

Мартов А.Г., Андронов А.С., Максимов В.А., Ергаков Д.В.

Узкоспектральная видеофиброцистоскопия в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

ГКУБ №47, г. Москва

Martov A.G., Andronov A.S., Maksimov V.A., Ergakov D.V.

Narrow-band imaging fibrocystoscopy in the diagnosis of nonmuscle-invasive bladder cancer

Резюме

Целью работы являлась оценка опыта использования в клинической практике узкоспектральной фиброцистоскопии в диагностике первичных и рецидивных опухолей мочевого пузыря.

Пациенты и методы: проспективное контролируемое исследование диагностической ценности узкоспектральной фиброцистоскопии в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря было проведено в ГКУБ № 47 с января 2008 по декабрь 2010 г. В исследование было включено 294 пациента с РМП. Первоначально биопсия мочевого пузыря выполнялась под контролем традиционного «белого света», а затем в режиме узкоспектральной фиброцистоскопии. Нами проведено сравнение эндоскопических находок и последующих морфологических заключений. Всего получено 946 биопсий. Результаты: При эндоскопических осмотрах всего было выявлено 312 папиллярных опухолей и в 634 случаях при эндоскопическом осмотре опухоли обнаружено не было.

При выполнении цистоскопии в «белом свете» было выявлено 169 (54%) опухолей и в 143 (46%) случаях опухоли были пропущены. Чувствительность, специфичность, положительное, отрицательное прогностическое значение и коэффициент правдоподобия цистоскопии в «белом свете» составили соответственно 54%, 74%, 50,6%, 76,6% и 2,1. Узкоспектральная фиброцистоскопия выявила 291 папиллярную опухоль из 312 найденных. Только 21 опухоль оказалась пропущенной при выполнении узкоспектральной фиброцистоскопии, диагностические показатели узкоспектральной фиброцистоскопии составили соответственно 93,3%, 67,4%, 58,4%, 95,3% и 2,8.

Для пациентов с раком *in situ* аналогичные показатели были: 51%, 74%, 69,4%, 56,8% и 1,96 для цистоскопии в «белом свете» и 89,4%, 82,5%, 85,5%, 87% и 5,1 для узкоспектральной фиброцистоскопии.

Заключение: Узкоспектральная фиброцистоскопия является простым и эффективным методом диагностики рака мочевого пузыря, включая рак *in situ*, применение которой не требует введения фотосенсибилизаторов благодаря высокой специфичности, высоким показателям отрицательного прогностического значения и коэффициента правдоподобия.

Ключевые слова: узкоспектральная фиброцистоскопия, рак мочевого пузыря.

Summary

Purpose: We evaluated the use of narrow-band imaging (NBI) cystoscopy for the detection of bladder cancer and analyzed its diagnostic efficacy in cases of carcinoma *in situ* (CIS).

Patients and Methods: A prospective controlled study of NBI was conducted in 294 consecutive patients with definite or suspected bladder cancer. Transurethral targeted biopsies were performed after white light imaging (WLI) and NBI cystoscopy, and the histologic outcomes were compared.

Results: A total of 946 biopsies were taken, 312 tumors were revealed and other 634 pieces were tumor-free. WLI shows tumor in 169 cases (54%) and missed 143 tumors (46%). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and likelihood ratio of a negative test (NLR) for the detection of bladder tumors using WLI in all patients were 54%, 74%, 50,6%, 76,6% and 2,1, respectively.

NBI shows 291 tumors of 312 tumor-positive histological cases. Only 21 tumors were missed. The same as for WLI diagnostic parameters for the detection of bladder tumors using NBI in all patients were 93,3%, 67,4%, 58,4%, 95,3% and 2,8, respectively. The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and NLR for the detection of CIS using NBI were 89,4%, 82,5%, 85,5%, 87%, 5,1 and for WLI 51%, 74%, 69,4%, 56,8%, 1,96, respectively.

Conclusions: NBI is a simple and effective method for identifying bladder tumors including CIS without the need for dyes because of its high sensitivity, high NPV and NLR.

Key words: narrow-band imaging fibrocystoscopy, bladder cancer.

Введение

Проблема высокой частоты рецидивов после трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП) по поводу мышечно-неинвазивного (поверхностного) рака является ключевой в лечении больных с подобным заболеванием. По данным Б.П. Матвеева (2001г) частота рецидивов опухоли в после трансуретральной резекции составляет от 50 до 90% [1]. По данным Н. А. Лопаткина (2003) основными факторами риска развития рецидива являются стадия Т, критерий G и мультифокальность [2]. Основными причинами такой высокой частоты рецидивов являются: диффузный характер неопластических изменений уротелия, наличие рака *in situ*, возможность имплантации опухолевых клеток во время операции и нерадикальное удаление самой опухоли.

В настоящее время наиболее важными путями решения проблемы являются повышение радикальности удаления первичной опухоли (биполярная трансуретральная резекция, гольмиевая лазерная резекция, вапоризация), выявление не визуализируемых стандартными методами новообразований (фотодинамическая диагностика), контроль за радикальностью удаления первичной опухоли и уточнение стадии заболевания (ранняя повторная цистоскопия и биопсия мочевого пузыря, цитологический анализ мочи). Для своевременной диагностики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря таким пациентам регулярно, пожизненно выполняются контрольные цистоскопии. Традиционно контрольные цистоскопии выполняются с использованием «белого света».

Узкоспектрое (NBI - narrow band imaging) изображение является новой медицинской технологией и представляет собой технологию, позволяющую усилить оптическое изображение посредством формирования узких пучков света определенной длины, которая в подавляющем большинстве поглощается гемоглобином и распространяется только в поверхностных тканях, усиливая, таким образом, контрастность изображения слизистой мочевого пузыря и сосудов подслизистого слоя в два раза. Весьма впечатляющие первоначальные результаты, полученные нами в 2009 г послужили основанием для проведения нами длительного проспективного исследования, направленного на оценку диагностической ценности узкоспектральной фиброцистоскопии [3].

Целью настоящей работы является оценка возможностей и определение места узкоспектральной видеофиброцистоскопии в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря и его рецидивов.

Материалы и методы

В исследование было включено 300 пациентов (214 мужчины и 86 женщин, возраст 26-88 лет, ср.возраст-62,6 лет) с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря,

оперированных в ГКУБ № 47 г. Москвы с января 2008 по декабрь 2010 гг. и находящихся под динамическим наблюдением клиники не менее 6 месяцев после ТУР. 6 пациентов были из исследования по различным причинам. 138 больных (47%) после ТУРМП проводилась терапия митомизином С, 127 (43%) – БЦЖ-терапия, остальные (29 б-х, 10%) не получали адьювантного лечения.

По клиническому течению у 136 больных (46%) рецидива не было отмечено, у 124 (42%) - был отмечен единичный рецидив и у 34 больных (12%) были отмечены множественные рецидивы опухоли. Стадия pTa была у 68 пациентов (23%) и у 226 – pT1 (77%). Степень дифференцировки G1 была выявлена у 69 (23%) больных, G2 – у 173 (59%), G3 – у 52 (17%) пациентов. Помимо вышеуказанных данных, рак *in situ* был дополнительно выявлен у 94 пациентов.

Таким образом, для окончательного анализа нами было отобрано 294 пациента с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Приведенные данные об естественном течении заболевания, стадиях Т и G свидетельствуют о достаточной репрезентативности выборки, т.е. данные, полученные при ее изучении могут быть успешно экстраполированы на все многообразие пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Первоначально всем пациентам проведена фиброцистоскопия с помощью видеофиброцистоскопа («Olympus», Япония) с использованием стандартного «белого света», затем выполнялась узкоспектральная фиброцистоскопия. Изображение всех выявленных образований фиксировалось в ходе видеозаписи операции, выполнялась биопсия и удаление опухолей методом монополярной или биполярной трансуретральной резекции. Полученный гистологический материал отправлялся на гистологическое исследование. Всего было обработано 946 биопсий.

В соответствии с целями и задачами исследования производилась статистическая обработка результатов эндоскопических и морфологических исследований, полученных при узкоспектральной фиброцистоскопии по сравнению с «золотым» стандартом диагностики рака мочевого пузыря цистоскопии в «белом» свете. На количественном уровне определялась чувствительность и специфичность метода. На качественном уровне производилась оценка положительного и отрицательного прогностических значений, вычислялся коэффициент правдоподобия для обоих методов. Данные вычисления были проведены как для всей когорты больных раком мочевого пузыря, а также для выборки пациентов с выявленным раком *in situ*.

Результаты и обсуждение

Всего при проведении цистоскопий 300 пациентам

Таблица 1. Эндоскопическая характеристика образований, пропущенных при цистоскопии в «белом свете» и выявленных в узкоспектровом режиме

Эндоскопическая характеристика новообразования	Кол-во опухолей (%)
Папиллярная опухоль на узком основании	7 (6)
Папиллярная опухоль на широком основании	6 (5)
Непапиллярная (солидная) опухоль	10(8)
Зона очаговой гиперемии	68 (56)
Очаговый отек слизистой	21 (17)
Тотальная гиперемия слизистой	10 (8)
Всего	122 (100)

Таблица 2. Данные об эндоскопически выявленных опухолях и морфологической верификации диагноза при цистоскопии в «белом свете» и узкоспектровой цистоскопии

Опухоль	Цистоскопия в «белом свете»			Узкоспектровая цистоскопия		
	Положит	Отрицат	Всего	Положит	Отрицат	Всего
Положит	169	143	312	291	21	312
Отрицат	165	469	634	207	427	634
Всего	334	612	946	498	448	946

Таблица 3. Данные статистических методов обработки диагностической ценности цистоскопии в «белом свете» и узкоспектровой цистоскопии (* - $p < 0,05$)

Статистический показатель	Цистоскопия в «белом свете»		Узкоспектровая цистоскопия	
	Числитель	Знаменатель	Числитель	Знаменатель
Чувствительность	169/312	54%	291/312	93,3%*
Специфичность	469/634	74%	427/634	67,4%*
Положительное прогностическое значение	169/334	50,6%	291/498	58,4%
Отрицательное прогностическое значение	469/612	76,6%	427/448	95,3%*
Коэффициент правдоподобия	2,1		2,8*	

было получено 946 гистологических заключений. При эндоскопических осмотрах всего было выявлено 312 папиллярных опухолей и в 634 случаях при эндоскопическом осмотре опухоли обнаружено не было. При выполнении цистоскопии в «белом свете» было выявлено 169 (54%) опухолей и в 143 (46%) случаях опухоли были пропущены. Таким образом, чувствительность цистоскопии в «белом свете» составила 54%.

Узкоспектровая цистоскопия выявила 291 папиллярную опухоль из 312 найденных. Только 21 опухоль оказалась пропущенной при выполнении узкоспектровой фиброцистоскопии, т.е. чувствительность узкоспектровой фиброцистоскопии составила 93,3%. Нельзя не отметить, что чувствительность метода узкоспектровой фиброцистоскопии значительно превосходит таковую для фиброцистоскопии в «белом свете».

Исходя данных таблицы № 1, наиболее часто пропускаемой эндоскопической формой рака мочевого пузыря являются непапиллярные образования, такие как очаговая или тотальная гиперемия слизистой, а также зона локального отека слизистой.

На рисунках № 1 и 2 (смотрите рисунки на цветной вкладке журнала) представлены различия в эндоскопической картине при цистоскопии в «белом свете» и узкоспектровой цистоскопии.

При проведении цистоскопии в «белом свете» было получено 334 положительных гистологических заключе-

ния (т.е. был выявлен переходно-клеточный рак) и в 612 случаях опухоли не было выявлено (т.е. результат гистологического заключения был отрицателен) (таблица № 2). С помощью узкоспектрового оборудования рак был выявлен в 498 препаратах и в 448 – опухоли выявлено не было. Таким образом, специфичность цистоскопии в «белом свете» составила 74%, а специфичность узкоспектровой фиброцистоскопии – 67,4% (таблица № 3).

Узкоспектровая цистоскопия является более ценным в отношении диагностики рака мочевого пузыря методом, чем традиционная цистоскопия, так как ее коэффициент правдоподобия выше, чем при традиционной цистоскопии.

Медицинский смысл выявленной закономерности свидетельствует, прежде всего, о том, что исследование мочевого пузыря с помощью старого «золотого» стандарта не всегда оказывается достаточно информативным для диагностики рака мочевого пузыря. Проведенный нами анализ случаев, когда при узкоспектровой фиброцистоскопии опухоли были выявлены (122 опухоли, пропущенные при традиционной цистоскопии) показал, что только 19% опухолей были пропущены при традиционной цистоскопии в результате их локализации (передняя стенка, область шейки мочевого пузыря), остальные 81% (!) случаев составили эндофитные или стелящиеся формы рака, которые не видны при традиционной цистоскопии вне зависимости от их локализации. Таким образом, вып-

Таблица 4. Данные о выявленных опухолях и морфологической верификации рака *in situ* при цистоскопии в «белом свете» и узкоспектровой цистоскопии

Рак <i>in situ</i>	Цистоскопия в «белом свете»			Узкоспектровая цистоскопия		
	Положит	Отрицат	Всего	Положит	Отрицат	Всего
Положит	68	64	132	118	14	132
Отрицат	30	84	114	20	94	114
Всего	98	148	246	138	108	246

нение узкоспектровой фиброцистоскопии может являться новым «золотым стандартом» эндоскопической диагностики рака мочевого пузыря. Перспективным является сравнение метода с фотодинамической цистоскопией, так как к преимуществам последней также относится лучшая диагностика непапиллярных форм рака мочевого пузыря и рака *in situ*. Однако, применение узкоспектровой фиброцистоскопии не требует введения специальных фотосенсибилизаторов, легко применимо и осуществимо в условиях поликлиники, что позволяет сделать метод скрининговым в отношении диагностики рака мочевого пузыря.

В нашем исследовании традиционная цистоскопия в «белом свете» показала большую специфичность, чем метод узкоспектровой фиброцистоскопии – 74% против 67,4%. Нами выявлено два фактора, объясняющих более низкую специфичность узкоспектровой цистоскопии по сравнению с традиционной цистоскопией: 1) необходимость обучения методики узкоспектрового исследования и накоплению достаточного опыта для правильной интерпретации выявляемой эндоскопической картины; 2) основные различия между выявленными и невыявленными формами рака составили непапиллярные формы рака мочевого пузыря (очаговая гиперемия, отек слизистой). Следовательно, не имея достаточных гарантий для эндоскопического выявления опухоли, сложно говорить о выявлении рака только на основании эндоскопического исследования.

В защиту вышесказанных факторов можно привести сравнительные показатели положительного и отрицательного прогностических значений для каждого метода, каждые из которых оказались выше для метода узкоспектровой цистоскопии по сравнению с традиционной цистоскопией в «белом свете». Положительное прогностическое значение составило соответственно 58,4% против 50,6%, а отрицательное прогностическое значение – 95,3% (!) против 76,6%. Данные цифры свидетельствуют о крайне высоком отрицательном прогностическом значении метода, что делает его действительно новым «золотым» стандартом диагностики рака мочевого пузыря. Т.е. если при выполнении узкоспектрового исследования у уролога не возникло подозрения на наличие первичной опухоли или рецидива, то вероятность ее обнаружения при взятии случайной биопсии из слизистой, которая не изменена при осмотре в узкоспектровом режиме, составляет только 4,7% против 23,7% при осмотре в «белом свете». Данное заключение имеет весьма важный клинический смысл, суть которого состоит в том, что выполнение узкоспектровой фиброцистоскопии в руках уролога, имеющего достаточный опыт применения и трактовки мето-

да (более 100 вмешательств, по нашему мнению), позволяет без проведения случайной биопсии исключить рак мочевого пузыря.

Клиническое значение положительного прогностического значения состоит в том, что только в 58,4% и 50,6% опухоль, определяемая при эндоскопическом осмотре (узкоспектровая фиброцистоскопия и фиброцистоскопия в «белом свете») получит свое морфологическое подтверждение. Таким образом, обнаружение папиллярной опухоли при эндоскопическом осмотре требует проведения обязательной биопсии с последующим разделением (экзофитная часть отдельно от основания опухоли) морфологическим исследованием. Необходимости взятия случайной биопсии из неизмененной (при осмотре в узкоспектровом режиме) слизистой мочевого пузыря нет.

Выявление непапиллярных форм рака имеет важное клиническое значение, так как выявление внутриэпителиального рака является показанием к проведению БЦЖ-терапии. Учитывая важное клиническое значение рака *in situ* нами была выделена отдельная группа пациентов (94 больных, 246 биоптатов) и проведен дополнительный анализ чувствительности, специфичности, а также положительного и отрицательного прогностических значений и коэффициента правдоподобия для стандартной цистоскопии и узкоспектровой цистоскопии. Вышеуказанные статистические показатели приведены в таблицах № 4 и 5. Чувствительность и специфичность традиционной цистоскопии существенно не отличаются от аналогичных показателей, полученных для диагностики папиллярных форм рака, что косвенно свидетельствует о корректности выбранного дизайна исследования.

Данное выборочное исследование было проведено нами после окончания периода обучения выполнения узкоспектровой фиброцистоскопии, поэтому специфичность исследования соответственно составила 82,5% против 67,4% при диагностике папиллярных форм рака. Высокие показатели положительного и отрицательного прогностических значений метода узкоспектровой фиброцистоскопии свидетельствуют о достаточной надежности эндоскопической диагностики рака *in situ*, что однако не имеет решающего клинического значения, так как диагноз рака *in situ* всегда требует морфологической верификации диагноза. Тем не менее биопсия из участков слизистой, предварительно выбранных при осмотре в узкоспектровом режиме, позволяет точнее в 2,6 раза выявить рак *in situ*, чем при использовании традиционной цистоскопии. Таким образом, при подозрении на наличие рака *in situ* желательнее выполнять биопсию мочевого пузыря под контролем узкоспектрового изображения.

Таблица 5. Данные статистических методов обработки диагностической ценности в отношении рака *in situ* при цистоскопии в «белом свете» и узкоспектральной цистоскопии (* - $p < 0,05$)

Статистический показатель	Цистоскопия в «белом свете»		Узкоспектральная цистоскопия	
	Числитель	Процент	Числитель	Процент
Чувствительность	68/132	51%	118/132	89,4%*
Специфичность	84/114	74%	94/114	82,5%
Положительное прогностическое значение	68/98	69,4 %	118/138	85,5%*
Отрицательное прогностическое значение	84/148	56,8 %	94/108	87%*
Коэффициент правдоподобия	1,96		5,1*	

На рисунках № 3 и 4 (смотрите рисунки на цветной вкладке журнала) представлены различия в эндоскопической картине рака *in situ* при цистоскопии в «белом свете» и узкоспектральной цистоскопии.

Проведенное нами исследование, свидетельствующее о высокой чувствительности и специфичности метода узкоспектральной фиброцистоскопии, в сочетании с его малой инвазивностью позволяют нам рекомендовать метод в качестве скрининг-метода первичной диагностики рака мочевого пузыря. Показаниями к его применению при подозрении на опухоль мочевого пузыря являются: 1) выявление объемного образования мочевого пузыря при ультразвуковом исследовании; 2) положительный результат цитологического анализа мочи; 3) наличие макро- или микрогематурии.

При контрольном обследовании узкоспектральной фиброцистоскопия показана в качестве основного контрольного метода обследования у пациентов после проведения адьювантного лечения рака мочевого пузыря и у пациентов с раком *in situ*.

К «техническим» показаниям для использования фиброцистоскопии является невозможность укладки пациента в цистоскопическое положение, т.е. невозможность разведения нижних конечностей (анкилоз тазобедренных суставов, спастическая нижняя парапарезия после нарушения мозгового кровообращения) или невозможность ровно лечь на спину (аномалии позвоночника, болезнь Бехтерева). Выполнение фиброцистоскопии предпочтительнее также при наличии показаний для эндоскопического осмотра мочевого пузыря у больных с предстательной железой больших размеров вследствие меньшей травматичности фиброцистоскопа, а также при

большой длине простатического отдела уретры.

Противопоказаниями к фиброуретроцистоскопии являются острые воспалительные заболевания мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, органов мошонки и предстательной железы, а также стриктура уретры, что является препятствием для проведения инструмента.

Ограничениями к проведению трансуретральной фиброуретроцистоскопии может являться сильно выраженная макрогематурия и тампонада мочевого пузыря, когда большое количество сгустков крови и фибрина препятствует нормальному осмотру мочевого пузыря и уретры, когда даже активная аспирация не улучшает качества эндоскопической картины.

Выводы

Необходимо дальнейшее изучение метода, разработка и оптимизация методики лазерной резекции мочевого пузыря под контролем фиброцистоскопа. Перспективными направлениями исследований в этой области является изучение сравнительной ценности фотодинамической и узкоспектральной цистоскопии в моноварианте и в комбинации с оптической когерентной томографией и Рамановской спектроскопией. Мы продолжаем изучение метода для получения ответов на эти вопросы. ■

Мартов А.Г. - профессор, д.м.н., зав. отделением андрологии г. Москва, ГКУБ № 47. Андронов А.С. г. Москва, ГКУБ № 47. Максимов В.А. - д.м.н., главный врач г. Москва ГКУБ № 47. Ергаков Д.В. г. ГКУБ № 47. Автор, ответственный за переписку – Ергаков Дмитрий Валентинович, 105425 г. Москва, 3-я Парковая улица, 51, ГКУБ № 47, dergakov@mail.ru, +79262240774.

Литература:

1. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П.Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 197–406.
2. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гуцун Б.Л., Гнатюк А.П., Ергаков Д.В., Серебряный С.А. Диагностика и лечение рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря путем изменения ранней повторной цистоскопии, биопсии мочевого пузыря. Урология 2003; № 5 45–49.
3. Мартов А.Г., Максимов В.А., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Узкоспектральная фиброцистоскопия в диагностике рака мочевого пузыря. Урология 2009, № 5; 54–59.

Узкоспектральная видеофиброцистоскопия в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

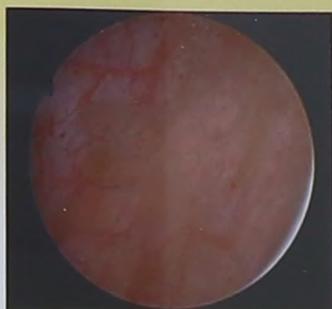


Рис.1. Цистоскопия в «белом свете». Видна небольшая папиллярная опухоль на широком основании



Рис.2. Узкоспектральное изображение. Желтой стрелкой указан стелющийся непапиллярный, больший по размерам характер поражения слизистой мочевого пузыря

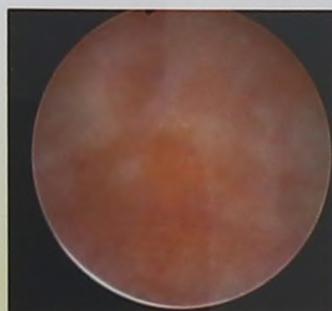


Рис.3. Цистоскопия в «белом свете». Определяется гиперемия слизистой, расцененная как проявление хронического цистита.

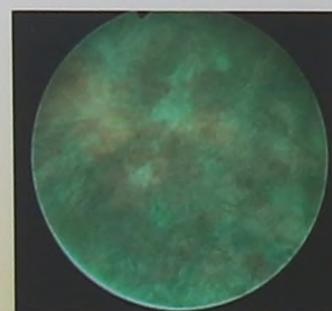


Рис.4. Узкоспектральная цистоскопия. Определяются коричневые пятна, соответствующие зонам рака in situ.

Непосредственные и отдаленные результаты забрюшинной лимфаденэктомии в лечении герминогенных опухолей яичка



Рис.1. Вид операционного поля после выполнения ЗЛАЭ (1 – нижняя брыжеечная артерия; 2 – нижняя полая вена; 3 – общая подвздошная артерия слева; 4 – аорта; 5 – левая почечная вена; 6 – мочеточ-ник).



Рис. 2. Вид операционного поля после выполнения ЗЛАЭ (1 – правая почечная артерия; 2 – аорта; 3 – нижняя полая вена)