

КАРЦИНОМА *IN SITU* МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

УДК 616.62-006 + 616-08

© И. А. Корнеев, Д. Б. Батмаев

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова

⊗ **Карцинома *in situ* мочевого пузыря — это распространенное заболевание с переменным клиническим течением и прогнозом. Продолжают развиваться методы диагностики, лечебные подходы и режим динамического наблюдения после лечения стандартизованы.**

⊗ **Ключевые слова:** карцинома *in situ*; мочевого пузыря; диагностика; лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что рак мочевого пузыря является широко распространенным заболеванием, проблема карциномы *in situ*, которая встречается у 5–10% пациентов с поверхностными формами этого заболевания, изучена недостаточно полно. Известно, что поверхностные формы рака мочевого пузыря в основном представлены высокодифференцированными, прогностически благоприятными новообразованиями, однако карцинома *in situ* имеет высокий потенциал злокачественного роста и прогрессирует чаще (54%), чем новообразования категории T_a и T₁ [13] (level 2).

Макроскопически карцинома *in situ* может быть не различима при цистоскопии и ее нередко принимают за воспалительные изменения уротелия. Она часто развивается мультифокально, в том числе и в верхних мочевых путях, мочеиспускательном канале и протоках предстательной железы [15]. Принято выделять три типа карциномы *in situ* [14]: 1) первичную, без предшествующих или сопутствующих папиллярных опухолей мочевого пузыря, 2) вторичную, которую выявляют при диспансерном наблюдении в связи с ранее выявленной папиллярной опухолью мочевого пузыря и 3) сопутствующую, обнаруженную одновременно с папиллярным новообразованием мочевого пузыря.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наибольшее распространение получила классификация по системе TNM, предложенная Международным противораковым союзом и принятая в большинстве стран мира в редакции 2009 г. Карцинома *in situ* обозначена категорией T_{is}: Carcinoma *in situ*.

В 1998 г. консенсус между ВОЗ и Международным обществом урологических патологов предложил следующее описание карциномы *in situ* [8]: «Новообразование характеризуется наличием клеток с большими, неправильной формы и с повышенным содержанием хроматина ядрами, которые могут встречаться как на всем протяжении всей толщи эпителия, так и на ее части». Часто наблю-

дается митотическая активность. Категория карцинома *in situ* в настоящее время включает в себя поражения эпителия, которые ранее описывали как выраженную атипию или дисплазию тяжелой степени. Несмотря на разнообразие морфологических форм карциномы *in situ*, в ней не выделяют различные степени дифференцировки.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика карциномы *in situ* в большинстве случаев построена на комбинировании цистоскопии, цитологического исследования мочи и множественных биопсий мочевого пузыря [12]. Окончательная верификация диагноза производится по результатам гистологического заключения биоптатов. При стандартной цистоскопии в белом свете карцинома *in situ* обычно представлена бархатистыми красными образованиями, однако более чем у половины больных может быть и невидим вообще [25]. Флуоресцентная цистоскопия с использованием 5-АЛК позволяет выявить незаметные при стандартном освещении образования, подозрительные на карциному *in situ* в 95% случаев [7]. Перспективным методом диагностики является оптико-когерентная томография [4].

Несмотря на то что карцинома *in situ* представляет собой низкодифференцированную опухоль, в 22–30% случаев могут наблюдаться разногласия в интерпретации операционных биоптатов патологоанатомами [20]. Цитологическое исследование осадка мочи позволяет диагностировать рак *in situ* с чувствительностью и специфичностью, превышающими 90% [3]. В последнее время появились сообщения о диагностической ценности в выявлении карциномы *in situ* новых маркеров рака мочевого пузыря — NMP22, Immunocyt, BTA stat, теломеразы, UroVysion, HA-HAase, BLCA-4, однако их специфичность невысока [9]. Анализ пролиферативной активности клеток осадка мочи также позволяет диагностировать поверхностные карциномы мочевого пузыря.

В тех случаях, когда низкодифференцированные клетки рака мочевого пузыря выявляют при

цитологическом исследовании, а по результатам исследования резецированных фрагментов простатического отдела уретры и стенок мочевого пузыря опухоль не обнаружена, следует предполагать наличие карциномы *in situ* мочевых путей [22]. Для подтверждения диагноза следует получить порции мочи отдельно после катетеризации правого и левого мочеточника.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Целесообразно проводить флуоресцентную цистоскопию ввиду ее более высокой специфичности по сравнению с цистоскопией в белом свете [1]. Следует выполнить биопсию всех подозрительных участков в мочевом пузыре. У больных с карциномой *in situ* и сопутствующими низкодифференцированными папиллярными опухолями Та и Т1 рекомендовано выполнять повторную ТУР. Выявление опухолевых клеток при цитологическом исследовании является показанием к проведению рандомизированной биопсии мочевого пузыря и простатического отдела уретры с использованием диаграммы мочевого пузыря. Правильная интерпретация результатов патологоанатомического исследования подразумевает раздельное направление патологоанатому в изолированных и соответствующим образом маркированных контейнерах [17]. Методом выбора для диагностики карциномы *in situ* мочевого пузыря является цитологическое исследование мочи до тех пор, пока не будет выполнено исследование смыва со стенок мочевого пузыря при цистоскопии.

ЛЕЧЕНИЕ

Если карцинома *in situ* сопровождается инвазивную опухоль мочевого пузыря, то лечение проводится в соответствии с тактикой, которая выбрана в связи с наличием инвазивной опухоли. Если карцинома *in situ* наблюдается при наличии опухоли Та или Т1, необходимо выполнить ТУР этих новообразований для уточнения стадии. В настоящее время не произведено рандомизированных исследований и не существует консенсуса о том, следует ли в этих случаях дальше лечить пациентов консервативно при помощи внутривезикулярных инстилляций или использовать более агрессивный подход и произвести радикальную цистэктомия [24]. Специфичная для опухоли выживаемость после цистэктомии, выполненной по поводу карциномы *in situ*, высока, однако, такое лечение является избыточным для 40–50% больных. Лучевую терапию не применяют [14].

Эффективность внутривезикулярной терапии химиопрепаратами варьирует от 38% до 53%, что существенно ниже, чем эффективность внутривезикулярного

применения вакцины БЦЖ (72–93%) [10]. Стандартный индукционный курс БЦЖ состоит из 6 еженедельных инстилляций, однако, у 40–60% больных требуется проведение повторного курса [6]. Эффект от терапии должен быть достигнут в течение 3–6 месяцев. Сравнительные исследования применения монотерапии БЦЖ и комбинации БЦЖ с химиопрепаратами, в частности с митомицином С, не показали преимуществ комбинированного подхода [11]. Установлено, что у больных с карциномой *in situ* применение БЦЖ снижает риск прогрессирования на 35% по сравнению с использованием химиопрепаратов или иммунотерапии [2]. Если через 6 месяцев консервативного лечения излечения не наступило, показана радикальная цистэктомия, так как установлено, что отсутствие ответа на БЦЖ-терапию является прогностически неблагоприятным фактором [21].

ТОКСИЧНОСТЬ БЦЖ

Несмотря на то что по сравнению с химиотерапевтическими средствами вакцина БЦЖ сопровождается более выраженными побочными эффектами, опыт, накопленный в настоящее время, позволяет минимизировать риски, и серьезные реакции наблюдаются менее, чем в 5% случаев [16].

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕУДАЧНОЙ БЦЖ-ТЕРАПИИ

Большинству пациентов, у которых не удалось добиться эффекта при помощи БЦЖ-терапии, выполняют радикальную цистэктомию. Если радикальное хирургическое вмешательство невозможно, используют консервативный подход: валрубицин [23], интерферон-альфа [18], бропиримин [19] или фотодинамическую терапию [5]. Диспансерное наблюдение за больными, получавшими лечение по поводу карциномы *in situ*, должно быть пожизненным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С. Х., Данильченко Д. И., Корнеев И. А., Аль-Шукри А. С. Прогностическая ценность флуоресцентной цистоскопии с использованием 5-аминолевулиновой кислоты у больных раком мочевого пузыря // Нефрология. 2005. Т. 9. № 4. С. 80–84.
2. Аль-Шукри С. Х., Корнеев И. А., Кассем А. М., Козлов В. В. Применение адьювантной внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ «Имурон» и прогноз у больных с поверхностными переходноклеточными карциномами мочевого пузыря // Тезисы докладов четвертого международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря». Нижний Новгород. 2005. С. 10.
3. Аль-Шукри С. Х., Эмануэль В. Л., Корнеев И. А. и др. Прогностическая ценность цитологического исследования осадка мочи у больных раком мочевого пузыря // Нефрология. 2006. № 10 (2). С. 101–104.
4. Ткачук В. Н., Данильченко Д. И., Аль-Шукри А. С. Место оптико-когерентной томографии в диагностике рака мочевого пузыря // Урология. 2009. № 2 С.42–44.

5. Berger A. P., Steiner H., Stenzl A. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // *Urology*. 2003. № 61. P. 338–341.
6. De Reijke T. M., Kurth K. H., Sylvester R. J. et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial (30906) // *J. Urol.* 2005. № 173. P. 405–409.
7. D'Hallewin M. A., Bezdetnaya L., Guillemin F. Fluorescence detection of bladder cancer: a review // *Eur. Urol.* 2002. № 42. P. 417–425.
8. Epstein J. I., Amin M. B., Reuter V. R., Mostofi F. K., the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization / International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder // *Am. J. Surg. Path.* 1998. № 22. P. 1435–1448.
9. Glas A. S., Roos D., Deutekom M., Zwinderman A. H., Bossuyt P. M. M., Kurth K. H. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review // *J. Urol.* 2003. № 169. P. 1975–1982.
10. Jakse G. et al., members of the EORTC GU Group. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861 // *Eur. Urol.* 2001. № 40. P. 144–150.
11. Kaasinen E., Wijkstrom H., Malmstrom P. U. et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study // *Eur. Urol.* 2003. № 43. P. 637–645.
12. Kurth K. H., Schellhammer P. F., Okajima E. et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra // *Int. J. Urol.* 1995. № 2 (Suppl 2). P. 8–22.
13. Lamm D. L. Carcinoma *in situ* // *Urol. Clin. N. Am.* 1992. № 19. P. 499–508.
14. Lamm D. L., Herr H. W., Jakse G. et al. Updated concepts and treatment of carcinoma *in situ* // *Urol Oncol.* 1998. № 4. P. 130–138.
15. Lamm D. L., van der Meijden A. P. M., Akaza H. et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses? // *Int. J. Urol.* 1995. № 2 (Suppl 2). P. 23–25.
16. Lamm D. L., van der Meijden A. P. M., Morales A. et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer // *J. Urol.* 1992. № 147. P. 596–600.
17. Lopez-Beltran A., Bassi P. F., Pavone-Macaluso M., Montironi R.. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis // *Eur. Urol.* 2004. № 45. P. 257–266.
18. O'Donnell M. A. et al., the National Bacillus Calmette-Guerin / Interferon phase 2 Investigator Group. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2b for superficial bladder cancer // *J. Urol.* 2004. № 172. P. 888–893.
19. Sarosdy M. F., Manyak M. J., Sagalowsky A. I. et al. Oral bropirimine immunotherapy of bladder carcinoma *in situ* after prior intravesical bacille Calmette-Guerin // *Urology*. 1998. № 51. P. 226–231.
20. Sharkey F. E., Sarosdy M. F. The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ // *J. Urol.* 1997. № 157. P. 68–70.
21. Solsona E., Iborra I., Dumont R. et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer // *J. Urol.* 2000. № 164. P. 685–689.
22. Solsona E., Iborra I., Ricos J. V. et al. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management // *Urology*. 1997. № 49. P. 347–352.
23. Steinberg G., Bahnsen R., Brosman S. et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder // *J. Urol.* 2000. № 163. P. 761–767.
24. Witjes J. A. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art // *Eur. Urol.* 2004. № 45. P. 142–146.
25. Zaak D., Hungerhuber E., Schneede P. et al. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions // *Cancer*. 2002. № 95. P. 1234–1238.

CARCINOMA *IN SITU* OF THE URINARY BLADDER

Korneyev I. A., Batmaev D. B.

✧ **Summary.** Carcinoma in situ of the urinary bladder is a wide spread urological malignancy with unpredictable clinical course and prognosis. While diagnostic modalities develop the treatment and follow-up regimen recommended have been standardized.

✧ **Key words:** carcinoma *in situ*; urinary bladder; diagnostics; treatment.

Сведения об авторах:

Корнеев Игорь Алексеевич — д. м. н., профессор. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Батмаев Дмитрий Борисович — студент 6-го курса лечебного факультета СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова 197022, СПб, ул. Л. Толстого 6 / 8 E-mail: iakorneyev@yandex.ru

Korneyev Igor Alekseevich — doctor of medical science, professor. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Batmaev Dmitriy Borisovich — student. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: iakorneyev@yandex.ru