составляют пациенты с локальным заболеванием, распространяющимся до мышечного слоя, что соответствует распространенности Та-T1 и Tis согласно классификации TNM, утвержденной Международным союзом по борьбе с раком, которая была обновлена до 8-го издания в 2017 г. [2, 3].

Тактика лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) зависит от прогноза заболевания. Для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдаленного риска рецидива и прогрессирования при РМП группа по лечению рака мочевого пузыря Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) разработала шкалы и таблицы рисков, рассчитываемые по сумме баллов [4]. Они основаны на базе данных, включающей 2596 пациентов с РМП стадии Та и T1, которые были рандомизированы в 7 исследованиях EORTC. Больных, у которых выявлена только карцинома *in situ*, в это исследование не включали. Внутрипузырная

терапия, в основном химиотерапия, проводилась у 78% пациентов. При этом им не выполнялась повторная трансуретральная резекция (ТУР) или поддерживающий курс внутрипузырной терапии бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ). Балльная шкала оценки основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах: количество опухолей, максимальный диаметр опухоли, наличие рецидива, наличие карциномы *in situ*, степени злокачественности. В ней также описана шкала, применяемая к различным факторам при расчете общего балла для оценки рецидива и прогрессирования. В этих таблицах также показаны стратифицированные общие показатели по четырем категориям, которые отражают различные вероятности рецидива и прогрессирования через год и 5 лет, представленные в таблице 1 [4].

Пациенты, у которых присутствует один или несколько из следующих перечисленных факторов: T1, высокая степень злокачественности (G3), карцинома *in situ* (CIS), множественные и рецидивные опухоли ТаG1–2 более 3 см, сумма баллов которых составила от 10 до 17 (согласно шкале EORTC), относятся к группе высокого риска [5].

На сегодняшний день золотым стандартом лечения РМП группы высокого риска является ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью с последующей внутрипузырной химио- или иммунотерапией. Одной из ведущих причин возникновения рецидива или продолженного роста РМП является нерадикально выполненное хирургическое лечение, что связано с затруднением диагностики мелких или плоских опухолей, не видимых при световой цистоскопии, которые внешне похожи на участки воспаления [6].

Таблица 1. Вероятность прогрессирования и рецидивирования РМП в зависимости от количества баллов шкалы риска EORTC [4]

Table 1. The probability of progression and recurrence of RMP, depending on the number of points on the EORTC risk scale [4]

Вероятность локального рецидива / Probability of local relapse		
Сумма баллов / Total score	Первый год (95% ДИ) % / The first year (95% CI) %	Пятилетний интервал (95% ДИ) % / Five-year interval (95% CI) %
0	15 (10–19)	31 (24–37)
от 1 до 4 / from 1 to 4	24 (21–26)	46 (42–49)
от 5 до 9 / from 5 to 9	28 (35–41)	62 (58–65)
от 10 и выше / from 10 and up	61 (55–67)	78 (73–84)
Вероятность отдаленного метастазирования / Probability of distant metastasis		
0	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)
от 2 до 6 / from 2 to 6	1 (0,4–1,6)	6 (5–8)
от 7 до 13 / from 7 to 13	5 (4–7)	17 (14–20)
от 14 и выше / from 14 and up	17 (10–24)	45 (35–55)

Целью представленного обзора является оценка и систематизация современных методов эндоскопической диагностики у больных НМИРМП.

При общем осмотре пациентов с подозрением на РМП ранней стадии проявление симптоматики заболевания встречается крайне редко. Наиболее часто при появлении симптомов (гематурия, боли в паховой области) опухоли диагностируются в позд-

них стадиях. Для диагностирования на первом этапе используют неинвазивные методы визуализации (ультразвуковое исследование, внутривенная урография, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Золотым стандартом является световая цистоскопия (СЦ). Тем не менее чувствительность данного метода относительно невысока, и часть опухо-

Таблица 2. Современные методы диагностики РМП
Table 2. Modern methods of RMP diagnostics

Макроскопические / Macroscopic	Микроскопические / Microscopic	Молекулярные / Molecular
Фотодинамическая диагностика / Photodynamic diagnostics	Оптическая когерентная томография / Optical coherence tomography	Рамановская спектроскопия / Raman spectroscopy
Узкоспектральная диагностика / Narrow-spectrum diagnostics	Конфокальная лазерная эндомикроскопия / Confocal laser endomicroscopy	Мультифотонная микроскопия / Multiphoton microscopy
		Сканирующая волоконная эндоскопия / Scanning fiber endoscopy
		Ультрафиолетовая автофлуоресценция / Ultraviolet autofluorescence

Таблица 3. Механизмы визуализации современных методов диагностики РМП
Table 3. Mechanisms of visualization of modern methods of diagnosis of RMP

Название метода / The method name	Механизм / Mechanism	Контрастные вещества / Contrast agents	Разрешение / Permission	Глубина проникновения / Penetration depth	Статус в клинической практике / Status in clinical practice
Фотодинамическая диагностика (ФДД) / Photodynamic diagnostics (PDD)	Флуоресценция / Fluorescence	5-АЛК или ГАК / 5-ALA or HAL	мм-см / mm-cm	Поверхностно / Superficial	Внедрен / Is introduced
Узкополосная визуализация (NBI) / Narrow-band imaging (NBI)	Абсорбция / Absorption	Нет / No	мм-см / mm-cm	Поверхностно / Superficial	Внедрен / Is introduced
Оптическая когерентная томография (ОКТ) / Optical coherence tomography (OCT)	Рассеивания света / Light scattering.	Нет / No	10-20 мкм / 10-20 mcm	2,5 мм / 2.5 mm	Внедряется / Is being introduced
Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) / Confocal laser endomicroscopy (CLE)	Флуоресценция / Fluorescence	Флуоресцеин / Fluorescein	1-3,5 мкм / 1-3.5 mcm	120 мкм / 120 mcm	Внедряется / Is being introduced
Рамановская спектроскопия / Raman spectroscopy	Рассеивания света / Light scattering.	Опция / Option	-	2 мм / 2 mm	Исследуется / Is being examined
Ультрафиолетовая автофлуоресценция (УФ) / ultraviolet autofluorescence (UV)	Флуоресценция / Fluorescence	Нет / No	мм-см / mm-cm	Поверхностно / Superficial	Исследуется / Is being examined
Сканирующая волоконная эндоскопия / Scanning fiber endoscopy	Флуоресценция + отражение / Fluorescence+ reflection	Нет / No	мм-см / mm-cm	Поверхностно / Superficial	Исследуется / Is being examined

Примечание: 5АЛК – 5-аминолевулиновая кислота; ГАК – гексаминолевулиновая кислота; мм – миллиметры; см – сантиметры
Note: 5ALA – 5-aminolevulinic acid; HAL – hexaminolevulinic acid; mm – millimeters; cm – centimeters

лей может быть не визуализирована при осмотре в обычном белом свете. Новые методы эндоскопической визуализации помогают улучшить диагностику РМП по сравнению с цистоскопией в белом свете. Тем не менее в ряде исследований продемонстрирован более высокий уровень ложноположительных результатов при применении данных методов, чем при СЦ [7]. Кроме того, их сложные процедуры и материальные затраты ограничивают более широкое применение в общеклинической практике [8]. Таким образом, до сих пор неясно, какой метод может улучшить точность диагностики РМП и применяться в большинстве медицинских учреждений.

Современные методы диагностики НМИРМП, согласно их оптическим возможностям, классифицированы как микроскопические, макроскопические и молекулярные (табл. 2).

Фотодинамическая диагностика РМП и узкополосная визуализация являются примерами макроскопических методов выявления заболевания, которые обследуют большую площадь слизистой оболочки, но обеспечивают дополнительное контрастное усиление, чтобы выявить дополнительные опухолевые поражения, не выявляемые при световой цистоскопии [7].

Микроскопические методы, включающие в себя оптическую когерентную томографию и конфокальную лазерную эндомикроскопию, оценивают состояние поверхностной ткани с высоким разрешением, сходную с гистологией, таким образом, предлагают возможность «оптической биопсии». Молекулярная визуализация, благодаря соединению технологий оптической визуализации с флуоресцентно мечеными связывающими агентами (например, антителами), может дать возможность визуализации рака в реальном времени с молекулярной специфичностью [9].

Также современные методы эндоскопической диагностики заболевания мочевого пузыря могут различаться в зависимости от механизма визуализации, необходимости введения дополнительных контрастных агентов, глубины проникновения. Более подробная информация представлена в таблице 3.

Макроскопические методы диагностики НМИРМП

Фотодинамическая диагностика

Фотодинамическая диагностика (ФДД) проводится с использованием сине-фиолетового (380–440 нм) света с внутривезикулярной инстилляцией 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) или гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Влияние 5-АЛК-индуцированной флуоресценции на обнаружение опухоли в мочевом пузыре идентифицировало его как эффективный метод картирования всей слизистой оболочки для выявления опухолей уротелия и плоских поражений CIS [10–12]. HAL, липофильный гексилэфир 5-АЛК, коммерчески доступен с 2006 г. и считается предпочтительным внутривезикулярным средством для обнаружения НМИРМП. Однако воспалительные процессы мочевого пузыря приводят к снижению специфичности, а предоперационные процедуры технически сложны и дороги.

Данный метод основан на возможности стимуляции выработки внутриклеточного флуоресцирующего протопорфина 9 из 5-ALA выборочно, преимущественно в опухолевой клетке. Сама 5-АЛК не флуоресцирует, а является исходным продуктом внутриклеточного биосинтеза гема. В этой цепи образуются вещества, предшествующие порфиринам, и так называемый протопорфин 9, который в конечном счете и ответственен за флуоресценцию.

В метаанализе 1345 пациентов с НМИРМП при сравнении световой цистоскопии с цистоскопией

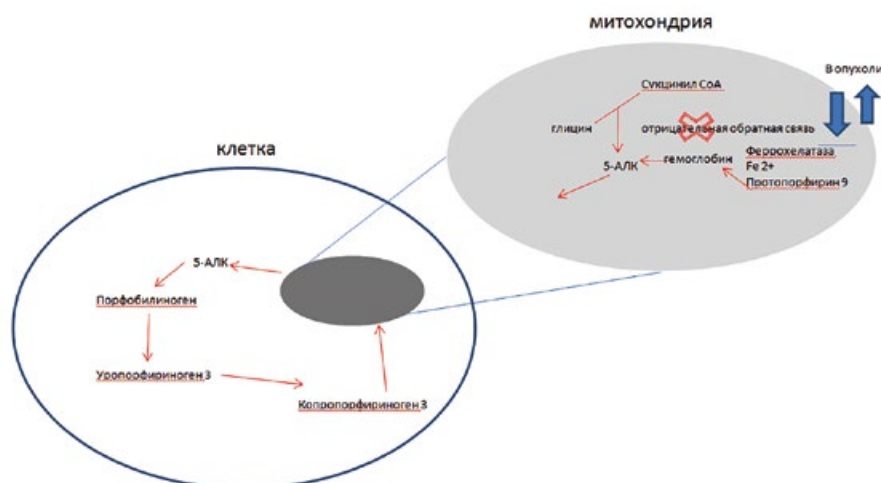


Рис. 1. Способ действия 5-ALA и HAL

Fig. 1. The mode of action of 5-ALA and HAL

с применением ФДД было показано снижение количества рецидивов у групп с применением ФДД [12]. Однако данные 26 исследований с применением 5-АЛК показывает снижение риска рецидива, но не снижение риска прогрессирования заболевания [13].

В исследовании Gallagher K.M. et al., в котором проводилось сравнение результатов лечения 345 пациентов, которым была проведена ТУР стенки мочевого пузыря по поводу немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с использованием белого света и ФДД, было продемонстрировано преимущество ТУР с ФДД. Показатель безрецидивной выживаемости в данной группе ($n=192$) составил 52,9 мес против 42,4 мес у пациентов ($n=153$), которым выполнялась ТУР в белом свете ($p=0,001$) [15]. Частота рецидивов в группе с применением ФДД была ниже в первый и на третий год наблюдения (21,5% и 38,9%), тогда как в группе с применением СЦ данные показатели составили 39,0% и 53,3% соответственно. Кроме того, авторы показали, что преимущества ФДД не зависят от хирурга и его опыта [15]. Аналогичные результаты были представлены в работе Lykke M.R. et al., в которой отражается уменьшение частоты рецидивов при исполь-

зовании ФДД на 41% по сравнению с цистоскопией с обычным белым светом [19].

Как упоминалось выше, фотодинамическая диагностика требует предварительного внутривезикулярного введения фотосенсибилизатора. Это приводит к дополнительным инвазивным манипуляциям перед самой операцией. Возможным решением этой дилеммы может быть пероральное введение 5-АЛК за 3–4 ч до хирургического вмешательства. В 2016 г. Kata S.G. et al. ретроспективно проанализировали 69 пациентов с НМИРМП, которым была проведена цистоскопия, а также эндоскопия верхних мочевых путей [20]. Данным пациентам перед вмешательством давали пероральный фотосенсибилизатор из расчета дозы 20 мг на 1 кг массы тела. При пероральном приеме 5-АЛК и последующем проведении ФДД было обнаружено еще 16 (23,1%) дополнительных образований по сравнению со световой цистоскопией. Стоит отметить, что частота ложноположительных результатов с пероральным фотосенсибилизатором была выше по сравнению с цистоскопией в белом свете (35,5% против 28,5%) [20].

Lykke M.R. et al. в своем исследовании оценили экономическую составляющую использования ФДД. Использование фотосенсибилизатора перед

Таблица 4. Сравнение ФДД и СЦ при диагностике РМП
Table 4. Comparison of PDD and LC in the diagnosis of RMP

Автор / Author	Дизайн / Design	N пациентов / Patients' N	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %	Дополнительно выявленные очаги при ФДД / Additional identified foci in PDD	Риск рецидива / Risk of relapse
Daneshmand 2018 [14]	Мульти-центровое / Multi-center.	533	91	НД / ND	206 (25%)	НД / ND
Gallagher 2017 [15]	Мульти-центровое / Multi-center	345	НД / ND	НД / ND	НД / ND	СЦ: 39% ФДД: 53% / LC: 39% PDD: 53%
Bach 2017 [16]	Мульти-центровое / Multi-center.	403	НД / ND	НД / ND	34 (6,8%)	НД / ND
Pagliariulo 2017 [17]	Одно-центровое / Single-center	64	87,1	87,9	32	НД / ND
Dragoescu 2017 [18]	Проспективное / Prospective	113	НД / ND	НД / ND	26,3% выше / 26.3% and up	5-летняя БРВ на 20% ниже в группе ФДД / 5-year BRV is 20% lower in the PDD group

Примечание: НД – нет данных; СЦ – световая цистоскопия; ФДД – фотодинамическая диагностика; БРВ – безрецидивная выживаемость
Note: ND – no data; LC – light cystoscopy; photodynamic therapy – photodynamic diagnosis; RFS – relapse-free survival

проведением хирургического этапа лечения с адьювантным применением митомицина С при наличии показаний приводило к дополнительным расходам в 933 евро (1091 доллара США) на каждого пациента [19]. При этом показатель безрецидивной выживаемости в группе с ФДД был выше при сравнении с ТУР после СЦ, что привело к экономии в размере 1,135 € (1,372 \$) в течение первого года наблюдения, согласно условиям медицинской системы Дании [19].

Узкоспектрная диагностика

Узкоспектрная диагностика (narrow band imaging — NBI) — цистоскопия с узкоспектрным изображением, при котором усиливается контрастность изображения слизистой мочевого пузыря, сосудов подслизистого слоя и опухолевого поражения. Основой данного метода является прохождение света через специальный фильтр, в котором устраняются все другие длины волн, за исключением волн длиной 415 и 540 нм, которые дают изображение в синем и зеленом цвете соответственно, что позволяет избежать необходимости введения внутривезикулярного контраста. Гемоглобин поглощает эти длины волн преимущественно, в результате чего РМП сильно отличается от светлого фона нормальной слизистой оболочки [21].

Свет коротких волн поглощается поверхностными сосудами, длинные волны света поглощаются сосудами, расположенными более глубоко. Это дает возможность контрастно выделять капилляры и другие структуры слизистой оболочки.

Превосходная диагностическая эффективность узкоспектрной диагностики, по сравнению с СЦ, была подтверждена в нескольких исследованиях [22, 23]. В проведенном метаанализе Xiong Y. et al. использование узкоспектрной диагностики приводит к увеличению уровня выявления дополнительных злокачественных новообразований на 19,2%

(у 9,9% процентов пациентов) по сравнению со стандартной СЦ. Применение NBI показало снижение частоты рецидивов по сравнению с СЦ на 53% через 3 мес после лечения и уменьшение на 19% через 12 мес наблюдения [24]. Примечательно, что использование узкоспектрной диагностики сопровождается повышением ложноположительных результатов, особенно у пациентов с предшествующими внутривезикулярными инстилляциями [7].

Вуан в своем исследовании получил аналогичные результаты при сравнении результатов диагностической цистоскопии с NBI и стандартной цистоскопии в белом свете. В проведенной работе врачи были разделены на две группы, в зависимости от опыта работы с методом узкоспектрной диагностики. В данной серии, куда было включено 52 пациента, при СЦ в общей сложности было обнаружено 108 опухолей, 64 из которых были обнаружены у 29 пациентов опытным онкоурологом, а 44 опухоли были обнаружены у 23 пациентов во 2-й группе. При применении NBI опытный хирург, а также новый пользователь обнаружили еще 15 опухолей, в результате чего было обнаружено 138 опухолей. Дополнительные опухолевые образования оказались карциномой *in situ* в 40% случаев. Ранговый критерий Вилкоксона ($p=0,74$) не выявил статистической разницы между обеими группами [25].

В метаанализе Канга и соавт. частота рецидивов (RR) после проведенной ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью с использованием NBI через 3 и 12 мес составила 4,6% и 26,0% соответственно. У пациентов, которым выполнялся данный этап лечения без использования дополнительных диагностических процедур, частота рецидивов равна 16,7% и 38,6% в те же временные интервалы соответственно [26]. Проспективное рандомизированное исследование, проведенное Naito S. et al., направленное на изуче-

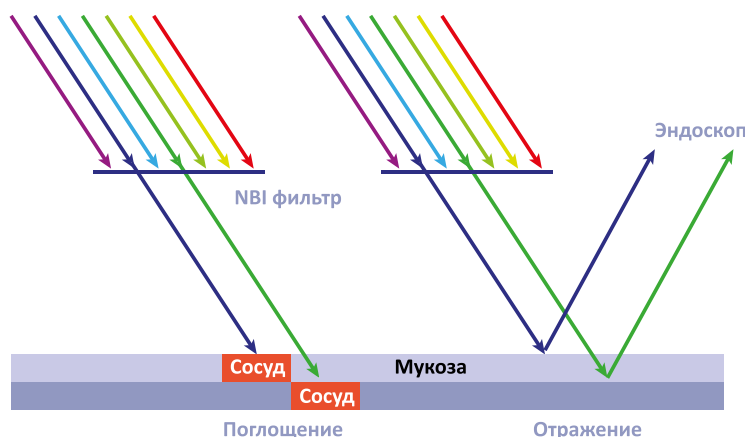


Рис. 2. Механизм действия NBI

Fig. 2. Mechanism of action of NBI

ние частоты рецидивов через 12 мес после использования СЦ или NBI в диагностике РМП, показало преимущество дополнительного метода диагностики. По результатам работы частота рецидивов при использовании СЦ составила 27,3% против 5,6% у пациентов, у которых применялась узкоспектральная диагностика ($p=0,002$) [24].

Кроме того, Geavlete в своем исследовании показал, что специфичность для выявления рака *in situ* (CIS) была значительно выше при NBI по сравнению со стандартной СЦ (53,8% против 15,4%), однако при применении узкоспектральной диагностики была выше и частота ложноположительных биопсий при первичном распространении опухоли Tа и T1 (Tа: 14,3% против 9,6% и T1: 8,1% против 5,1% соответственно) [27].

В 2015 г. были представлены результаты проведенного метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований, в котором Lee и соавт. оценивали результаты диагностики с применением 5-АЛК, гексаминолевулином, узкоспектральной диагностики и световой цистоскопии. В данном исследовании все методы дополнительной диагностики показали лучшие результаты по сравнению со стандартной СЦ в отношении рисков рецидивирования. Анализ также показал, что ФДД с применением 5-АЛК превосходит ФДД с применением гексаминолевулината (NAL: OR=0,48, 95% CI 0,26–0,95). Ни один из методов не был лучшим с точки зрения улучшения частоты отдаленного прогрессирования заболевания [28].

Микроскопические методы диагностики НМИРМП

Оптическая когерентная томография

Первые упоминания оптической когерентной томографии (ОКТ) в медицине датируются 1991 г.

[29]. ОКТ использует низкокогерентную интерферометрию для получения двумерного изображения оптического рассеяния на микроструктурах тканей способом, аналогичным ультразвуковой визуализации с импульсным эхом. Данный метод имеет продольное и боковое пространственное разрешение в несколько микрометров и может обнаруживать отраженные сигналы всего лишь ~10–10 от падающей оптической силы [29].

На сегодняшний день было найдено 2 метаанализа, где оценивалось применение ОКТ для диагностики немышечно-инвазивного РМП.

В проведенном метаанализе Huang, включающем 9 исследований с 468 пациентами, чувствительность ОКТ варьировалась от 0,76 до 1,0, а специфичность — от 0,62 до 0,97. Объединенная чувствительность и специфичность с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для ОКТ составили 0,96 (95% ДИ 0,94–0,98) и 0,82 (95% ДИ 0,80–0,85) соответственно [30].

В исследовании Xiong, включающем 11 исследований с 1933 очаговыми образованиями мочевого пузыря, показатели чувствительности составили 94,9% (95% ДИ 92,7–96,6%); специфичности — 84,6% (95% ДИ 82,6–86,4%); площадь под кривой 0,97.

В 7 исследованиях оценивалось только применение ОКТ. Совокупная чувствительность и специфичность данного метода составили 87,3% (95% ДИ 82,7–91,1%, $I^2=77,5\%$) и 73,9% (95% ДИ 71,3–76,4%, $I^2=84,2\%$) соответственно.

В трех исследованиях, включающих 550 очаговых образований мочевого пузыря, было показано, что использование комбинированной ОКТ с флуоресцентной цистоскопией улучшает диагностическую ценность при РМП с чувствительностью 94,3% (м 90,4–96,9%, $I^2=87,0\%$) и специфичность 89,2% (95% ДИ 85,3–92,3%, $I^2=95,3\%$) [31].

Таблица 5. Сравнение NBI и СЦ при диагностике РМП
Table 5. Comparison of NBI and LC in RMP diagnostics

Автор / Author	Дизайн / Design	Количество пациентов / The patients' number	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %	Дополнительно выявленные очаги при ФДД / Additionally Identified foci in PDD	Риск рецидива / Risk of relapse
Kim 2018 [22]	Одноцентровое / single-centre	198	НД / ND	НД / ND	27 (42%)	1-летняя БРВ СЦ: 72% NBI: 85% / 1 year old BRV LC: 72% NBI: 85%
Drejer 2017 [23]	Мульти-центровое / multi-center	955	100	90,2	у 23 пациентов (3,1%) / in 23 patients (3.1%)	НД

Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE)

Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) является передачей лазерного излучения с длиной волны 488 нм в ткани, подвергшиеся воздействию флуоресцентных красителей. Этот подход позволяет получать изображения с наивысшим разрешением, исследованным на сегодняшний день, до 2–5 мкм, на глубину до 240 мкм [32]. Уменьшение размеров зондов для проведения лазерного излучения до 1,4 мм позволяет проводить данную манипуляцию через стандартные жесткие цистоскопы.

Точность диагностики РМП с использованием стандартной цистоскопии вместе с CLE — 89% чувствительность и 88% специфичность [33].

В мировой литературе есть сообщение о первом случае использования CLE для диагностики карциномы *in situ* с использованием акринола в качестве красителя [32].

В одном из исследований, включающем 14 пациентов, сообщено о возможности CLE для диагностики уротелиального рака верхних мочевыводящих путей [33]. В настоящее время проводятся два проспективных исследования, в которых изучается точность CLE для диагностики уротелиального рака мочевого пузыря и верхних мочевых путей с использованием гистопатологии в качестве эталона золотого стандарта [34].

Молекулярные методы диагностики НМИРМП

Рамановская спектроскопия

Принцип данного метода диагностики основывается на рассеянии фотонов при взаимодействии с внутримолекулярными связями. В опухолевую ткань попадает луч с определенной длиной волны, который при контакте с образцом рассеивается. Полученные лучи с помощью линзы собираются в один пучок и пропускаются через светофильтр, отделяющий слабые рамановские лучи от более интенсивных рэлеевских. «Чистые» рамановские лучи усиливаются и направляются на детектор, который фиксирует их частоту [35].

Ультрафиолетовая (УФ) аутофлуоресценция

Основа аутофлуоресценции, вызванной ультрафиолетовым излучением, заключается в дифференциации нормального, воспалительного и патологического уротелия по различиям в их молекулярном строении. Ультрафиолетовый свет используется для возбуждения эндогенных флуорофоров (например, триптофана и аналогов), присутствующих в интересующей ткани [36]. Через рабочий канал стандартного цистоскопа вводится ультрафиолетовый светоизлу-

чающий зонд (360 и 450 нм), который располагается на незначительном расстоянии от подозрительной ткани. Для обработки изображений сигналы были преобразованы в отношения интенсивностей между двумя длинами волн и цветом, чтобы облегчить реальную интерпретацию времени [36].

В пилотном исследовании были продемонстрированы отличия РМП от доброкачественных изменений и нормального уротелия на основе спектра аутофлуоресценции в режиме реального времени [36]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения интенсивности сигнала в различных типах опухолей (включая поражения карциномы *in situ*), оценки рисков токсичности, вызываемых ультрафиолетом.

Многофотонная микроскопия (МФМ)

При МФМ флуоресценция достигается за счет нелинейного возбуждения молекул после одновременного поглощения двух или более фотонов меньшей энергии [37]. МФМ использует преимущества собственных флуорофоров ткани, то есть никотинамидадениндинуклеотида и коллагена, вместо экзогенных контрастных веществ. В дополнение к сигналам аутофлуоресценции, МФМ также может визуализировать нецентросимметричные структуры (например, коллаген) посредством генерации второй гармоники. Возбуждающий свет генерируется импульсным Ti-Sapphire-лазером, настроенным на 780 нм, в то время как детектируемые сигналы аутофлуоресценции находятся в диапазоне 420–530 нм и 355–420 нм соответственно [38]. Интерпретация полученных изображений упрощается за счет цветового кодирования обнаруженных сигналов и аутофлуоресценции. Последние исследования с использованием МФМ продемонстрировали изображения с высоким разрешением, проводимым на тканях после проведения ТУР мочевого пузыря. Данные изображения были сопоставимы с патоморфологическим исследованием по дифференцировке злокачественных и доброкачественных признаков. Подобно конфокальной лазерной эндомикроскопии, условия использования МФМ включают ограниченную глубину проникновения, не подходящую для постановки рака, и отсутствие морфологического признака на изображениях. Текущие исследования направлены на уменьшение размеров системы МФМ в компактный зонд, пригодный для использования *in vivo* [39, 40].

Сканирующая волоконная эндоскопия (СВЭ)

СВЭ использует ультратонкий (1,2 мм наконечник) гибкий эндоскоп, который обеспечивает широкоугольные, полноцветные изображения с вы-

соким разрешением [41]. Наконечник содержит оптическое волокно, которое спирально сканирует красный, зеленый и синий лазерный свет, сфокусированный на ткань. Обратный рассеянный свет собирается несколькими оптическими волокнами, и изображение генерируется попиксельно [42]. Малый диаметр уменьшает травматичность при инвазивном исследовании и расширяет возможности использования СВЭ в качестве автономного миниатюрного эндоскопа или в качестве зонда в сочетании с другими способами визуализации [43].

Благодаря интеграции автоматического сканирования, в будущем цистоскопия СВЭ позволит просматривать изображения в реальном времени. Панорамный вид также может обеспечить систематический способ картирования опухоли и обследования мочевого пузыря в продольном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые методы визуализации при проведении диагностики у больных РМП применяются в общеклинической практике для повышения эффективности обнаружения очаговых образований мочевого пузыря. Это позволяет повысить радикальность выполнения хирургического этапа лечения. Приме-

нение дополнительных методов, повышающих визуализацию, показало увеличение эффективности диагностики по сравнению со стандартной световой цистоскопией.

Узкоспектральная диагностика потенциально может быть наиболее перспективным поисковым механизмом для пациентов с НМИРМП с точки зрения простоты, стоимости и надежности данного метода.

Оптическая когерентная томография и конфокальная лазерная эндомироскопия на сегодняшний день в рутинную практику не внедрены, и продолжается их изучение.

В ряде исследований было показано, что применение методов оптимизации визуализации при диагностике РМП снижает частоту рецидива у больных НМИРМП по сравнению со стандартной световой цистоскопией. Однако применение всех новых методов диагностики может быть ограничено по ряду причин: ложноположительных результатов из-за воспалительного процесса, технической сложности и повышенной стоимости. Новые интраоперационные методы диагностики улучшают результаты хирургического лечения, но не влияют на выбор адъювантной терапии в зависимости от группы риска у пациентов с НМИРМП.

Участие авторов:

Заборский И.Н. – написание статьи.

Сафиуллин К.Н. – сбор материала.

Карякин О.Б. – редактирование.

Иванов С.А. – редактирование.

Чайков В.С. – сбор материала.

Дементьев И.О. – сбор материала.

Сидорин А.В. – сбор материала.

Гришин Г.Н. – сбор материала.

Юрченко А.Н. – сбор материала.

Authors contribution:

Zaborskii I.N. – writing an article.

Safiullin K.N. – material collection.

Karyakin O.B. – editing.

Ivanov S.A. – editing.

Chaikov V.S. – material collection.

Dementev I.O. – material collection.

Sidorin A.V. – material collection.

Grishin G.N. – material collection.

Yurchenko A.N. – material collection.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, 2019.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Springer International Publishing: New York; 2017. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
3. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) — 2019 Update. Eur Urol. 2019 Nov; 76(5): 639–657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
4. Алексеев Б.Я., Андронов А.С., Атдугев В.А., Байков Н.А., Важнин А.В., Васильев О.Н. и др. Рак мочевого пузыря

(классика и новации). Медфорум. Монография. Москва, 2017, 262 с.

5. Иванов С.А., Заборский И.Н., Чайков В.С. Лечение немuscle-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска. Вестник Урологии. 2017; 5(2): 42–49. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49>

6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol. 2017; 71(3): 447–461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>

7. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors-results of a prospective, randomized comparison to the

- standard approach. *Urology*. 2012 Apr; 79(4): 846–851. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.081>
8. Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH, Cookson MS, Downs TM, Gomella LG, et al. Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. *Nat Rev Urol*. 2014 Oct; 11(10): 589–596. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.245>
 9. Malmström P-U, Agrawal S, Bläckberg M, Boström PJ, Malavaud B, Zaak D, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: a vision for the future. *Scand J Urol*. 2017 Apr; 51(2): 87–94. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1283359>
 10. Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU Int*. 2011 Dec; 108(11): 1703–1707. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10485.x>
 11. Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О., Бабаев А.Б., Лощенов В.Б. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря. *Consilium Medicum*. 2018; 20(7): 37–40. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.7.37-40
 12. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013 Nov; 64(5): 846–854. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>
 13. Kamat A, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer — A New Analysis. *Bladder Cancer*. 2016 Apr 27; 2(2): 273–278. <https://doi.org/10.3233/BLC-160048>
 14. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ, Holzbeierlein JM, Willard B, Taylor JM, et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol*. 2018; 36(8): 361.e1–361.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.013>
 15. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, Lee H, Stewart S, Donat R, et al. “Real-life experience”: recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study. *World J Urol*. 2017 Dec; 35(12): 1871–1877. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2077-6>
 16. Bach T, Bastian PJ, Blana A, Kaminsky A, Keller S, Knoll T, et al. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventional study OPTIC III. *World J Urol*. 2017 May; 35(5): 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1925-0>
 17. Pagliarulo V, Alba S, Gallone MF, Di Stasi S, Cormio L, Petitti T, et al. Diagnostic Accuracy of Hexaminolevulinate in a Cohort of Patients Undergoing Radical Cystectomy. *J Endourol*. 2017; 31(4): 405–411. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0804>
 18. Drăgoescu PO, Tudorache Ș, Drocaș AI, Mitroi G, Pănuș A, Drăgoescu NAM, et al. Improved diagnosis and long-term recurrence rate reduction for non-muscle-invasive bladder cancer patients undergoing fluorescent hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58(4): 1279–1283.
 19. Lykke MR, Nielsen TK, Ebbensgaard NA, Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-transurethral resection of the bladder chemoprophylaxis. *Scand J Urol*. 2015 Jun; 49(3): 230–236. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1019562>
 20. Kata SG, Zreik A, Ahmad S, Chłosta P, Aboumarzouk O. Concurrent bladder cancer in patients undergoing photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: how many lesions do we miss under white light cystoscopy? *Cent European J Urol*. 2016; 69(4): 334–340. <https://doi.org/10.5173/cej.2016.896>
 21. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018; 59(2): 98–105. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.2.98>
 22. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerklund Johansen TE, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study. *Urology*. 2017; 102: 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.032>
 23. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. 2016; 70(3): 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>
 24. Xiong Y, Li J, Ma S, Ge J, Zhou L, Li D, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS ONE*. 2017; 12(2): e0170819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170819>
 25. Bryan RT, Shah ZH, Collins SI, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy: a new user’s experience. *J Endourol*. 2010 Aug; 24(8): 1339–1343. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0598>
 26. Kang W, Cui Z, Chen Q, Zhang D, Zhang H, Jin X. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 4; 8(14): 23880. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13054>
 27. Geavlete BF, Brînzea A, Checheriță IA, Zurac SA, Georgescu DA, Bastian AE, et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder — from pathology to narrow band imaging. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56(3): 1069–1076.
 28. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015 Aug 1; 15: 566. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1571-8>

29. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254(5035): 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>

30. Huang J, Ma X, Zhang L, Jia H, Wang F. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2018 Apr; 8(4): 609–612. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1566>

31. Xiong YQ, Tan J, Liu Y-M, Li Y-Z, You F-F, Zhang M-Y, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Sep; 27: 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.06.006>

32. Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer*. 2015 Jan 15; 121(2): 169–178. <https://doi.org/10.1002/ncr.28905>

33. Chang TC, Liu J-J, Hsiao ST, Pan Y, Mach KE, Leppert JT, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol*. 2013 May; 27(5): 598–603. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0549>

34. Liem EI, Freund JE, Baard J, de Bruin DM, Laguna Pes MP, Savci-Heijink CD, et al. Confocal Laser Endomicroscopy for the Diagnosis of Urothelial Carcinoma in the Bladder and the Upper Urinary Tract: Protocols for Two Prospective Exploratory Studies. *JMIR Res Protoc*. 2018 Feb 7; 7(2): e34. <https://doi.org/10.2196/resprot.8862>

35. Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C. V. Raman. *J Endourol*. 2007 Jan; 21(1): 8–11. <https://doi.org/10.1089/end.2006.9998>

36. Schäfer C, Etori D, Rouprêt M, Phé V, Tualle J-M, Tinet E, et al. Detection of bladder urothelial carcinoma using in vivo noncontact, ultraviolet excited autofluorescence measurements

converted into simple color coded images: a feasibility study. *J Urol*. 2013 Jul; 190(1): 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.100>

37. Zipfel WR, Williams RM, Webb WW. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov; 21(11): 1369–1377. <https://doi.org/10.1038/nbt899>

38. Jain M, Robinson BD, Scherr DS, Sterling J, Lee M-M, Wysock J, et al. Multiphoton microscopy in the evaluation of human bladder biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 May; 136(5): 517–526. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0147-OA>

39. Tewari AK, Shevchuk MM, Sterling J, Grover S, Herman M, Yadav R, et al. Multiphoton microscopy for structure identification in human prostate and periprostatic tissue: implications in prostate cancer surgery. *BJU Int*. 2011 Nov; 108(9): 1421–1429. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10169.x>

40. Rivera DR, Brown CM, Ouzounov DG, Pavlova I, Kobat D, Webb WW, et al. Compact and flexible raster scanning multiphoton endoscope capable of imaging unstained tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Oct 25; 108(43): 17598–17603. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114746108>

41. Seibel EJ, Brentnall TA, Dominitz JA. New endoscopic and cytologic tools for cancer surveillance in the digestive tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009 Apr; 19(2): 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.02.002>

42. Seibel EJ, Brown CM, Dominitz JA, Kimmey MB. Scanning single fiber endoscopy: a new platform technology for integrated laser imaging, diagnosis, and future therapies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jul; 18(3): 467–478, viii. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2008.05.001>

43. Yoon WJ, Park S, Reinhall PG, Seibel EJ. Development of an Automated Steering Mechanism for Bladder Urothelium Surveillance. *J Med Device*. 2009 Mar 1; 3(1): 11004. <https://doi.org/10.1115/1.3054381>

References

1. The State of cancer care in Russia in 2018, Ed. by A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G. V. Petrova, 2019. (In Russian).

2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer International Publishing: New York; 2017. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>

3. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) — 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 Nov; 76 (5): 639–657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>

4. Alekseev BYa, Andronov AS, Atduev VA, Baykov NA, Vazhenin AV, Vasiliev ON, et al. Bladder cancer (classics and innovations). *Medforum. Monograph*. Moscow, 2017, 262 p. (In Russian).

5. Ivanov SA, Zaborsky IN, Chaikov VS. Treatment of non-muscle-invasive high-risk bladder cancer. *The Journal of Urology*. 2017; 5 (2): 42–49. (In Russian). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49>

6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017; 71 (3): 447–461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>

7. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors—results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012 Apr; 79 (4): 846–851. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.081>

8. Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH, Cookson MS, Downs TM, Gomella LG, et al. Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. *Nat Rev Urol*. 2014 Oct; 11 (10): 589–596. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.245>

9. Malmström P-U, Agrawal S, Bläckberg M, Boström PJ, Malavaud B, Zaak D, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: a vision

- for the future. *Scand J Urol*. 2017 Apr; 51 (2): 87–94. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1283359>
10. Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU Int*. 2011 Dec; 108 (11): 1703–1707. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10485.x>
 11. Lorán O. B., Seregin A. V., Dadashev E. O., Babaev A. B., Loshchenov V. B. Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 37–40. (In Russian). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.7.37-40
 12. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013 Nov; 64 (5): 846–854. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>
 13. Kamat A, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer — A New Analysis. *Bladder Cancer*. 2016 Apr 27; 2 (2): 273–278. <https://doi.org/10.3233/BLC-160048>
 14. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ, Holzbeierlein JM, Willard B, Taylor JM, et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol*. 2018; 36 (8): 361.e1–361.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.013>
 15. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, Lee H, Stewart S, Donat R, et al. “Real-life experience”: recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study. *World J Urol*. 2017 Dec; 35 (12): 1871–1877. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2077-6>
 16. Bach T, Bastian PJ, Blana A, Kaminsky A, Keller S, Knoll T, et al. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventional study OPTIC III. *World J Urol*. 2017 May; 35 (5): 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1925-0>
 17. Pagliarulo V, Alba S, Gallone MF, Di Stasi S, Cormio L, Petitti T, et al. Diagnostic Accuracy of Hexaminolevulinate in a Cohort of Patients Undergoing Radical Cystectomy. *J Endourol*. 2017; 31 (4): 405–411. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0804>
 18. Drăgoescu PO, Tudorache Ș, Drocaș AI, Mitroi G, Pănuș A, Drăgoescu NAM, et al. Improved diagnosis and long-term recurrence rate reduction for non-muscle-invasive bladder cancer patients undergoing fluorescent hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58 (4): 1279–1283.
 19. Lykke MR, Nielsen TK, Ebbensgaard NA, Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-transurethral resection of the bladder chemoprophylaxis. *Scand J Urol*. 2015 Jun; 49 (3): 230–236. <https://doi.org/10.3109/21681805.2015.1019562>
 20. Kata SG, Zreik A, Ahmad S, Chłosta P, Aboumarzouk O. Concurrent bladder cancer in patients undergoing photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: how many lesions do we miss under white light cystoscopy? *Cent European J Urol*. 2016; 69 (4): 334–340. <https://doi.org/10.5173/cej.2016.896>
 21. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018; 59(2): 98–105. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.2.98>
 22. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerklund Johansen TE, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study. *Urology*. 2017; 102: 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.032>
 23. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. 2016; 70 (3): 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>
 24. Xiong Y, Li J, Ma S, Ge J, Zhou L, Li D, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS ONE*. 2017; 12 (2): e0170819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170819>
 25. Bryan RT, Shah ZH, Collins SI, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy: a new user’s experience. *J Endourol*. 2010 Aug; 24 (8): 1339–1343. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0598>
 26. Kang W, Cui Z, Chen Q, Zhang D, Zhang H, Jin X. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 4; 8 (14): 23880. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13054>
 27. Geavlete BF, Brînzea A, Checheriță IA, Zurac SA, Georgescu DA, Bastian AE, et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder — from pathology to narrow band imaging. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56 (3): 1069–1076.
 28. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015 Aug 1; 15: 566. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1571-8>
 29. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254 (5035): 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
 30. Huang J, Ma X, Zhang L, Jia H, Wang F. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2018 Apr; 8 (4): 609–612. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1566>
 31. Xiong YQ, Tan J, Liu Y-M, Li Y-Z, You F-F, Zhang M-Y, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis*

- Photodyn Ther. 2019 Sep; 27: 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.06.006>
32. Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer*. 2015 Jan 15; 121 (2): 169–178. <https://doi.org/10.1002/cncr.28905>
33. Chang TC, Liu J-J, Hsiao ST, Pan Y, Mach KE, Leppert JT, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol*. 2013 May; 27 (5): 598–603. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0549>
34. Liem EI, Freund JE, Baard J, de Bruin DM, Laguna Pes MP, Savci-Heijink CD, et al. Confocal Laser Endomicroscopy for the Diagnosis of Urothelial Carcinoma in the Bladder and the Upper Urinary Tract: Protocols for Two Prospective Exploratory Studies. *JMIR Res Protoc*. 2018 Feb 7; 7 (2): e34. <https://doi.org/10.2196/resprot.8862>
35. Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C.V. Raman. *J Endourol*. 2007 Jan; 21 (1): 8–11. <https://doi.org/10.1089/end.2006.9998>
36. Schäfer C, Ettori D, Rouprêt M, Phé V, Tualle J-M, Tinet E, et al. Detection of bladder urothelial carcinoma using in vivo noncontact, ultraviolet excited autofluorescence measurements converted into simple color coded images: a feasibility study. *J Urol*. 2013 Jul; 190 (1): 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.100>
37. Zipfel WR, Williams RM, Webb WW. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov; 21 (11): 1369–1377. <https://doi.org/10.1038/nbt899>
38. Jain M, Robinson BD, Scherr DS, Sterling J, Lee M–M, Wysock J, et al. Multiphoton microscopy in the evaluation of human bladder biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 May; 136 (5): 517–526. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0147-OA>
39. Tewari AK, Shevchuk MM, Sterling J, Grover S, Herman M, Yadav R, et al. Multiphoton microscopy for structure identification in human prostate and periprostatic tissue: implications in prostate cancer surgery. *BJU Int*. 2011 Nov; 108 (9): 1421–1429. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10169.x>
40. Rivera DR, Brown CM, Ouzounov DG, Pavlova I, Kobat D, Webb WW, et al. Compact and flexible raster scanning multiphoton endoscope capable of imaging unstained tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Oct 25; 108 (43): 17598–17603. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114746108>
41. Seibel EJ, Brentnall TA, Dominitz JA. New endoscopic and cytologic tools for cancer surveillance in the digestive tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009 Apr; 19 (2): 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.02.002>
42. Seibel EJ, Brown CM, Dominitz JA, Kimmey MB. Scanning single fiber endoscopy: a new platform technology for integrated laser imaging, diagnosis, and future therapies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jul; 18 (3): 467–478, viii. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2008.05.001>
- Yoon WJ, Park S, Reinhall PG, Seibel EJ. Development of an Automated Steering Mechanism for Bladder Urothelium Surveillance. *J Med Device*. 2009 Mar 1; 3 (1): 11004. <https://doi.org/10.1115/1.3054381>

Информация об авторах:

Заборский Иван Николаевич* – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Сафиуллин Кадир Назипович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 1981-8709, AuthorID: 694287

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Чайков Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828

Деметьев Иван Олегович – младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Сидорин Алексей Владимирович – врач патологоанатомического отделения МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4774-9358, AuthorID: 959069

Гришин Геннадий Николаевич – ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 9295-4300, AuthorID: 694010

Юрченко Андрей Николаевич – врач-уролог консультативно-поликлинического отделения с дневным стационаром и научной группой МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Information about authors:

Ivan N. Zaborskii* – researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809

Kadir N. Safullin – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 1981-8709, AuthorID: 694287

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, honored scientist of the Russian Federation, head of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the prostate cancer brachytherapy group A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Director A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Vladimir S. Chaikov – researcher of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828

Ivan O. Dementev – Junior research associate of the Department of radiation and surgical treatment of urological diseases with the group of brachytherapy for prostate cancer A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Aleksei V. Sidorin – doctor of the pathology Department A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4774-9358, AuthorID: 959069

Gennadii N. Grishin – leading researcher of the Department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 9295-4300, AuthorID: 694010

Andrei N. Yurchenko – urologist of the consultative and polyclinic Department with a day hospital and a scientific group A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.