

НЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Проф. А. С. ПЕРЕВЕРЗЕВ, доц. Р. В. СТЕЦИШИН

NON-INVASIVE BLADDER CANCER: URGENT ISSUES OF STAGING AND NEW APPROACHES TO TREATMENT

A. S. PEREVERSEV, R. V. STETSISHIN

Харьковская медицинская академия последиplomного образования

Рассмотрены особенности диагностики неинвазивного рака мочевого пузыря, предложены варианты новых видов химио- и иммунотерапии.

Ключевые слова: мочевого пузыря, поверхностный рак, диагностика, трансуретральная резекция, химиотерапия, иммунотерапия.

The peculiarities of diagnosis of non-invasive bladder cancer are discussed; the variants of new types of chemo- and immunotherapy are suggested.

Key words: bladder, superficial cancer, diagnosis, transurethral resection, chemotherapy, immunotherapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее частой опухолью мочевого тракта и в онкоурологии занимает второе место после рака предстательной железы. В общеонкологической статистике его частота составляет от 6 до 8% всех новообразований у мужчин и от 2 до 3% — у женщин. РМП рассматривается в основном как болезнь пожилого возраста и пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетия жизни, хотя имеются сообщения о повышении частоты заболеваемости у молодых пациентов. Сразу следует отметить, что переходноклеточный РМП у лиц моложе 40 лет встречается в 0,4–2% случаев. Анализируя результаты лечения 21 больного, у которых превалировал неинвазивный рак низкой градации (< G3), отмечено относительно благоприятное течение с низкой частотой рецидивирования и прогрессии именно у молодых [1].

Необходимо отметить происшедшее в последнее время изменение терминологии. Так, в частности, используемый ранее термин «поверхностный рак» заменен термином «немышечно-инвазивный рак». По нашему мнению, вовсе нет надобности в употреблении слова «немышечно», вполне достаточно простого и понятного названия «неинвазивный» как антипода «инвазивному».

Эпидемиология РМП отчетливо ассоциируется с некоторыми предрасполагающими факторами. Так, в частности, еще более 100 лет назад отмечена повышенная частота РМП у рабочих анилиновой промышленности. Многочисленные исследования отчетливо демонстрируют четкую ассоциацию ароматических аминов с развитием РМП. К развитию болезни ведет длительное контактирование с химикалиями, красками, а также

вдыхание дизельного дыма, паров бензина. К сожалению, к важным факторам риска развития РМП относится курение. Курящие подвергаются опасности развития уротелиального рака в 2–6 раз чаще, чем некурящие. Убедительным подтверждением возросшей частоты развития РМП служат многочисленные наблюдения диагностирования этого вида новообразований у курящих женщин. В России число зарегистрированных пациентов с РМП в 2006 г. составило 68 тыс. 129 человек, что соответствует 47,6/100 000 населения. Ежегодно в этой стране выявляют 11 973 новых случаев заболеваемости этим видом рака. Умирает 23,11% больных от общего числа заболевших [2]. В Германии в 2002 г. диагностировано 26 тыс. больных РМП, а число умерших ежегодно составляет около 5 тыс. В окончательном диагнозе оказывается около 70% неинвазивных форм, из которых рецидивировать приблизительно 50%, а 5–10% позже трансформируется в инвазивный рак [3].

Редко (около 7%) мочепузырные опухоли встречаются внутри врожденных дивертикулов. В регионах, эндемичных по шистосоматозу, отмечается высокая частота эпителиальных опухолей в основном ороговевающего клеточного типа. К настоящему времени отчетливо выявляется генетическая предрасположенность к РМП. В клиническом плане этот вид новообразований изначально сопровождается макрогематурией, преимущественно безболевого и с отсутствием сгустков крови в моче. Довольно часто появлению крови в моче сопутствуют дизурические расстройства.

В современных условиях изначальное диагностическое обследование проводится ультра-

звуковым методом. При умеренно наполненном мочевом пузыре (МП) можно с высокой вероятностью обнаружить наличие образования, причем небольших размеров, а также оценить основание опухоли (рис. 1). К преимуществам метода, помимо отсутствия инвазивности, относится возможность распознавания локализации, объема, состояния прилежащей к опухоли стенки МП, в особенности ее толщины [4]. Наряду с отмеченными возможностями ультразвуковое сканирование позволяет оценить анатомические особенности почек и частично верхних мочевых путей.

Помимо факторов риска, пусковым механизмом развития РМП является дестабилизация молекулярно-клеточных взаимоотношений. По-

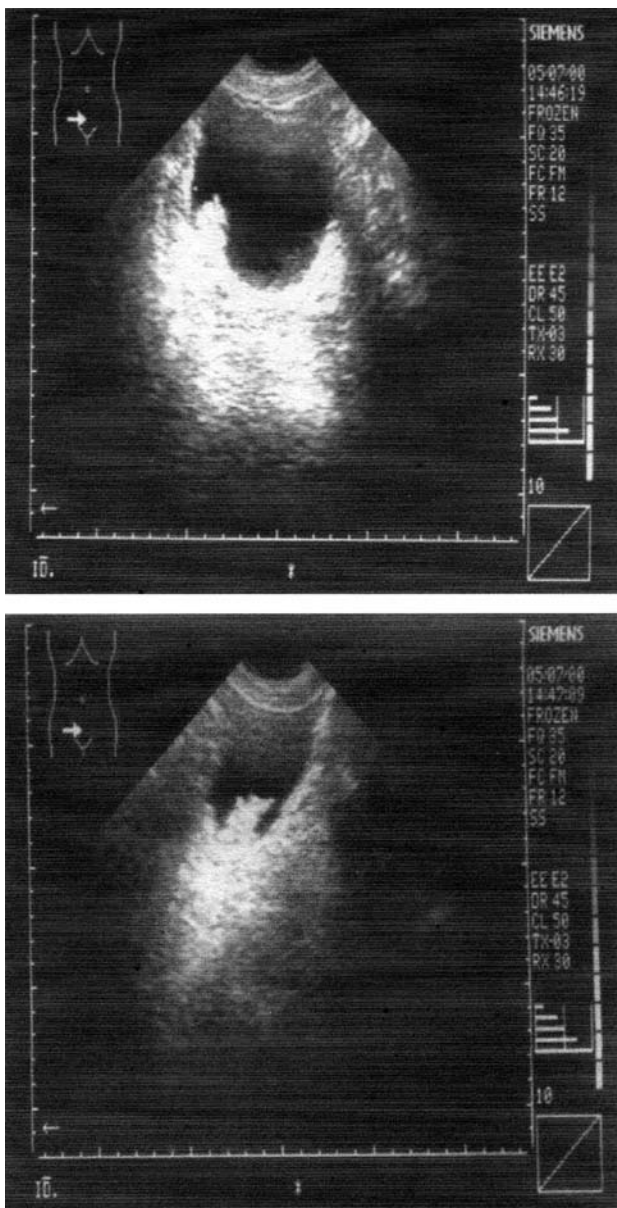


Рис. 1. Трансбрюшинная ультрасонограмма в двух проекциях. Стадия Т_a неинвазивного рака мочевого пузыря

лучены неопровержимые доказательства мутаций в системе определенных генов, «ответственных» за возникновение уротелиального рака. К ним, в первую очередь, относятся «поломки» гена p53, являющегося, по сути, хранителем человеческого генома. Согласно современным данным, 70–80% неинвазивных опухолей являются генетически стабильными, имея благоприятный прогноз, в то время как 20–30% — генетически нестабильными, которые сопровождаются быстрой мышечной инвазией детрузора.

Цитология мочи расценивается как высокоспецифичное, неинвазивное и важное дополнение к цистоскопии. Этот метод обладает хорошей чувствительностью для выявления РМП высокой градации, но плохой — при опухолях низкой градации. Точность цитологии отчетливо зависит от опыта исследований, проводимых в настоящее время. По крайней мере неинвазивность, высокочувствительность и специфичность этого опухолевого маркера позволяют подтвердить злокачественность РМП либо доказывает наличие сарцинома *in situ*. Большинство мочепузырных опухолей являются эпителиальными по происхождению, из них приблизительно 90% относятся к переходно-клеточному раку. Остальную часть составляют чешуйчато-клеточный рак, аденокарцинома и смешанные опухоли.

МП могут поражать различные неэпителиальные опухоли — лейомиосаркома, рабдомиосаркома, феохромоцитома, злокачественная гамартома, лимфома. Отличительные признаки этих опухолей описывались крайне редко, но в основном они представляют собой массу, которая не может быть реально отдифференцирована от эпителиальных раков при использовании одного из изобразительных методов. Из неэпителиальных опухолей только лимфома достаточно принципиально рассматривается в дифференциальном диагнозе объемных образований стенки МП. Среди других клинических обстоятельств, которые необходимо учитывать, выделяют тазовые опухоли, которые могут напрямую инвазировать МП (колоректальный рак, опухоли шейки матки, рак предстательной железы). Изобразительные признаки первичных пузырных опухолей не являются абсолютно специфичными. Диагноз всегда должен быть подтвержден цистоскопией, цитологией или гистологией.

Определение стадии опухолей с помощью изобразительных методик играет важнейшую роль в обследовании РМП. Перед использованием томографических изображений МП опухоли, как правило, выявляются на внутривенной урографии или цистографии в виде дефекта наполнения, однако глубина инвазии остается неясной. Правда, опытный врач может судить об инвазивной форме рака по зазубренной форме дефекта, наличию уретерогидронефроза и сниженной емкости МП.

С появлением компьютерной томографии в 70-е годы прошлого столетия, а также магнито-

Классификация РМП по системе TNM (ВОЗ, 2004)

Ta	Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Инфильтрация собственной оболочки	T1a верхняя пластинка мышцы слизистой T1б внутренняя, глубокая пластинка мышцы слизистой; не сформировавшиеся очаги
T2	Инфильтрация собственно мышц	T2a внутренняя половина T2б наружная половина
T3	Инфильтрация паравезикального жира	T3a микроскопически распознаваемая T3б макроскопически распознаваемая
T4	Инфильтрация соседних органов	T4a простата, матка или влагалище T4б тазовая или брюшная стенка
N1-3	N1 поражение одного лимфоузла, максимум 2 см в диаметре N2 поражение одного или двух лимфоузлов, максимум 5 см в диаметре, либо множественные метастазы в лимфоузлы менее 5 см в диаметре N3 лимфометастазы более 5 см в диаметре	
M1	Отдаленные метастазы	
L1	Лимфососудистая инвазия	
V1	Инвазия в сосуды	
R1-2	R1 микроскопически распознанный остаток опухоли после операции R2 макроскопически распознанный остаток опухоли после операции, метастазы	

Примечание. pT/N/M установлено благодаря патологическому исследованию; cT/N/M установлено благодаря клиническому/радиологическому исследованию; yT/N/M — стадия после химиотерапии или облучения; rT/N/M — рецидив.

резонансной томографии в 80-е годы стало возможным исследование прорастания эпителиальных опухолей в пузырную стенку. На основании результатов многочисленных исследований использования УЗИ в диагностике РМП мы можем констатировать, что метод с достоверностью дает сведения о прорастании опухоли в мышечный слой детрузора. Характерными признаками являются утолщение и неоднородность структуры в области основания опухоли. В случаях преимущественно экстравезикального роста отмечается наличие всей опухолевой массы с достаточно четкими границами.

Точное, по возможности, определение стадии не только позволяет избрать оптимальное лечение для отдельного пациента, но также обеспечивает возможность сравнения различных типов лечения у пациентов со схожей стадией.

Классификация. Следует отметить, что у некоторых пациентов стадия может быть определена только клинически, но у большинства дополнительно требуется использование отдельных визуальных методов.

Наиболее часто для классификации РМП применяется система TNM (табл. 1), в основу которой положена глубина инвазии эпителиальной опухоли относительно слизистой и мышечного слоя стенки МП, а также наличие или отсутствие прорастания в экстравезикальные структуры, соседние органы,

тазовую и абдоминальные стенки. Система TNM является однородной и используется практически во всем мире. Она пересматривалась несколько раз (последний — в 2004 г.) и имеет некоторые практические преимущества (рис. 2).

Какова же информативность современных методов визуализации в диагностике стадий РМП и как характеризуются основные изменения?

Рассмотрим особенности распознавания и лечения неинвазивного РМП и заметим, что в идеале стадия должна быть определена у всех больных с гематурией и подозрением на наличие рака перед принятием решения о выборе метода лечения. На практике, однако, цистоскопия проводится во время проявлений клинических симптомов. Несмотря на сравнительную безопасность и информативность ультразвукового сканирования, этот метод в 30% случаев дает неточную информацию об особенностях роста неинвазивной опухоли, особенно там, где имеет место мультифокальность либо наличие рака in situ. Наличие последнего вида, встречающегося среди всех видов РМП как самостоятельное образование в 10% случаев, ассоциируется с высокой вероятностью развития инвазивной формы. Цистоскопия остается основой изучения стадии при неинвазивных формах РМП. Для последних характерен рост по типу ворсинчатых образований, небольших, с наличи-

ем колеблющихся ворсинок, тонкой ножкой и отсутствием инфильтративных изменений вокруг нее, как правило свидетельствующих о поражении слизистой или подслизистого слоя. Опухоли могут быть множественными, локализуясь часто вокруг устьев мочеточников или ближе ко входу в уретру. Обычно глубокая биопсия подтверждает отсутствие прорастания в мышечный слой, хотя опухолевый процесс может быть более прогрессирующим и в определении стадии избежать неточностей не всегда удается [5].

Довольно распространенным методом выявления стадии служит гистологическое исследование трансуретрально удаленной опухоли с подлежащим участком стенки МП. Помимо оценки глубины прорастания опухоли наиболее важным прогностическим фактором является выяснение степени деградации опухолевых клеток, или феномен градации ядер. Определяется грейд (G) по группам риска: низкий (I группа), умеренный (II группа) и высокий риск (III группа). Агрессивность опухоли увеличивается от pGT1 до pGT3 — наиболее неблагоприятной прогностически.

Для группы опухолей МП категории T1G3 действует «правило 30%»: у 30% больных вероятность развития рецидива невелика; у 30% возникает инвазивный рост опухоли; у 30% произойдет системное прогрессирование с развитием метастатического рака мочевого пузыря.

Побудительным мотивом к подобной характеристике явились клинические данные о частоте, необычности течения T1G3 и особенностях рецидивирования. Зависимость результатов лечения неинвазивного РМП от грейда и стадии убедительно продемонстрирована в табл. 2.

Следует отметить, что около 70% опухолей МП относится к немышечно-инвазивным (ранее — поверхностным), которые ограничены слизистой

оболочкой (Ta, Tis) или подслизистой (T1). Подклассификация T1 относительно глубины вторжения в мышечные элементы lamina propria на T1a и T1b [7–10] не была вначале принята комитетом по клинической классификации [11], хотя такая дифференциация была бы ценной в отношении пациентов с 5-летним выживанием между этими двумя подкатегориями. Вероятно, основанием для отказа могли быть исследования известного патолога W. M. Murphy, который заявил: «Не имеется никакого непрерывного слоя гладкой мускулатуры, разделяющего соединительную ткань на два различных слоя. Но имеются только рассеянные пучки гладких мышц, свободно сопутствующих кровеносным сосудам. Такая плохо разграниченная область в большинстве образцов может приводить к погрешностям при изучении» [12]. Все же дополненная TNM-классификация РМП одобрена в 2004 г.

Первичным подходом к лечению неинвазивного РМП является трансуретральная резекция (ТУР), которая включает полное удаление опухоли, оценку потребности в дальнейшей терапии и ее осуществление. Прогностическими реляциями следует считать стадию, гистологическую градацию и размер опухолей, а также является ли она первичной или рецидивной. ТУР предшествует тщательная эндоскопия полости МП с оценкой локализации, внешнего вида (сосочковый или узловой), размера и количества новообразований, их отношения к устьям мочеточников и состояния шейки и внутреннего отверстия уретры. Небольшие на тонкой ножке папиллярные образования удаляются проведением однократного срезания. При резекции необходимо получить участок мышечной ткани для последующего гистологического исследования и оценки глубины прорастания. Помимо этого при наличии широкой ножки образования и буллезной отечности вокруг следует их

Таблица 2

Риск прогрессии и раковозависимая смерть в зависимости от стадии и грейда (D. K. Chopin и V. Lattegnio, 2002) [6]

Группы	Тип опухоли	Риск прогрессии до 5 лет (%)	Риск смерти, обусловленный раком до 10 лет (%)
Группа I; низкий риск	Одиночная pTa G1 pTa G1-G2 (нет рецидива менее 3 мес)	7,7	4,3
Группа II; умеренный риск	Множественная pTa G2 pTa со множеством рецидивов pTa G3, одиночная pT1 G2	17,4	12,8
Группа III; высокий риск	pT1, G3 Диффузная pTis Мультифокальная pT1 pT1 рецидив менее чем через 6 мес	41,6	36,1

также резецировать, поскольку морфологически в них могут обнаруживаться очаги рака *in situ*. Однако в настоящее время для полноценного распознавания очагов рака *in situ* широко используется цитология мочи и метод фотодинамической диагностики. Основной принцип флюоресцентцистоскопии, или фотодинамической диагностики, базируется на изменчивости цвета при введении в ткани красящего вещества (фотосенсибилизатора). Для обнаружения плоских новообразований, не выявляемых в свете обычной цистоскопии, в МП вводится 5-аминолевулоновая кислота, являющаяся исходным субстратом клеточного гемосинтеза, которая после экзогенной топической аппликации ведет к эндогенной аккумуляции фотодинамически активного порфирина, преимущественно протопорфирина IX в клетках рака мочевого пузыря. За счет избирательного накопления протопорфирина IX в опухолевых клетках меняется их цвет, и они становятся отчетливо видимыми.

Дальнейший прогресс в области фотодинамической диагностики привел к синтезу новой субстанции — *Hexylester (Hexvix)*, который широко используется в Европе, поскольку обладает свойством изменять как цвет опухоли, так и контрастность окружающей нормальной слизистой (рис. 3) [13].

Успешное первичное трансуретральное удаление опухоли мочевого пузыря — это только начало последующей длительной химио- и иммунотерапии. Поскольку обнаруживается высокая частота рецидивирования этих опухолей, являющихся по существу болезнью слизистой мочевого пузыря, разрабатывались и продолжают совершенствоваться методы профилактической направленности. Первоначально инстилляцией химиотерапевтического препарата немедленно после ТУР была предложена в 70-е годы XX в. и была основана на положении о том, что химиотерапия способна разрушать плавающие опухолевые клетки и предотвращать их реимплантацию в мочевом пузыре. В дальнейшем обнаружилась высокая противорецидивная эффективность внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ [14], и поэтому в настоящее время обоснованы принципы комбинированной химио-иммунопрофилактики неинвазивных опухолей мочевого пузыря.

Уникальное местоположение мочевого пузыря создает хорошие условия доступа к слизистой оболочке химио- и иммунотерапевтических средств путем инстилляций. Из-за поверхностной локализации этих опухолей все злокачественные и предраковые клетки доступны воздействию внутрипузырной медикаментозной терапии.

Bacillus Calmette-Guerin представляет собой взвесь живых микобактерий вакцинного штамма. Принцип противоопухолевого действия основан на внутриклеточном размножении бактерий, что обуславливает неспецифическую стимуляцию клеточного иммунитета и, соответственно, губительно воздействует на раковые клетки. Результаты крупных исследований в Японии выдвигают

на первый план прямой антиопухолевой эффект БЦЖ. При этом общее быстрое действие составляет 84,4 и 71,8% у больных с карциномой *in situ* и заболеванием T_a/T₁ соответственно [15].

Алгоритм современного лечения неинвазивного рака мочевого пузыря представлен на рис. 4.

Кроме пациентов с низким риском немедленная однократная пострезекционная инстилляцией одного из химиопрепаратов рекомендуется для всех стадий неинвазивного РМП, за исключением пациентов, у которых обнаруживается очевидная или подозреваемая перфорация стенки. Инстилляцией химиопрепарата проводятся либо немедленно, либо в течение 6 часов или, в крайнем случае, в пределах 24 часов. Обнаружено, что риск рецидива удваивается, если инстилляцией не проводилась в этот срок [16]. В качестве используемых средств применяются: митомицин С, доксорубин, эпирубинин и тиотепа, все они аналогичны по эффективности, но различаются по токсичности. В собственном клиническом опыте использовался с единственной внутрипузырной дозой митомицин С (40 мг), растворенный в 40 мл дистиллированной воды. Небольшой объем последней позволял больному удержаться от мочеиспускания до 50 минут. Использовали также доксорубин: 50 мг растворяли в аналогичном объеме физиологического раствора и вводили на 15–30 мин. Использование только химиотерапии в качестве единственного метода на протяжении последующих недель оказывается малоэффективным в предупреждении рецидивов [17].

На сегодняшний день, однако, не существует консенсуса относительно оптимальной схемы изолированных инстилляций химиотерапевтических препаратов. Обычно проводятся инстилляцией вакцины БЦЖ, эффективность которой подтверждена исследованиями во всем мире. Инстилляцией вакцины БЦЖ начинают проводиться спустя три-четыре недели после сеанса ТУР, терапевтическая доза составляет около 100 мг, разведенных в 50 мл физиологического раствора, и вводится на 2 ч. Курс лечения составляет 6 еженедельных инстилляций. Прямой контакт БЦЖ с опухолевыми клетками обязательно приводит к «иммунологическому каскаду», что, в свою очередь, способствует продукции цитокинов и иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, активированные клетками-киллерами; Т-хелперы, Т-супрессоры, моноциты, макрофаги), в конце концов разрушающих опухолевые клетки (рис. 5).

В настоящее время рекомендуется следующая схема использования вакцины БЦЖ:

индуцирующий курс, предусматривающий 6 инстилляций в течение 6 нед;

перерыв в течение 4 нед;

повторный курс, состоящий из 3 еженедельных инстилляций;

эндоскопический контроль через 3 нед после последней инстилляцией;

поддерживающая терапия.

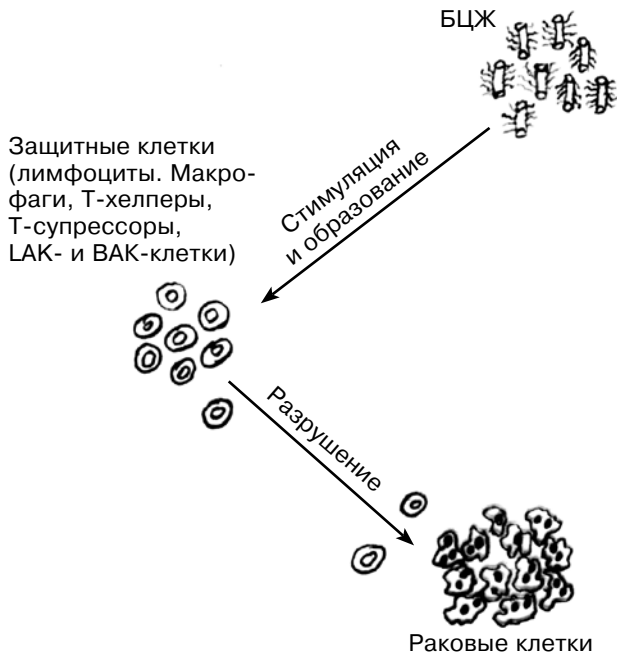


Рис. 5. Механизм действия БЦЖ-инстилляций

Поддерживающая терапия с 3-недельными курсами через 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев позволяет сократить число рецидивов и уменьшить прогрессию заболевания [18]. Проводимое лечение пациентов с раком *in situ* митомицином С или с чередующимися курсами митомицина С в комбинации с вакциной БЦЖ показали преимущество последней тактики [19].

В целом, лечение с использованием поддерживающей БЦЖ-терапии связано с 27 %-ным сокращением риска прогрессирования опухоли.

Литература

1. *De Dominicis C.* Superficial bladder tumors in patients under 40 years of age: clinical, prognostic and cytogenetic aspects *Urol // Inter.*— 2001.— Vol. 67.— P. 224–227.
2. *Pushkar D. Y., Govorov A. V.* Epidemiology of bladder cancer in Russia *// Newsletter.*— 2008.— Vol. 4.— P. 3:3.
3. *Lindemann-Docter K., Knuchel-Clarke R.* Histopathologie des Harnblasenkarzinoms *// Urologe.*— 2008.— Vol. 47.— P. 622–638.
4. *Переверзев А. С., Петров С. Б.* Опухоли мочевого пузыря.— Харьков: Факт, 2002.— 242 с.
5. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer / D. Lamm, M. Colombel, R. Persad et al. *// Eur. Urol.*— 2008.— Suppl. 7.— P. 651–666.
6. *Chopin D. K., Gattegno B.* Superficial bladder tumors *// Eur. Urol.*— 2002.— Vol. 42.— P. 533–541.
7. *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.— Vol. 66.— P. 543–548.
8. *Hasui Y., Osada Y., Kitada S.* Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer *// Urology.*— 1994.— Vol. 43.— P. 782–786.
9. *Angulo J. C., Lopez J. I., Grignon D. J.* Muscularis mucosae differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer *// Urology.*— 1995.— Vol. 45.— P. 47–53.
10. *Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C.* The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study *// J. Urol.*— 1997.— Vol. 157.— P. 800–803.
11. *Sobin L. H., Wittekind Ch.* TNM Classification of Malignant Tumours, ed 5.— N. Y.: Wiley-Liss, 1997.— 26 p.
12. *Murphy W. M.* The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study *// J. Urol.*— 1997.— Vol. 157.— P. 804.
13. Die Fluoreszenzzytoskopie beim Harnblasenkarzinom / D. Zaak, A. Karl, H. Stepp et al. *// Urologe.*— 2007.— Vol. 46.— P. 519–527.
14. *Morales A., Eidingen D., Bruce A. W.* Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial

- bladder tumors // *J. Urol.*— 1976.— Vol. 116.— P. 180–183.
15. *Akaza H., Koiso K., Ozono S.* A clinical study of pMCJ-9 (bacillus Calmette-Guerin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder // *Jap. J. Clin. Oncol.*— 2003.— Vol. 33.— P. 382–390.
16. *Kassinen E., Rintala E., Hellstrom P.* Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma // *Eur. Urol.*— 2002.— Vol. 42.— P. 167–174.
17. *Серегин И. В., Мамвеев В. Б., Фигурин К. М.* Результаты адьювантной внутрипузырной химиотерапии доксорубицином и митомицином при поверхностном раке мочевого пузыря // Матер. III конгр. Рос. общества онкоурологов.— М., 2008.— С. 116.
18. *Серегин И. В., Мамвеев В. Б., Фигурин К. М.* Эффективность поддерживающей внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ после трансуретральной резекции при поверхностном раке мочевого пузыря // Матер. III конгр. Рос. общества онкоурологов.— М., 2008.— С. 116–117.
19. *Rantala E., Jauhiainen K., Kaasinen E.* Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta-T1) superficial bladder cancer // *J. Urol.*— 1996.— Vol. 156.— P. 56–60.

Поступила 04.12.2008