

УДК 616.62-006.5-07

**РЕЦИДИВЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ВОЗМОЖНОСТИ
ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИХ ДИАГНОСТИКИ****¹Леонов М.Г., ²Алексеев С.Н., ¹Тхагапсо А.А., ³Шадринова М.Д., ³Тесленко Л.Г.**¹ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3», Новороссийск, e-mail: novonko@yandex.ru;²ФБОУ «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, e-mail: Corpus@ksma.ru;³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар

В статье представлены результаты ретроспективного исследования 627 больных раком мочевого пузыря (РМП), изучены частота и сроки возникновения рецидивов заболевания после проведенного лечения. По результатам обследования 173 больных РМП после проведенного лечения с использованием цистоскопии и цитологического исследования промывных вод мочевого пузыря с помощью метода жидкостной цитологии. Показано, что эффективность метода жидкостной цитологии в диагностике местных рецидивов РМП превышает традиционное цитологическое исследование на 29,6% и количество неудовлетворительных цитологических препаратов снижается на 24,6%.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рецидив заболевания, цитологическая диагностика, жидкостная цитология

**URINARY BLADDER CANCER RECURRENCE AND ITS CYTOLOGICAL
DIAGNOSTICS METHOD POTENTIAL****¹Leonov M.G., ²Alexeev S.N., ¹Tkhagapso A.A., ¹Shadrinova M.D., ³Teslenko L.G.**¹Oncology center No. 3, Novorossiysk, e-mail: novonko@yandex.ru;²Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: Corpus@ksma.ru;³Clinical Oncology center No. 1, Krasnodar

The results of retrospective study analysis of 627 of urinary bladder cancer (UBC) patients are presented in the article, the frequency and time of tumor recurrence after treatment have been studied. On the results of examination of 173 UBC patients of the III clinic group after the treatment the research has been carried out using cystoscopy and washing cytology by traditional method and liquid cytology. It is shown that the efficiency of liquid cytology method for the diagnostics of local UBC recurrence exceeds the traditional cytological diagnostics by 29,6%, at the same time the number of improper cytological preparations decreases by 24,6%. Application of liquid cytology method in oncology, urology, clinical pathology considerably increases the sensitivity of cytology for the diagnostics of local UBC recurrence.

Keywords: urinary bladder cancer, disease recurrence, cytological diagnostics, liquid cytology

Частота местных рецидивов РМП после проведенного лечения, по данным разных авторов, составляет 50–95% [1]. Долгие годы стандартом оказания медицинской помощи больным с мышечно-инвазивным РМП была цистэктомия. Цистэктомия является травматичной операцией, а пожилой и старческий возраст больных, наличие выраженной сопутствующей патологии часто ограничивают возможности и объем оперативного вмешательства, также немаловажное значение имеет отказ части больных от этого вида хирургического лечения [4].

Учитывая тот факт, что в последние годы изменилось отношение к вопросам качества жизни, то в настоящее время большое значение уделяется органосохраняющему лечению при инфильтративных формах опухолей мочевого пузыря – трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря в сочетании с адьювантной химиолучевой терапией [2, 7, 8, 10].

Поверхностный РМП среди злокачественных новообразований мочевого пузы-

ря встречается в 80% случаев. Частота рецидивов заболевания при этой форме РМП колеблется от 56,0% до 65,5% при I стадии заболевания, от 31,5% при T2a до 70,1% – при T2b стадии [2, 5].

Возникновение рецидивов РМП после проведенного лечения зависит от многих факторов, среди которых наиболее значимыми являются: стадия процесса, величина опухоли и мультицентричность ее роста [1, 3, 7, 9].

Основными методами диагностики местных рецидивов РМП после окончания лечения являются цистоскопия и цитологическое исследование промывных вод мочевого пузыря. Диагностическая точность традиционного цитологического исследования в диагностике РМП невелика и составляет не более 40–54% [1].

Для РМП характерна высокая частота рецидивов и прогрессии опухоли, что предполагает длительное наблюдение за больным, включающее проведение лабораторных и инструментальных методов иссле-

дований. В связи с этим совершенствование существующих методов своевременной диагностики рецидивов РМП остается актуальной задачей, решение которой позволит улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных [3]

Цель исследования – изучение частоты и сроков рецидивирования РМП после проведенного лечения и оценка эффективности использования метода жидкостной цитологии в своевременной диагностике местных рецидивов этого заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное изучение данных 627 больных РМП I–IV стадий, проходивших лечение в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (г. Краснодар) в 2008–2010 гг.

Больные были разделены на две группы в зависимости от стадии первичной опухоли. В первую группу вошли 528 (84,2%) пациентов, проходивших лечение по поводу поверхностного РМП (Tis–T1N0M0 стадии), подвергнутых органосохраняющему лечению. Во вторую группу – 99 (22,8%) больных, лечившихся по поводу инвазивного РМП (II–IV стадий), которым была выполнена резекция мочевого пузыря или цистэктомия.

При проведении стадирования первичного опухолевого процесса использовалась Международная классификация злокачественных опухолей TNM 7-го пересмотра (2009), в рубрике C67 мочевого пузыря.

В каждой группе больных изучены частота и сроки возникновения рецидивов в течение трех лет.

С целью улучшения цитологической диагностики местных рецидивов РМП за период 2011–2013 гг. в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск) были обследованы 173 больных РМП после проведенного лечения (комплексного или комбинированного) с использованием эндоскопического (фиброцистоскопия) и цитологического (жидкостная цитология и традиционное исследование) методов.

Всем обследуемым выполняли цистоскопию гибким фиброцистоскопом Karl Storz (Германия). Перед проведением цистоскопии выполняли общие клинические обследования, позволяющие определить противопоказания к проведению внутрипузырного инвазивного вмешательства и необходимые мероприятия по подготовке пациента к фиброцистоскопии. После окончания фиброцистоскопии получали спиртовой смыв мочевого пузыря по методу В.Т. Кузьмина (1963), делили его на две порции, одну из которых исследовали традиционным цитологическим методом, другую – методом жидкостной цитологии. При выполнении жидкостной цитологии полученный смыв центрифугировали на центрифуге «Эликон ЦЛМН-Р10-01» при скорости 1 500 об/мин в течение 10 мин. Из полученного клеточного осадка готовили традиционные цитологические препараты. При выполнении жидкостной цитологии к клеточному осадку в объеме 100–400 мкл добавляли 4 мл питательной среды 199 для получения клеточной суспензии. Клеточную суспензию цитоцентрировали в CytoFuge 2 (Stat Spin, США) при скорости 1 000 об/мин в течение 8 мин. Полученные монослойные препараты высушивали на воздухе. Фиксацию препарата проводили фиксатором Май-Грюнвальда, окраску – по

методу Романовского-Гимзе автоматизированным методом на универсальном настольном роботе Shandon Varistain Gemini ES (Англия), обеспечивающем быстрое и одновременное окрашивание большого количества цитологических препаратов. Микроскопирование цитологических препаратов проводилось под иммерсионной системой с использованием видеомикроскопа MC 1000 (LCD), Австрия (окуляр 10х, объектив 100х, увеличение 1000). Видеомикроскоп MC (LCD) со встроенной электронной системой, жидкокристаллическим сенсорным дисплеем, позволяющим проводить просмотр изображения в реальном времени. Результаты микроскопирования фотографировались и сохранялись на CD Cart, что позволило составить фотоархив микропрепаратов.

Была проведена сравнительная оценка эффективности метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического исследования путем сопоставления полученных результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст 627 больных РМП колебался от 49 до 79 лет. Средний возраст составил $63,2 \pm 1,8$ года. По полу больные распределились следующим образом: мужчин – 559 (89,2%), женщин – 68 (10,8%) (соотношение 8:1).

У 528 больных поверхностным РМП была выполнена ТУР мочевого пузыря с последующей внутрипузырной химиотерапией (ВПХТ). При инвазивном РМП выполнены следующие виды лечения: 18 пациентам – резекция мочевого пузыря с последующей ВПХТ, 27 – резекция мочевого пузыря с последующей лучевой терапией, 42 – резекция мочевого пузыря с последующей химиолучевой терапией и 12 больным проведена цистэктомия.

У пяти пациентов из группы больных с проведенным лечением в объеме резекции мочевого пузыря с последующей лучевой терапией в лечении применяли препарат УРО-БЦЖ. Инстилляцию проводили в течение шести недель.

В следующей группе больных с резекцией мочевого пузыря и последующей ВПХТ (четырем больным из 18) сразу после ТУР мочевого пузыря в мочевой пузырь вводили 50 мг доксорубина или цисплатина, а через 3 недели проводили БЦЖ-терапию.

Большинство больных инвазивным РМП имели выраженную сопутствующую соматическую патологию, препятствующую проведению радикальной операции, а часть пациентов отказалась от цистпростатэктомии. Комплексное лечение в этих случаях включало проведение органосохраняющего хирургического вмешательства в объеме ТУР-опухоли мочевого пузыря, химиотерапии и/или дистанционной лучевой терапии.

Таблица 1
Частота рецидивов РМП (через 36 месяцев наблюдения) в зависимости от стадии первичной опухоли

Рецидивы РМП	Стадия первичного РМП				Всего	
	группа (Tis–T1 стадии)		группа (II–IV стадии)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поверхностные рецидивы	189	91,7	16	28,1	206	77,9
Инвазивные рецидивы	17	8,3	41	71,9	57	22,1
Всего	206	100	57	100	263	100

Таблица 2
Сравнительная оценка эффективности цитологических методов

Исследуемая группа	Количество исследуемых, N	Метод жидкостной цитологии, N (%)	Традиционное цитологическое исследование, N (%)	P
Диспансерные больные РМП	173	70 (40,4)	54 (31,2)	< 0,05

Через три года после окончания специального лечения было диагностировано 57 рецидивов (57,6%) у 99 больных с инвазивным раком мочевого пузыря, относящихся ко второй группе исследования.

В группе больных с поверхностным раком мочевого пузыря рецидив заболевания после проведенного лечения диагностирован у 206 (39%) (табл. 1).

При этом установлено, что у большинства больных, проходивших лечение по поводу поверхностного РМП, выявлены неинвазивные рецидивы. Среди больных после лечения изначально инвазивного РМП большинство рецидивов также имело инвазивный характер.

При изучении сроков возникновения рецидива у больных РМП после окончания лечения можно отметить, что в первой группе больных с поверхностным РМП наиболее часто рецидив заболевания возник на первом году наблюдения – у 176 (85,4%), на втором году – у 19 (9,2%), на третьем – у 11 (5,4%).

Во второй группе больных с инвазивным РМП также на первом году наблюдения частота рецидивов была наиболее высокой и составила 41 (72,0%), на втором году – 11 (19,3%), на третьем году – 5 (8,7%).

В связи с вышеприведенным анализом, учитывая высокую частоту рецидивирования рака мочевого пузыря после проведенного лечения, был проведен поиск наиболее надежного и информативного метода своевременной диагностики рецидивов РМП с помощью метода жидкостной цитологии.

В результате проведенного исследования обнаружена существенная разница в диагностике местных рецидивов РМП по-

сле проведенного лечения среди сравниваемых методов (табл. 2).

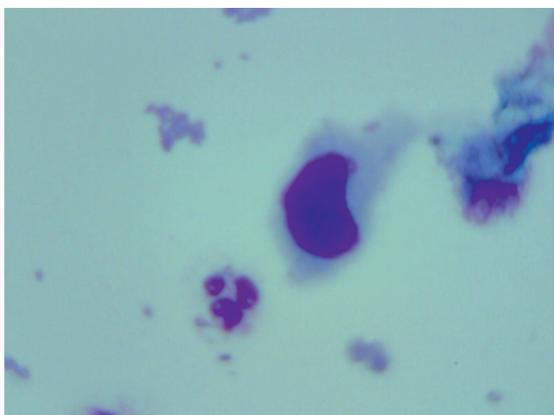
Из 173 больных, находящихся на диспансерном наблюдении после проведенного лечения по поводу РМП, рецидив заболевания диагностирован в 54 (31,2%) случаях, а при использовании метода жидкостной цитологии – в 70 (40,4%). Диагностическая точность жидкостной цитологии на 29,6% выше ($p < 0,05$), чем при обычном цитологическом методе.

В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 24,6%.

Клинический случай использования метода жидкостной цитологии в диагностике местного рецидива РМП. Больной П., 62 лет, мужского пола. 04.06.13 г. выполнена операция ТУР опухоли мочевого пузыря. ПГИ № 2134–07 переходно-клеточный рак. В послеоперационном периоде получил семь курсов внутрипузырной химиотерапии (препарат доксорубин 50 мг еженедельно). Больной находился под диспансерным наблюдением.

При контрольном обследовании 02.09.13 г. проведена фиброцистоскопия. При эндоскопическом исследовании обнаружен подозрительный участок в области послеоперационного рубца. Полученный спиртовый смыв мочевого пузыря был разделен на две порции. Цитологическое исследование первой порции было проведено традиционным методом. Опухолевых клеток обнаружено не было. Вторая порция смыва мочевого пузыря была исследована методом жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199. При этом

в смыве мочевого пузыря были обнаружены клетки переходно-клеточного рака (рисунок). По результатам выполненного обследования у больного диагностирован местный рецидив РМП.



Цитологический микропрепарат – переходно-клеточный РМП (микрофотография). Окраска по Романовском-Гимзе, x1000

Заключение

Таким образом, жидкостная цитология с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного цитологического исследования осадка мочи или смыва мочевого пузыря, значительно повышает чувствительность цитологического метода исследования за счет получения монослойных препаратов, которые характеризуются равномерным, монослойным распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы,

значительным снижением числа элементов воспаления, эритроцитов, слизи, бактерий, кристаллов мочевых солей, артефактов, сокращает время и повышает производительность исследования.

Использование метода жидкостной цитологии в онкологии, урологии, клинической лабораторной диагностике значительно повышает чувствительность метода цитологического исследования в диагностике местных рецидивов РМП.

Список литературы

1. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Кудрявцев Ю.В. и соавт. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря // Урология. – 2000. – № 4. – С. 3–6.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря // Урология и нефрология. – 1997. – № 2. – С. 25–28.
3. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. – Харьков: Факт, 2002. – 303 с.
4. Полянничко М.Ф. Усовершенствование, диагностика и разработка восстановительных операций при хирургическом и комбинированном лечении злокачественных новообразований мочевого пузыря: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1980. – 26 с.
5. Семькин Ю.А. Аутопластика после расширенных резекций в хирургическом и комбинированном лечении глубокой инвазивного рака мочевого пузыря: дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1991. – 214 с.
6. Badjuk M., Dvoracek J. Diagnosis and therapy of superficial tumors of urinary bladder // Cas. Lek. Cesk. – 2002. – Vol. 22. – P. 723–728.
7. El-Bolkainy M.N., Mokhtar N.M., Ghoneim M.A. et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma // Cancer. – 1981. – № 18. – P. 2643–2648.
8. Konofaos P., Zietman A., Wishnow K. Bladder cancer. In: Cancer of medicine, ed. 5 Ed. by J.F. Holland et al. Lea&Febiger. – 2001. – P. 1544–1558.
9. Pieras E., Palou J., Salvador J. et al. Management and prognosis of transitional cell carcinoma. Superficial recurrence in muscle invasive bladder cancer after bladderpreservation. // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 44. – P. 222–225.
10. Sweeney P., Kursh E.D., Resnick M.I. Partial cystectomy // Urol. Clin. North. Amer. – 1992. – Vol. 19. – P. 701–711.