

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (лейкоплакия, сосочковый цистит, гнезда фон Брунна, нефрогенная метаплазия)

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

А.В. Воробьев

Комплекс диагностических мер должен обеспечивать максимально полную информацию о гистологической структуре, уровне дифференцировки, анатомической форме роста опухоли, о глубине инвазии стенки мочевого пузыря, наличии регионарных и/или отдалённых метастазов. Для уточнения диагноза показано использование всего многообразия диагностических средств, в том числе «холодной» и ТУР-биопсии стенки мочевого пузыря, аспирационной биопсии «подозрительных» лимфатических узлов и даже пункционной биопсии околопузырной клетчатки под контролем трансректального ультразвукового исследования с целью исключения экстравезикальной опухолевой инфильтрации.

Новообразования мочевого пузыря в подавляющем большинстве представлены переходноклеточным раком. Тем не менее, для предотвращения диагностических ошибок нельзя забывать о том, что переходноклеточный рак также является доминирующей формой опухоли для других отделов мочевыводящего тракта, выстланных уротелием – почечных лоханок, мочеточников и проксимальных двух третей уретры.

В свою очередь в мочевом пузыре, помимо переходноклеточной карциномы, могут наблюдаться опухоли иного, чрезвычайно разнообразного строения и гистогенеза – плоскоклеточный рак (7–9%), аденокарцинома (2%), недифференцированный рак (менее 1%), карциносаркома, меланома, лимфома [1,9,17]. Кроме того, при выполнении цистоскопии урологу нередко приходится видеть трудно отличимые от рака изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, обусловленные неопухолевыми процессами.

Представление о многообразии опухолей и опухолеподобных поражений мочевого пузыря дает гистологическая классификация, разработанная коллективом во главе с Е.К. Mostofi и принятая Всемирной Организацией Здравоохранения в 1973 г. В статье, адресованной клиницистам, считаю целесообразным поместить именно этот, «базовый» вариант классификации, так как все последующие изменения (консенсус между WHO и ISUP–International Society of Urological Pathology 1998 г., классификация ВОЗ 1999 г.) являются отражением непрекращающейся в среде патоморфологов дискуссии относительно градации поверхностных уротелиальных опухолей по степени злокачественности и не противоречат основам классификации 1973 г. По мнению большинства исследователей, классификация ВОЗ 1973 г. до настоящего времени является наиболее удачной с позиций морфологов и клиницистов [11].

Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря (ВОЗ, №10, 1973 г.)

I. Эпителиальные опухоли

- А. Переходноклеточная папиллома
- Б. Переходноклеточная папиллома, инвертированный тип
- В. Плоскоклеточная папиллома
- Г. Переходноклеточный рак
- Д. Варианты переходноклеточного рака
 - * С плоскоклеточной метаплазией
 - * С железистой метаплазией
 - * С плоскоклеточной и железистой метаплазией
- Е. Плоскоклеточный рак

II. Неэпителиальные опухоли

- А. Доброкачественные

- Б. Злокачественные
 - * Рабдомиосаркома
 - * Прочие

III. Смешанная группа опухолей

- А. Феохромоцитомы
- Б. Лимфомы
- В. Карциносаркома
- Г. Злокачественная меланома
- Д. Другие новообразования

IV. Метастатические опухоли и вторичное распространение других опухолей

V. Неклассифицируемые опухоли

VI. Неопухольевые изменения эпителия (эпителиальные аномалии)

- А. Сосочковый (полипоидный) «цистит»
- Б. Гнезда фон Брунна
- В. Кистозный «цистит»
- Г. Железистая метаплазия
- Д. «Нефрогенная» аденома
- Е. Плоскоклеточная метаплазия

VII. Опухольеподобные поражения

- А. Фолликулярный цистит
- Б. Малакоплакия
- В. Амилоидоз
- Г. Фиброзный (фиброэпителиальный) полип
- Д. Эндометриоз
- Е. Гамартома
- Ж. Кисты

К сожалению, в кратком обзоре невозможно осветить большую часть перечисленных в классификации патологических процессов. Однако считаю необходимым привести краткую характеристику нозологических форм, вызывающих наибольшие трудности, с точки зрения дифференциальной диагностики рака мочевого пузыря.

Согласно классификации ВОЗ, наряду с переходноклеточным раком, выделяют доброкачественные эпителиальные опухоли: переходноклеточную папиллому, инвертированную переходноклеточную папиллому и плоскоклеточную папиллому [9,17]. По мнению D.J. Grignon (1997), ни один из аспектов патологии мочевого пузыря не вызывает такого количества разногласий как отношение к **переходноклеточной папилломе** [9]. Некоторые исследователи считают, что это связано с существованием двух патологических процессов, различных в биологическом отношении, но весьма сходных по цистоскопической картине и формальным морфологическим критериям. Это переходноклеточная папиллома, характеризующаяся доброкачественным течением, и папиллярная неинвазивная карцинома-опухоль, способная к проявлению признаков злокачественности. Истинно-доброкачественные переходноклеточные папилломы составляют не более 2–3% от общего числа первичных опухолей мочевого пузыря, обычно бывают одиночными и имеют вид тонкой нежной ворсины, покрытой неизмененным уротелием, содержащим не более 6 слоев клеток [9].

Инвертированная папиллома составляет менее 1% всех опухолей мочевыводящих путей и встречается у мужчин в 6–7 раз чаще, чем у женщин; возраст пациентов обычно старше 50 лет. Поражение чаще локализуется в области треугольника Льюто и шейки мочевого пузыря; имеются описания инвертированной папилломы в задней уретре, почечной лоханке и мочеточнике. Макроскопически инвертированная папиллома имеет вид плотного полипообразного или узлового образования серовато-белого цвета с гладкой блестящей поверхностью. Диаметр образования может достигать 7,5 см, однако, как правило, не превышает 3 см. Считается, что в основе формирования инвертированной папилломы лежит пролиферация базального слоя клеток уротелия, причем ворсины растут не в полость мочевого пузыря, а в противоположном направлении, т.е. в сторону собственной пластинки слизистой оболочки. Наиболее частым клиническим симптомом является макрогематурия. Рецидивов после трансуретральной резекции (ТУР) обычно не наблюдается [9].

Сосочковый (папиллярный), полипоидный и буллезный цистит являются следствием воспаления и отека собственной пластинки слизистой оболочки. Термин **папиллярный цистит** рекомендуется применять для характеристики ограниченных поражений, имеющих форму пальцевидных выпячиваний. **Полипоидным циститом** называют более распространенные поражения, характеризующиеся грубыми ворсинками, ширина которых превалирует над высотой. При дальнейшем усугублении и распространении отека формируется **буллезный цистит**.

Развитие полипоидного цистита обычно связано с длительной травматизацией слизистой оболочки мочевого пузыря дренажными трубками, катетерами или конкрементами. После устранения травмирующего воздействия поражение исчезает в течение 6 мес. Картина полипоидного цистита обычно сопровождается формированием коллоидных свищей при раке толстой кишки.

В дифференциальной диагностике между полипоидным циститом и раком мочевого пузыря рекомендуется ориентироваться на то, что при раке ворсины в большей степени ветвятся и бывают более нежными, чем при воспалительном процессе. При исследовании под микроскопом опухоли характеризуются более выраженной гиперплазией эпителия и часто отсутствием клеток поверхностного слоя.

Среди так называемых «эпителиальных аномалий» мочевого пузыря большое внимание традиционно уделяется **гнездам фон Брунна**, представляющим собою четко очерченные скопления клеток уротелия в толще собственной пластинки слизистой оболочки (lamina propria). Предполагается, что гнезда фон Брунна образуются, либо отпочковываясь от расположенного над ними эпителиального пласта, либо путем миграции эпителиальных клеток [18]. Непосредственную связь гнезд с расположенным над ними эпителием удастся проследить не всегда. При цистоскопии слизистая оболочка мочевого пузыря представляется шероховатой, неровной, в связи

с чем процесс часто именуется как «зернистый» или «гранулярный» цистит [6].

На протяжении нескольких десятилетий среди урологов и патоморфологов была популярна точка зрения, согласно которой гнезда фон Брунна расценивались как пролиферативная реакция на воспаление и как состояние, предшествующее развитию злокачественной опухоли мочевого пузыря. Однако в настоящее время нашли подтверждение и признание полученные ранее факты, меняющие отношение к этой патологии. На материале аутопсий гнезда фон Брунна в мочевом пузыре можно выявить в 85–95% наблюдений [18], что дает основание ряду исследователей рассматривать их как вариант нормального гистологического строения уротелия [2,18].

Гнезда фон Брунна имеют непосредственное отношение к другим «эпителиальным аномалиям», симулирующим цистоскопическую картину опухоли мочевого пузыря – железистому циститу (*cystitis glandularis*) и кистозному циститу (*cystitis cystica*) [5].

Железистый цистит относится к изменениям, развивающимся в процессе железистой метаплазии эпителия Брунновских гнезд. Характерные для железистого цистита структуры встречаются настолько часто, что практически считаются нормальными находками в слизистой оболочке мочевого пузыря. По материалу аутопсий, частота таких находок достигает 71% [18]. Большая часть фокусов железистого цистита может быть обнаружена только при исследовании под микроскопом; однако иногда определяются и макроскопические изменения в виде возвышающихся над поверхностью слизистой оболочки узелков. В ряде случаев формируются полиповидные образования, которые при цистоскопии могут быть ошибочно расценены как опухоль.

Микроскопически *cystitis glandularis* представлен расположенными в толще собственной пластинки железами, выстланными кубическим или цилиндрическим эпителием и окруженными одним или несколькими слоями клеток уротелия. Иногда железы содержат бокаловидные клетки, что позволяет говорить о железистом цистите с явлениями кишечной метаплазии. Ряд исследователей ассоциируют интестинальный тип железистого цистита с увеличением риска развития злокачественных новообразований мочевого пузыря.

Кистозный цистит (*cystitis cystica*) представлен гнездами фон Брунна, в которых в результате дегенеративных изменений центрально расположенных клеток формируются мелкие кистозные полости. Частота выявления участков кистозного цистита в мочевом пузыре достигает 60% [18]. Кистозная природа процесса обычно может быть распознана при цистоскопии по наличию полупрозрачных кист перламутрово-белого или желто-коричневого цвета; диаметр большинства кист не превышает 5 мм. При исследовании под микроскопом стенки кист выстланы уротелием или кубическим эпителием; кисты заполнены эозинофильной жидкостью, в которой часто выявляются элементы воспаления в небольшом количестве.

Практически неотличимые от рака мочевого пузыря по цистоскопической картине изменения могут быть обусловлены так называемой «**нефрогенной аденомой**» или «**нефрогенной метаплазией**» уротелия [5,6]. Речь идет о процессе, морфологическим отражением которого является формирование в стенке мочевого пузыря очагов, напоминающих при микроскопическом исследовании дистальные извитые каналы почки. Вопрос о том, действительно ли эти очаги возникают вследствие метаплазии уротелия или имеют иное происхождение, окончательно не решен; согласно одной из гипотез, «нефрогенную аденому» следует рассматривать как гамартому. Имеются описания «нефрогенной аденомы», развившейся в стенке кишки, использованной для создания искусственного мочевого пузыря после цистэктомии. Развитие «нефрогенной метаплазии» принято связывать с травмой мочевыводящих путей, хирургическими вмешательствами на органах таза, проведением внутрипузырной химио- и иммунотерапии (тиофосфамид, вакцина БЦЖ) [5]. Имеются описания отдельных случаев поражения почечной лоханки, мочеточника и уретры. Принято считать, что проведение иммунодепрессивной терапии после трансплантации почки повышает риск развития «нефрогенной метаплазии». Клинически «нефрогенная метаплазия» может протекать бессимптомно, может проявляться гематурией и дизурией. Единственным методом исследования, позволяющим достоверно диагностировать «нефрогенную метаплазию» и отличить ее от опухоли, является биопсия пораженного участка стенки мочевого пузыря [6]. Эффективных способов консервативного лечения «нефрогенной аденомы» не существует. При бессимптомном течении Б.П.Матвеев [5] рекомендует ограничиться наблюдением с ежегодным цистоскопическим контролем и цитологическим исследованием мочи; при наличии клинических проявлений выполняют трансуретральную резекцию.

Если «нефрогенную метаплазию» большинство исследователей рассматривают как явление, безусловно, доброкачественное, то представления о **плоскоклеточной метаплазии** эпителия мочевого пузыря и ее отношении к раку весьма противоречивы. По-видимому, это связано с тем, что, говоря о плоскоклеточной метаплазии, авторы имеют в виду различные по степени выраженности, этиологии, биологической сущности и прогнозу процессы. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о существовании, по меньшей мере, двух типов изменений, для характеристики которых используется термин «плоскоклеточная метаплазия».

Первую группу процессов, по мнению M.A.Weiss и S.E.Mills, представляют участки многослойного плоского эпителия без признаков ороговения, выявляемые в стенке мочевого пузыря у практически здоровых женщин [16]. Частота таких находок колеблется от 36% до 86% и особенно высока в репродуктивном периоде. При микроскопическом исследовании эпителий мочевого пузыря в очагах метаплазии напоминает эпителий влагалища. Подобного типа плоскоклеточную метаплазию без оро-

говения принято считать вариантом нормального строения стенки мочевого пузыря, предположительно связывая ее развитие с особенностями гормонального фона. В пользу такой точки зрения свидетельствуют описания аналогичных изменений в мочевом пузыре у мужчин, получающих эстрогенные препараты по поводу рака предстательной железы.

При цистоскопии участки плоскоклеточной метаплазии без ороговения выглядят как бледные серовато-белые островки с неровными контурами, чаще всего локализируются в области треугольника Льюто и иногда окружены зоной гиперемии.

В тех случаях, когда описанная выше цистоскопическая картина плоскоклеточной неороговевающей метаплазии сопровождается клиническими проявлениями в виде учащенного мочеиспускания с наличием императивных позывов, процесс рекомендуют называть **псевдомембранозным тригонитом** [16,18].

Другой вариант плоскоклеточной метаплазии уротелия характеризуется выраженными признаками ороговения и именуется **лейкоплакией**. Лейкоплакия мочевого пузыря обычно развивается как защитная реакция на хроническое воспаление или длительное воздействие повреждающих факторов (конкрементов, катетеров, дренажных трубок). По международной классификации лейкоплакию относят к неопухольевым изменениям эпителия. Тем не менее, многие исследователи склонны считать плоскоклеточную метаплазию с ороговением «фоновым процессом для карциномы мочевого пузыря» [3,18]. По мнению И.А.Клименко и А.М.Романенко [3], риск развития рака возрастает при лейкоплакии с явлениями акантоза и дисплазии уротелия. В местах, эндемичных по шистозомиазу, лейкоплакия мочевого пузыря обычно предшествует плоскоклеточному раку [1]. Цистоскопическая картина сформировавшихся очагов лейкоплакии характеризуется наличием серовато-белых или желтого цвета бляшек, возвышающихся над уровнем слизистой оболочки.

Клиническая классификация рака мочевого пузыря строится с учетом важнейших биологических особенностей опухолей из уротелия. Исходя из характерной для переходноклеточной карциномы мультицентричности очагов поражения, в классификации предусмотрено введение индекса (m), добавление которого к символу Т свидетельствует о множественности опухолей. С учетом разнообразия типов роста опухолей мочевого пузыря, классификация содержит рубрики, характеризующие **неинвазивную папиллярную карциному (Ta) и интраэпителиальный рак или «плоскую опухоль» – карциному in situ – (Tis)**. Карцинома in situ может существовать изолированно, а может быть выявлена в сочетании с другими формами рака (папиллярной или нодулярной). В последнем случае индекс (is) может добавляться к любой категории Т [8].

Наиболее важной специфической чертой переходноклеточной карциномы мочевого пузыря, безусловно, является зависимость клинического течения, прогноза и лечебной тактики от инвазии опухоли в мышечный слой.

Поэтому разделение новообразований мочевого пузыря на две группы – **поверхностные** и **мышечно-инвазивные** – имеет принципиальное значение [10,12,15]. К поверхностным формам рака принято относить неинвазивную папиллярную карциному (Ta), карциному in situ (Tis) и опухоли, характеризующиеся глубиной инфильтрации в пределах субэпителиальной соединительной ткани (T1). Уточнение глубины инвазии является важным аспектом диагностического процесса и часто представляет трудную задачу, как для клинициста, так и для патоморфолога.

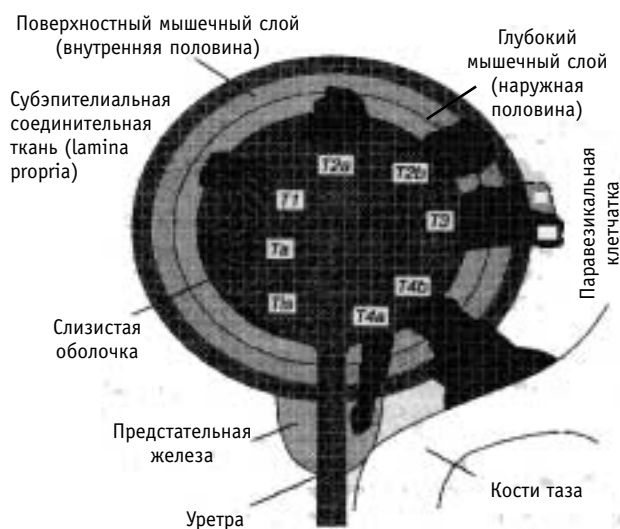
Принято считать, что, в целом, поверхностные опухоли характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и требуют выполнения менее обширных хирургических вмешательств. Однако из этого правила бывают исключения, связанные с тем, что течение рака мочевого пузыря чрезвычайно вариабельно и часто непредсказуемо. По образному выражению A.R.Zlotta [19], «даже среди поверхностных форм рака мочевого пузыря одни опухоли ведут себя как домашние кошки, в то время как другие представляются тиграми» [19].

Символы T2-T4 указывают на поражение мышечных слоев стенки (поверхностного и глубокого), а также на вовлечение в процесс околопузырных тканей и прилежащих органов. Наглядное представление об уровнях инвазии опухолей мочевого пузыря и их обозначении дает схема, приведенная на рисунке.

Помимо характеристики первичной опухоли (T), клиническая классификация предусматривает информацию о регионарных (N) и отдаленных (M) метастазах. Регионарными лимфатическими узлами для мочевого пузыря являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий.

Кроме указания степени распространения, классификация отражает уровень гистопатологической дифференцировки опухоли, обозначаемый символом (G) и являющийся важным фактором прогноза.

Ниже представлены рекомендуемые Международным Противораковым Союзом клиническая (TNM) и патоло-



Классификация опухолей мочевого пузыря в зависимости от уровня инвазии.

гоанатомическая (pTNM) классификации рака мочевого пузыря, а также группировка по стадиям и резюме (в соответствии с текстом шестого издания TNM классификации злокачественных опухолей 2002 г. в переводе и под редакцией проф. Н.Н.Блинова) [8].

TNM Клиническая классификация

T–Первичная опухоль

- TX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0 Первичная опухоль не определяется
- Ta Неинвазивная папиллярная карцинома
- Tis Преинвазивная карцинома (Carcinoma in situ) («плоская опухоль»)
- T1 Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
- T2 Опухоль распространяется на мышцы
 - T2a Опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина)
 - T2b Опухоль распространяется на глубокую мышцу (наружная половина)
- T3 Опухоль распространяется на околопузырные ткани
 - T3a Микроскопическая
 - T3b Макроскопическая (экстрапузырная масса)
- T4 Опухоль распространяется на любую из следующих структур: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
 - T4a Опухоль распространяется на предстательную железу или матку, или влагалище
 - T4b Опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку

N–Регионарные лимфатические узлы

- NX Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0 Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов
- N1 Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении
- N2 Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении
- N3 Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении

M–Отдаленные метастазы

- MX Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0 Нет признаков отдаленных метастазов
- M1 Имеются отдаленные метастазы

pTNM Патологоанатомическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям

- G Гистопатологическая дифференцировка
- GX Степень дифференцировки не может быть установлена

- G1 Высокая степень дифференцировки
- G2 Средняя степень дифференцировки
- G3 Низкая степень дифференцировки или недифференцированные опухоли

Группировка по стадиям

Стадия	0a	Ta	N0	M0	
Стадия	0is	Tis	N0	M0	
Стадия	I	T1	N0	M0	
Стадия	II	T2a	N0	M0	
			T2b	N0	M0
Стадия	III	T3a	N0	M0	
			T3b	N0	M0
			T4a	N0	M0
Стадия	IV	T4b	N0	M0	
			Любая T N1,2,3		M0
			Любая T Любая N M1		

Резюме

Мочевой пузырь

- Ta Неинвазивная папиллома
- Tis In situ: «плоская опухоль»
- T1 Субэпителиальная соединительная ткань
- T2 Мышцы
 - T2a Внутренняя половина
 - T2b Наружная половина
- T3 Распространение за мышцы
 - T3a Микроскопическое
 - T3b Макроскопическое (экстрапузырная масса)
- T4a Предстательная железа, матка, влагалище
- T4b Стенка таза, брюшная стенка
- N1 Одиночный <2 см
- N2 Одиночный или множественные <5 см
- N3 >5 см

Основным и часто наиболее ранним **клиническим симптомом** рака мочевого пузыря является макрогематурия. Обычно гематурия появляется внезапно «среди полного благополучия» и в отличие от гематурии при мочекаменной болезни не сопровождается болями. Интенсивность и продолжительность гематурии не зависят ни от размеров опухоли, ни от локализации ее в мочевом пузыре. Гематурия может прекратиться также неожиданно, как началась, и не повторяться длительное время; иногда интервал между эпизодами гематурии достигает нескольких лет. Чаще всего гематурия бывает тотальной, но при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря может носить терминальный характер, т.е. возникать только в конце акта мочеиспускания. Интенсивная гематурия сопровождается выделением сгустков неправильной формы; иногда сгустки могут приводить к «тампонаде мочевого пузыря» и задержке мочеиспускания.

Второе место среди клинических проявлений рака мочевого пузыря занимает дизурия – учащенное и болезненное мочеиспускание с наличием императивных (повелительных, неудержимых) позывов. Патогенез диз-

урии при разных формах и стадиях болезни различен. Так, у больных с интраэпителиальной карциномой (Tis) дизурия, вероятнее всего, обусловлена изменением порога чувствительности рецепторного аппарата в структурах, формирующих позыв к мочеиспусканию. При инфильтрирующих формах рака учащение мочеиспускания связано, главным образом, с ригидностью стенок и уменьшением емкости мочевого пузыря вследствие обширного поражения опухолью.

Экстраорганный распространение опухолевого инфильтрата сопровождается появлением болей над лобком, в промежности и в области крестца. Обтурация устьев мочеточников ведет к уретеро-пиелозктазии, пиелонефриту и почечной недостаточности.

Несмотря на стремительное развитие методов лучевой диагностики, ведущую роль в установлении диагноза рака мочевого пузыря, как и много десятилетий тому назад, продолжает играть цистоскопия [12,14,15]. **Цистоскопия** дает возможность констатировать наличие опухоли, запечатлеть ее полноцветное изображение с помощью фото- и видеокамеры, определить анатомическую форму роста и размеры новообразования, а также уточнить состояние непораженной слизистой оболочки и степень вовлечения в патологический процесс наиболее важных в функциональном отношении структур – треугольника Льео, устьев мочеточников, шейки мочевого пузыря. В случае множественных очагов поражения каждый из них может быть охарактеризован в отдельности. Определение ёмкости мочевого пузыря в процессе цистоскопии даёт представление об эластичности его стенок, что позволяет косвенно судить о глубине и распространённости опухолевой инфильтрации. Усовершенствование оптических систем и осветительной аппаратуры, появление гибких эндоскопов и ставшее рутинным в последние годы применение анестезирующих гелей привели к значительному улучшению качества изображения, расширению возможностей цистоскопии и уменьшению травматичности исследования.

Выявляемые при цистоскопии опухоли по характеру роста принято делить на три группы: экзофитные (растущие в просвет мочевого пузыря), эндофитные (инфильтративные) и смешанные [6]. Экзофитные опухоли, как правило, распознаются легко, в то время как при эндофитном раке мочевого пузыря интерпретация эндоскопической картины может представлять большие трудности.

Неинвазивная папиллярная карцинома (Ta) цистоскопически характеризуется наличием тонких остроконечных полупрозрачных ворсин, каждая из которых имеет хорошо различимые в проходящем свете сосуды. Часто можно видеть, как нежные ворсины колеблются в потоке промывной жидкости.

По мере нарастания глубины инфильтрации внешний вид папиллярных опухолей существенно изменяется: основание становится широким, а ворсины – короткими, толстыми, тупоконечными и непрозрачными.

Опухоли, характеризующиеся преимущественно эндофитным ростом, при цистоскопии выглядят в виде буг-

ров, незначительно выступающих в просвет органа и покрытых отёчной инфильтрированной слизистой оболочкой, часто с участками изъязвления и некроза.

При раке *in situ* цистоскопическая картина, к сожалению, не имеет специфических черт и может быть либо абсолютно нормальной, либо выявлять участки «мшистой», «гранулярной» или «бархатистой» красной слизистой оболочки [5]. Диагноз карциномы *in situ* может быть установлен только на основании морфологических методов исследования.

Существенное улучшение визуализации мелких папиллярных опухолей и очагов рака *in situ* достигается применением разработанного в Германии в конце XX века метода флюоресцентной цистоскопии. Принцип метода заключается в избирательном накоплении клетками опухоли вводимого в полость мочевого пузыря фотосенсибилизатора – 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Селективное аккумулялирование 5-аминолевулиновой кислоты, в свою очередь, приводит к увеличению уровня протопорфирина IX (PPIX) в опухолевых тканях, что при облучении источником синего цвета с длиной волны 430 нм обуславливает их интенсивное красное свечение. Метод характеризуется высокой чувствительностью в распознавании уротелиальных новообразований (96,5%), однако, его существенным недостатком является большое число ложноположительных результатов, достигающее 38% [7]. Несмотря на многочисленные исследования в разных странах, фотодинамическая цистоскопия до настоящего времени не является стандартным методом диагностики и её применение носит статус клинического эксперимента.

Важным аспектом использования цистоскопии является обеспечение визуального контроля за выполнением **биопсии мочевого пузыря**. Обычно биопсия преследует несколько целей – морфологическое подтверждение диагноза, получение данных об уровне гистологической дифференцировки новообразования и выяснение глубины инвазии опухоли стенки мочевого пузыря (т.е. определение символа T). Достижение указанных целей имеет первостепенное значение для составления плана лечения.

Биопсия может быть осуществлена либо с помощью вводимых через цистоскоп щипцов (так называемая «холодная» биопсия), либо посредством трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР-биопсия). Достоинством первого варианта биопсии является отсутствие термических коагуляционных повреждений взятых для исследования кусочков ткани. «Холодная» биопсия может использоваться для поиска очагов рака *in situ*; при этом иногда выполняется биопсия случайно выбранных участков слизистой оболочки мочевого пузыря (рандомизированная биопсия), так как изменения цистоскопической картины при карциноме *in situ* часто отсутствуют. Возможности «холодной» биопсии ограничены получением маленьких кусочков ткани с поверхности слизистой оболочки. Поэтому метод не позволяет ответить на вопрос о глубине опухолевой инфильтрации стенки мочевого пузыря.

Для суждения об уровне инвазии, в частности, о распространении опухоли на мышечные слои, необходимо применение резектоскопа, т.е. выполнение ТУР-биопсии. При этом одновременно с получением материала для гистологического исследования нередко удаётся осуществить удаление опухоли в пределах здоровых тканей, т.е. операция из диагностической превращается в лечебную [4].

Наряду с биопсией морфологическое подтверждение диагноза опухоли мочевого пузыря может быть получено на основании **цитологического исследования осадка мочи** или промывной жидкости. Значение цитологической диагностики определяется сочетанием таких важных качеств, как неинвазивность, высокая достоверность результатов (от 40% до 83%) и относительная дешевизна. Эти качества предопределили широкое использование метода за рубежом для скрининга рака мочевого пузыря, диагностики карциномы *in situ* и мониторинга после лечения поверхностных опухолей [13,17]. Как отмечает Б.П.Матвеев [5], цитологическое исследование мочи особенно полезно для диагностики внутриэпителиального рака (Tis), тем более, что для этой стадии заболевания нет специфических клинических признаков. Высокую диагностическую эффективность метода при интраэпителиальном раке принято объяснять потерей межклеточных связей и обильным смыванием опухолевых клеток в просвет мочевого пузыря.

К сожалению, в нашей стране цитологическое исследование мочи с целью диагностики рака мочевого пузыря применяется недостаточно часто. Возможно, это связано с тем, что цитологическая диагностика в значительной мере субъективна и достоверность результата существенно зависит от опыта и квалификации врача-лаборанта.

В последние десятилетия ведётся интенсивный поиск **опухолевых маркеров** рака мочевого пузыря, обнаружение которых в моче можно было бы рассматривать как показание для проведения цистоскопии. К числу маркеров, получивших наибольшую известность, относятся антиген опухолей мочевого пузыря (BTA), протеин ядерного матрикса (NMP-22), продукты деградации фибриногена, уровень теломеразы и цитокератин СК20 [7,13,14].

В клинических исследованиях наибольшее внимание уделяется методам определения в моче специфического антигена, ассоциированного со злокачественной опухолью мочевого пузыря (bladder tumor antigen). Предложены две разновидности методики, основанные на использовании моноклональных антител—BTA stat Test и BTA TRAK Test.

BTA stat Test является более простым и доступным, не требует специальной лаборатории и, при необходимости, может быть осуществлен пациентом самостоятельно. BTA TRAK Test обладает несколько большей специфичностью, но может быть выполнен только в лаборатории. Считается, что оба теста уже сейчас могут быть рекомендованы для скрининга больных раком мочевого пузыря [5].

Другим маркером является NMP-22—специфический, ассоциированный с опухолью белок матрикса ядер, обнаруживаемый в моче при десквамации и лизисе клеток уротелия на фоне развития рака мочевого пузыря. Тест

может быть реализован в виде лабораторного иммуноферментного количественного определения маркера в моче (NMP-22—Elisa) либо как экспресс-метод качественного анализа (NMP-22 Bladder Chek). Последний вариант не требует наличия лаборатории и специальных навыков у пациентов, что делает его весьма привлекательным для скрининга [5].

Определенные надежды на расширение возможностей лабораторной диагностики рака мочевого пузыря связаны с исследованием в моче продуктов деградации фибрина (FDP). При этом исходят из того, что процесс неопластического ангиогенеза в опухолях сопровождается увеличением проницаемости сосудов для белков плазмы и повышением содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в моче [7].

В стадии изучения находятся тесты, предусматривающие оценку активности теломеразы, выявление окраски на цитокератин СК20 в клетках осадка мочи, а также метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), способный обнаружить в образцах мочи специфические для рака мочевого пузыря генетические изменения.

Данные о чувствительности и специфичности перечисленных тестов отражены в таблице. Таблица составлена на основании сведений, приведённых в руководствах Б.П.Матвеева [5], А.С.Переверзева и С.Б.Петрова [7].

Чувствительность и специфичность методов лабораторной диагностики рака мочевого пузыря

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
BTA	74	73
NMP-22	53	60
FDP	52	91
Теломераза	70	99
СК20	86,7	96,7
FISH	81	96

Трансабдоминальная ультразвуковая томография является одним из главных компонентов обследования по поводу рака мочевого пузыря. Это связано с безопасностью метода, способностью отчетливо визуализировать большинство опухолей, расположенных в области боковых стенок мочевого пузыря, а также оценивать состояние почек, верхних мочевых путей и зон метастазирования. Значительно хуже при трансабдоминальном исследовании выявляются опухоли, расположенные в области передней стенки, шейки мочевого пузыря и треугольника Льега. Существенную помощь в таких случаях оказывает дополнительное использование **трансректальной** или **трансвагинальной ультрасонографии**. Роль ультразвуковой томографии особенно возрастает, когда из-за связанной с гематурией непрозрачности оптической среды становится невозможным применение цистоскопии. Важная информация, в том числе и о глубине опухолевой инфильтрации стенки мочевого пузыря, может быть получена с помощью **трансуретрального ультразвукового исследования**. Однако, являясь инвазивным методом, трансуретральная ультрасонография на практике применяется редко [5].

Рентгеновская компьютерная томография способна визуализировать как первичную опухоль мочевого пузыря, так и метастазы. К сожалению, возможности метода в оценке степени интрамуральной инвазии представляются ограниченными.

Значительно большую информацию о глубине инфильтрации опухолью стенки мочевого пузыря может предоставить **магнитно-резонансная томография**. Существенное достоинство магнитно-резонансной томографии заключается также в способности выявлять на самых ранних стадиях очаги метастатического поражения костей.

Возможности **экскреторной урографии** в диагностике рака мочевого пузыря невелики. Тем не менее, метод продолжает широко применяться для оценки выделительной функции почек и состояния верхних мочевых путей, в частности, с целью исключения синхронно развившихся опухолей лоханки и мочеточника.

В заключение следует подчеркнуть, что констатация наличия опухоли в мочевом пузыре – это необходимое, но совершенно недостаточное условие для планирования

адекватного лечения. Комплекс диагностических мер должен обеспечивать максимально полную информацию о гистологической структуре, уровне дифференцировки, анатомической форме роста опухоли, о глубине инвазии стенки мочевого пузыря, наличии регионарных и/или отдалённых метастазов. Кроме того, важно знать, является опухоль одиночной или имеется несколько новообразований в мочевом пузыре. Необходимо отчетливо представлять внутрипузырную локализацию опухолей, особенно их отношение к шейке мочевого пузыря, устьям мочеточников и треугольнику Льюто. Обязательно следует исключить наличие синхронных новообразований из уротелия в других отделах мочевыводящих путей – лоханках, мочеточниках, уретре. Для уточнения диагноза показано использование всего многообразия диагностических средств, в том числе «холодной» и ТУР-биопсии стенки мочевого пузыря, аспирационной биопсии «подозрительных» лимфатических узлов и даже пункционной биопсии околопузырной клетчатки под контролем трансректального ультразвукового исследования с целью исключения экстравезикальной опухолевой инфильтрации.

Литература

1. Аль-Шужри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочеполовых органов. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.
2. Клейн ЭА. Переходноклеточная карцинома мочевого пузыря // Секреты урологии / Под ред. Резник М., Новик Э. Пер. с англ. – М.: Бином, 1997. – С.106-115.
3. Клименко ИА, Романенко АМ. Клинико-морфологические особенности лейкоплакии мочевого пузыря // Вопр. онкол. – 1986. – Т.32, №6. – С. 76-81.
4. Левковский НС. Трансуретральная резекция предстательной железы и мочевого пузыря. – СПб: Вита Нова, 2002. – 208 с.
5. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П.Матвеева. – М.:Вердана, 2003. – С. 197-406.
6. Матвеев Б.П., Фигурин КМ., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. – М.:Вердана, 2001. – 243 с.
7. Переверзев АС., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. – Харьков: Факт, 2002. – 301 с.
8. TNM: Классификация злокачественных опухолей. 6-е изд. / Под ред. Н.Н.Блинова. – СПб.:Эскулап, 2003. – С.203-205.
9. Grignon D.J. Neoplasms of the urinary bladder // Urologic surgical pathology / Ed. by David G. Bostwick, John N. – Eble, 1997. – P. 215-305.
10. Grossfeld G.D., Carroll P.R. Invasive Bladder Cancer // Comprehensive Urology / Ed. by Robert M. Weiss, Nicholas J.R. George, Patrick H. O'Reilly – 2001. – P.373-393.
11. Montironi R., Mazzucchelli R. Preneoplastic Lesions and Conditions of the Urinary Bladder // EAU Update Series. – 2003. – Vol.1, №2. – P.53-63.
12. De Mulder P.H.M., Van der Meijden A.P.M., Van Poppel H., Scalliet P. Bladder cancer // Oxford Textbook of Oncology / Ed. Robert L. Souhami, Jan Tannoc3.Г. Кадагидзе3.Г. КадагидзеPeter Hohenberger.-Oxford, New York: Oxford University Press, 2002. –Vol.2. – P. 1973-1995.
13. Ramakumar S., Bhuiyan J., Besse JA., Roberts S. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer // J. Urol. – 1999. – Vol.161, N.2. – P.388-394.
14. Tinzi M., Marberger M. Urinary Markers for Detecting Bladder Cancer // EAU Update Series. – 2003. – Vol.1, № 2. – P. 64-70.
15. Wallace D.M.A. Superficial Bladder Cancer // Comprehensive Urology / Ed. by Robert M. Weiss, Nicholas J.R. George, Patrick H. O'Reilly. – 2001. – P.363-373.
16. Weiss MA., Mills S.E. Urinary tract infection and inflammatory lesions. – Vol. 4: Atlas of genitourinary tract disorders. – 1991. – Chapter 10. – P.10.2-10.36.
17. Weiss MA., Mills S.E. Neoplasms of the urinary tract. – Vol. 5: Atlas of genitourinary tract disorders. – 1991. – Chapter 12. – P.12.2-12.46.
18. Young R.H., Eble J.N. Non-neoplastic disorders of the urinary bladder // Urologic surgical pathology / Ed. by David G. Bostwick, John N. Eble, 1997. – P.167-212.
19. Zlotta A.R. Introduction to Issue of Bladder Cancer // EAU Update Series. – 2003.–Vol.1, №2. – P.51-52.

Поступила в редакцию 14.11.2003 г.