

## СТАНДАРТНА ТА ФЛУОРЕСЦЕНТНА ЦИСТОСКОПІЯ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ НОВОУТВОРЕНЬ СЕЧОВОГО МІХУРА

С.О. Возіанов, В.І. Виниченко, Н.М. Погорєлова\*

Державна установа «Інститут урології АМН України»,  
04053, Україна, м. Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9-А,  
тел.: 8(044) 216-66-60;

\*Кафедра урології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,  
тел.: 8(044) 205-49-84,  
e-mail: metod@kmpo.edu.ua

УДК: 616.62-006.6-072.1-035

*В даній статті досліджується доцільність застосування флуоресцентної цистоскопії з використанням 5-амінолевулінової кислоти для діагностики раку сечового міхура. Наведені результати проведення флуоресцентної цистоскопії у 131 хворого, які свідчать про високу ефективність даного діагностичного методу у виявленні плоских і дрібних пухлин, carcinoma in situ, справжніх меж малігнізації слизової оболонки сечового міхура.*

### Вступ

Рак сечового міхура (PCM) – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань в урології і займає провідне місце в структурі онкоурологічної патології. На його долю припадає 70% всіх пухлин сечового тракту та 4% всіх злоякісних новоутворень. Проліковується чітка тенденція до збільшення захворюваності на PCM, його розповсюженості, схильності до рецидивування та переходу в злоякісні форми [4,10,14,16,17,20].

В 2006 році в Європі виявлено 104 400 випадків захворювання на рак сечового міхура, з яких 82 800 – діагностовано у чоловіків і 21 600 – у жінок, в співвідношенні «чоловіки : жінки» відповідно 3:8 [22].

Щорічно в світі діагностують більш ніж 220 тисяч нових випадків захворювання, з частотою від 7 до 20 випадків на 100 тисяч населення [18,19].

В Україні має місце тенденція до зростання показників захворюваності на PCM. Так, з 1993 по 2002 роки частота захворюваності на PCM збільшилась відповідно з 73,7% до 77,9% [15]. В цьому аспекті проблема PCM, який може за короткий час привести до стійкої інвалідизації або смерті хворого, становить чималий інтерес і є особливо актуальною після аварії на Чорнобильській АЕС [3,7,9,13,15].

За даними ВОЗ, середньостатистичне співвідношення чоловіків та жінок, страждаючих на дане захворювання, складає 5:1 [5,20].

Частіше хворіють чоловіки старше 55 років, і з віком частота даного захворювання збільшується [8]. Середній вік хворих чоловіків складає 65,7 років, жінок – 62,2 роки [12]. В Україні на цю патологію припадає 4,7% всіх летальних випадків ракових захворювань [8]. В 2006 році в європейських країнах смертність від PCM перевищувала серед чоловіків 4%, а серед жінок 1,5% [22].

Особливість злоякісних пухлин сечового міхура – це схильність до частого рецидивування [1,11]. Провідним моментом у сучасній діагностиці PCM є раннє виявлення та морфологічне підтвердження новоутворень, а також визначення стадії пухлинного процесу. При сполученні carcinoma in situ з поверхневим раком ризик рецидивування й прогресування захворювання у вигляді виникнення м'язової інвазії складає близько 50-80%, тоді як при відсутності вогнищ поверхневого раку він не перевищує 10%. Наявність carcinoma in situ, дифузно розповсюдженої по слизовій сечового міхура без наявності поверхневих пухлин, також припускає агресивний перебіг захворювання [6,21].

Не дивлячись на нові інформативні методи діагностики, цистоскопія залишається основним й обов'язковим методом візуалізації новоутворень сечового міхура.

При цистоскопії в білому світлі структурні та кольорові відмінності стінки сечового міхура сприймаються розсіюючим світлом визначеної довжини хвилі, що в кожній точці відсвічується від тканини.

Використання з діагностичною метою флуоресценції дає можливість отримати якісно нову додаткову інформацію. Тканина при цьому освічується монохромно. За допомогою вибору довжини збуджуючих хвиль збудження флуоресценції несучого інформацію флуоресцентного фарбника оптимізується та вибірково спостерігається при визначеній довжині хвилі за допомогою відповідних фільтрів, які відділяють збуджуюче світло від флуоресцентного світіння [2]. З метою проведення флуоресцентної діагностики фірма «Karl Storz GmbH & Co» (Німеччина) розробила флуоресцентну ендоскопічну апаратуру, що складається з освітлювальної системи для збудження флуоресценції (D-light System), спеціального цистоскопу з вбудованими світлофільтрами для спостереження флуоресценції, відеокамери та монітору.

### Матеріали і методи

З метою вирішення проблеми раннього виявлення РСМ в ДУ «Інститут урології АМН України» вперше в країні впроваджено метод фотодінамічної, або флуоресцентної цистоскопії (ФЦ) з використанням 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК).

Методика проведення флуоресцентної цистоскопії полягає в наступному. До сечового міхура вводиться 1,5 г 5-АЛК, розчиненої у 50 мл 1,5%  $\text{NaHCO}_3$ . Через 2-3 години проводиться опромінення слизової оболонки сечового міхура світлом з довжиною хвилі 400 нм, що сприймається оком як синій фон, а в зоні накопичення протопорфірину IX в пухлині з'являються зони червоного кольору.

Обстежені пацієнти були розподілені на 4 групи:

I група – традиційна та ФД цистоскопія виконувались у 57 хворих на РСМ з установленим за допомогою інших методів діагнозом;

II група – 28 контрольних обстежень в термін 1-3 місяці після виконаних відкритих оперативних втручань або традиційних трансуретральних резекцій (ТУР) у хворих на РСМ;

III група – 21 контрольне обстеження у хворих на РСМ, яким в термін від 3місяців до 3 років виконувалась ТУР під ФД контролем;

IV група – 25 проведених ФД у хворих, під час цистоскопії, не пов'язаної з пошуками раку (катетеризація сечоводу,

видалення конкрементів з сечоводу або сечового міхура, тощо).

Всі пацієнти були з м. Києва та прилеглих областей, які зазнали радіоактивного забруднення в 1986 році.

### Результати та їх обговорення

*I група.* В усіх 57 хворих традиційна цистоскопія дозволила підтвердити наявність пухлин сечового міхура у раніше виявленому місці (всього 73 пухлини). Розмір пухлин становив 2-4,5 см. В той же час, додатково виявлено ще 39 пухлин розміром від 0,8 до 2 см (рис. 1, 2).

Лише в одному випадку ФЦ не виявила характерної для раку флуоресценції, хоча саму пухлину було знайдено. При гістологічному дослідженні було діагностовано уротеліальну папілому без ознак клітинної атипії.

Всі інші пухлини виявлені за характерним кольором флуоресценції.

ФЦ продемонструвала наявність, крім вищезазначених ( $73+39=112$ ), ще 64 зони аномальної флуоресценції розміром 2-5 мм, з яких 23 вже після виконання ФЦ могли бути розпізнані під час традиційної цистоскопії, а решта (41 пухлина) навіть не були повторно знайдені тим самим дослідником після переходу з режиму ФЦ у звичайний та зміни положення цистоскопа (рис. 3, 4).

При гістологічному дослідженні новоутворень сечового міхура, знайдених лише за допомогою ФЦ, у хворих виявлено:  $T_{is} - 21$ ,  $T_a - 11$ ,  $T_1 - 9$ .

Цікаві результати отримані при фотодінамічному контролі радикальності зони резекції. Проаналізовані 73 пухлини, виявлені в I групі при проведенні традиційної цистоскопії. Після виконання трансуретральної резекції за стандартною методикою в 17 випадках ФЦ демонструвала збереження зони патологічної флуоресценції, яка межувала з зоною оперативного втручання. Аналіз тканин з цих видалених під фотодінамічним контролем зон підтвердив наявність карциноми уротелію в 14 випадках, а в 3 випадках його дослідження було неможливе внаслідок некрозу тканин під час електрорезекції та вапоризації (рис. 5, 6).

*II група.* Проведені традиційні цистоскопічні дослідження у 28 хворих дозволили виявити у 5 з них рецидив раку в зоні проведеного оперативного втручання та в 2 випадках – на відстані від цієї зони. Крім

того, ФЦ додатково виявила 4 місцеві рецидиви та 5 нових зон ракового ураження.

При традиційній цистоскопії у хворих III групи в 2 випадках виявлені пухлини сечового міхура розміром 1,2 та 1,6 см, розташовані на відстані від зони попереднього втручання, що проводилось під фотодинамічним контролем відповідно 2,5 та 3 роки тому. Крім цього, ФЦ показала наявність ще 7 зон патологічної флуоресценції розміром від 3 до 6 мм, п'ять з яких при гістологічному дослідженні виявились раком.

Проведення «профілактичної» ФЦ у 25 хворих групи IV дозволило в 1 випадку виявити T<sub>is</sub> та ще в одному – T<sub>1</sub>.

### Висновки

Таким чином, застосування ФЦ у 131 хворого дозволило додатково виявити при певному огляді 82 пухлин сечового міхура, що дорівнює покращенню результатів діагностики на 67%, а також виявити та запобігти розвитку місцевих рецидивів внаслідок нерадикального попереднього втручання в 26 випадках.

Використання флуоресцентної діагностики дозволяє виявити приховані, непомітні при цистоскопії у білому світлі пласкі інтраепітеліальні та мікропапілярні пухлини сечового міхура і значно підвищити радикальність трансуретральної резекції пухлин сечового міхура.

### Література

1. Александров В.П. Совершенствование методов раннего определения рецидивов опухолей мочевого пузыря / В.П. Александров, В.Ю. Старцев, Д.Г. Кореньков // Урология. – 2002. – № 6. – С. 51-55.
2. Баумгартнер Р. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с использованием 5-аминолевуленовой кислоты: основополагающие исследования и их результаты / Р. Баумгартнер, М. Кригмайр, А. Хофштеттер // Endo – Press. – Тутлинген. – Германия, 2000.
3. Бебешко В.Г. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні // Журнал АМН України. – 2006. – № 1. – С. 21-31.
4. Блакитная М.А. Первично-множественный рак в структуре онкоурологической заболеваемости // Урология. – 2005. – № 5. – С. 3-6.
5. Боженко В.К. Проточная цитометрия осадка мочи в диагностике рака мочевого пузыря / В.К. Боженко, А.Д. Каприн, А.А. Костин //

Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 468-472.

6. Болотина Л.В. Инвазивный рак мочевого пузыря: современные подходы к лечению / Л.В. Болотина, И.Г. Русаков // Рос. онкол. журнал. – 2007. – № 6. – С. 47-52.

7. Возіанов О.Ф. Чорнобиль та медична наука // Журнал АМН України. – 2006. – № 1. – С. 5-15.

8. Возіанов О.Ф. Епідеміологія раку сечового міхура / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков // Урологія – 2004. – №1. – С. 107-110.

9. Возіанов А.Ф. Молекулярные экстрацеллюлярные и мембранные повреждения уротелия мочевого пузыря человека при длительном воздействии малых доз ионизирующей радиации / А.Ф. Возіанов, А.М. Романенко // Журнал АМН Украины. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 775-786.

10. Журавлев В.Н. Методы диагностики и лечения опухолей мочевого пузыря на современном этапе / В.Н. Журавлев, И.В. Борзунов, И.В. Баженов // Урология. – 2008. – № 5. – С. 59-63.

11. Мальцев А.В. Рецидив рака мочевого пузыря. Причины и перспективы // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – №1. – С. 17-19.

12. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология. – М, 2003. – С. 195-207.

13. Романенко А.М. Организация медицинской помощи при радиационных авариях, 20 лет после чернобыля: Материалы науч. конф. 14-15.ІІІ.2006 // Журнал АМН Украины. – 2006. – № 1. – С. 32-33.

14. Русаков И.Г. Оценка местной и системной токсичности у больных поверхностным раком мочевого пузыря после проведения фотодинамической терапии в профилактическом режиме / И.Г. Русаков, В.В. Соколов, А.А. Быстров // Паллиат. мед. и реабил. – 2005. – № 3. – С. 30-34.

15. Сайдакова Н.О. Тенденції прогнозу захворюваності на рак сечового міхура серед населення України / Н.О. Сайдакова, І.О. Клименко, Ю.М. Заєць // Здоровье мужчины. – 2007. – № 1. – С. 168-171.

16. Чиссов В.И. Исследование лазериндуцированной аутофлуоресценции нормального и неоплазированного уротелия in vivo / В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Н.Н. Булгакова // Рос. онкол. журнал. – 2007. – № 6. – С. 18-24.

17. Юрах А.О. Прогнозування клінічного перебігу уротеліального раку сечового міхура за допомогою молекулярного та імуногістохімічного аналізу регуляторів клітинного циклу: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Київ, 2006. – С. 1-20.

18. Ягудаев Д.М. Флуоресцентное детектирование фотосенсибилизатора Ф в опухолях мочевого пузыря / Д.М. Ягудаев, Н.С. Булгакова, А.Е. Сорокатый // Урология. М. – 2007. – № 2. – С. 53-57.

19. Ягудаев Д.М. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря / Д.М. Ягудаев, Н.С. Булгакова, А.Е. Сорокатый // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11, Вып. 2. – С. 39-43.

20. Ягудаев Д.М. Фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с использованием фотосенсибилизатора из группы хлоринов /

Д.М. Ягудаев, А.Г. Мартов, А.Е. Сорокатый // Урология. – 2006. – № 3. – С. 24-27.

21. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach / Medical, Surgical and Radiation Oncology / Eds R. Pazdur et al. – 2004.

22. European Association of Urology // Bladder cancer. – 2009. – P. 1-52.

#### СТАНДАРТНАЯ И ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ЦИСТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*С.А. Возианов, В.И. Винниченко, Н.М. Позорелова\**

*ГУ «Институт урологии АМН Украины»,  
04053, Украина, г. Киев, ул. Ю.Коцюбинского, 9-А,  
тел.: 8(044) 216-66-60;*

*\*Кафедра урологии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика,  
04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9,  
тел.: 8(044) 205-49-84,  
E-mail: metod@kmapo.edu.ua*

*В данной статье исследуется целесообразность применения флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты для диагностики рака мочевого пузыря. Приведены результаты проведения флуоресцентной цистоскопии у 131 больного, которые свидетельствуют о высокой эффективности данного диагностического метода в обнаружении плоских и мелких опухолей, carcinoma in situ, истинных границ малигнизации слизистой оболочки мочевого пузыря.*

**Ключевые слова:** *5-аминолевулиновая кислота, флуоресценция, диагностика, рак мочевого пузыря.*

#### STANDART AND FLUORESCENCE CYSTOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER

*S.A. Vozianov, V.I. Vinnichenko, N.M. Pogorelova*

*Institute of urology of Academy of medical sciences of Ukraine,  
04053, Ukraine, Kiev, Kotsyubinsky Str., 9-A,  
tel.: 8(044) 216-66-60;*

*\*Department of urology of National academy of a post-qualifying education,  
04053, Ukraine, Kiev, Dorogozhitskaya Str., 9,  
tel.: 8(044) 205-49-84,  
E-mail: metod@kmapo.edu.ua*

*In given article the expediency of application of fluorescent diagnostics and use 5-aminolevulin acid for diagnostics of bladder cancer is investigated. Results of carrying out fluorescent cystoscopy of 131 patients, wich testify to high efficiency given diagnostic method in detection of flat and small tumours, carcinoma in situ, true borders of malignization of bladder mucous membrane, are resulted.*

**Key words:** *5-aminolevulinic acid, fluorescence, diagnosis, bladder cancer.*