

А.А. ТРУШИН ², Е.В. ФИЛОНЕНКО ¹, д.м.н., профессор, И.Г. РУСАКОВ ², д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В статье представлен критический обзор методов оптической диагностики мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (РМП), описаны доступные на данный момент технологии, отмечены их преимущества и недостатки, дан обзор работ по оценке их эффективности, как клинической, так и экономической.

За основу взяты результаты работы ведущих научных обществ, таких как European Association of Urology (EAU), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) и др.

Ключевые слова: мочевого пузыря, мышечно-неинвазивный рак, оптическая диагностика.

A.A. TRUSHIN ², E.V. FILONENKO ¹, MD, Prof., I.G. RUSAKOV ², MD, Prof.

¹ Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

² Herzen Moscow Scientific Research Oncologic Institute - Affiliate of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of Russia

POSSIBILITIES FOR OPTICAL DIAGNOSIS OF MUSCULAR-NONINVASIVE BLADDER CANCER

This article provides a critical overview of the methods of optical diagnosis of muscular and non-invasive bladder cancer (BC), describes the technologies available so far, their advantages and disadvantages, and reviews the assessment of their effectiveness, both clinical and economic.

The results are based on the work of leading scientific societies, such as the European Association of Urology (EAU), the European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC), Clinical Research Office of the Endourological Society (Croes), etc.

Keywords: urinary bladder, muscular noninvasive cancer, optical diagnostics.

ВСТУПЛЕНИЕ

Карцинома уротелиальных клеток мочевого пузыря является одним из наиболее часто диагностируемых видов злокачественных опухолей в мире, в списке онкологических заболеваний у мужчин она занимает четвертое место после рака простаты, легких и толстой кишки [1]. В 2015 г. было выявлено 330 тыс. случаев РМП, примерно в 75% из них заболевание находилось на мышечно-неинвазивной стадии и могло быть успешно пролечено эндоскопическим способом – трансуретральной резекцией [2, 3].

Но к сожалению, в связи с большим количеством требуемого времени, множеством этапов и процедур, направленных на лечение мышечно-неинвазивного РМП, высоким процентом рецидивов (одногодичный – 61%, пятилетний – 78%), большим количеством повторных трансуретральных биопсий и необходимостью пожизненного мониторинга посредством эндоскопических исследований, стоимость лечения РМП является одной из самых высоких среди всех онкологических заболеваний [4–6].

Течение и прогрессирование РМП зависит от типа раковых клеток: если высокодифференцированные поражения приводят к рецидивированию в трети случаев, то количество рецидивов, вызванных прогрессией в мышечно-инвазивные формы после подтвержденного наличия низкодифференцированных клеток, в разы выше, и это часто приводит к метастазированию. Опи-

раясь на рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), с целью предсказать вероятность раннего и позднего рецидивирования, а также риск прогрессирования заболевания Европейская организация по борьбе и лечению рака (the European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) разработала определенную систему расчета. Она основывается на 6 самых значимых клинических и патологических факторах, характеризующих РМП [7].

Незначительные уротелиальные и структурные изменения тканей мочевого пузыря не могут быть выявлены при помощи УЗИ или других компьютерных визуализирующих техник, таких как КТ или МРТ. Поэтому обнаружение и стадирование РМП в рутинной клинической практике основывается на эндоскопическом исследовании с использованием белого света [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования научных платформ Medline и Web of Science были проведены в сентябре 2015 г. Поиск производился без установления сроков по термину «bladder cancer» в сочетании с «cystoscopy», «diagnosis», «detection», «fluorescence», «blue-light», «PDD», «narrow band imaging», «molecular imaging», «optical coherence tomography», «confocal laser endomicroscopy». С целью сфокусировать и расширить поиск были использованы логиче-

ские операторы (NOT, AND, OR). Автоматические оповещения в Medline были также запущены, и библиографические списки оригинальных статей, обзорных статей и книжные главы были найдены. Поиск был ограничен английской, немецкой, польской и испанской литературой. Статьи, которые не отвечали заголовкам, были исключены, и полный текст оставшихся статей впоследствии был изучен.

В данной статье мы представляем обзор доступных на данный момент вариантов оптической диагностики мышечно-неинвазивного РМП с учетом преимуществ и недостатков каждого из них, даем оценку их эффективности.

ДИСКУССИЯ

Цистоскопия с применением белого света (WLC) была впервые представлена в начале XIX века. Но несмотря на серьезный прогресс в развитии данного метода, он все еще имеет ряд серьезных ограничений в использовании. Во-первых, он не позволяет определить уровень поражения тканей мочевого пузыря. Во-вторых, хорошо справляясь с папиллярными образованиями более 0,5 см, он часто дает неправильную информацию относительно небольших или плоских солидных опухолей, включая Cis, обнаружение которой не превышает 58–68% [9, 10]. Высокий риск пропуска Cis может привести к некорректной тактике выбранного лечения, а это, в свою очередь, – к прогрессированию РМП в неизлечимую метастатическую форму. Кроме того, WLC не позволяет определить наличие фрагментов опухолевой ткани в хирургических краях, статистика свидетельствует об обнаружении остаточных опухолевых фрагментов в 40–70% случаев при проведении повторной ТУР через 4–6 недель после основной процедуры.

С другой стороны, конечно, неполноценно выполненная ТУР может быть следствием технических трудностей или отсутствия должного опыта в проведении данной процедуры [11, 12].

Все эти ограничения в применении WLC привели к развитию новых техник визуализации, которые повышают уровень выявления РМП и обнаружения его рецидивов. Некоторые из них, такие как флуоресцентная цистоскопия (FC), известная также как фотодинамическая диагностика (PDD), уже являются хорошо зарекомендовавшими себя методами, в то время как остальные еще проходят клинические испытания.

Новые методы визуализации могут быть классифицированы согласно их оптическим возможностям: макроскопический, микроскопический и молекулярный [13].

Макроскопические техники, такие как PDD и узкополосная визуализация (NBI), схожи с WLC, однако способны визуализировать даже самые незначительные поражения слизистой оболочки мочевого пузыря благодаря использованию повышенной контрастности.

Микроскопические техники, такие как оптическая когерентная томография (ОСТ) и конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE), позволяют получать в высоком разрешении изображения везикулярных тканей в разрезе,

которые очень схожи с изображениями, получаемыми при гистопатологических исследованиях. Поэтому подобные исследования часто называют «оптической биопсией».

Совмещая все эти методы, врачи могут получать в реальном времени высокоспецифичные изображения раковых клеток и дифференцировать их от здоровых.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ЦИСТОСКОПИЯ

Флуоресцентная цистоскопия, или фотодинамическая диагностика (FC или PDD), также известная как цистоскопия с применением синего света (BLC), позволяет получать изображения внутренних стенок МП с помощью флуоресценции. Этот способ дает возможность вводить в пузырь препарат-фотосенсибилизатор или его предшественник, который затем впитывается уротелиальными клетками и чрезмерно аккумулируется в опухолевых клетках. При последующей экспозиции синим светом (длина волн 380–480 нм) раковые клетки испускают характерное для них красное флуоресцентное свечение, которое легко отличить от синего свечения здоровых тканей. В человеческом организме эндогенный 5-АЛА является первым компонентом в пути биосинтеза гема и сам по себе не флуоресцирует [14]. Введение экзогенного 5-АЛА подавляет метаболические процессы по его выработке, тем самым приводя к скоплению Protoporphyrin IX (PP IX) – предшественника флуоресцирующей молекулы гема. PP IX преимущественно скапливается в раковых клетках, так как они вырабатывают меньшее количество феррохелатазы, энзима, которые укрепляют PP IX для формирования молекулы гема. Впоследствии скопление PP IX может быть выявлено экспозицией синим светом. Диагностика РМ при помощи PDD с использованием 5-аминолевулиновой кислоты как фотосенсибилизатора является широко известным методом, успешно применяемым с начала 90-х гг.

Использование технологии HAL-PDD предотвращает повторное появление опухоли у одного из шести пациентов с низким риском рецидивирования в течение одного года

Многие клинические исследования продемонстрировали эффективность PDD с использованием фотосенсибилизатора на основе 5-АЛА в выявлении РМП, включая Cis, в том числе в резецированных тканях, что позволяет увеличить безрецидивный период у пациентов [15]. К сожалению, 5-АЛА обладает и определенными недостатками, такими как гидрофильность и низкая растворимость в жирах, что приводит к ее низкой биодоступности, а значит, к неравномерному распределению PP IX в тканях. Длительная экспозиция после введения фотосенсибилизатора (от одного до полутора часов) вкупе с быстрым исчезновением фотосенсибилизирующего эффекта (фотообесцвечивание) во время цистоскопии значительно ограничивает применение 5-АЛА в повседневной практике.

Все эти недостатки были минимизированы после появления гексил-производного эфира ALA (гексил-аминолевулиновая кислота, HAL, препарат Hexvix). Hexvix обладает улучшенными физико-химическими свойствами, в том числе высокой растворимостью в жировых тканях. Вслед за быстрым и равномерным впитыванием уротелиальными клетками HAL трансформируется в 5-АЛА при помощи эстеразы, повышая диагностическую способность PDD.

За последние 2 десятилетия было опубликовано более 200 исследований на тему применения цистоскопии с синим светом, в том числе 6 метаанализов о PDD с использованием как HAL, так и 5-АЛА, основанных более чем на 80 рандомизированных проспективных и ретроспективных когортных клинических исследованиях [16]. В 2013 г. были опубликованы два метаанализа и одна итоговая обзорная работа по применению HAL-BLC [4, 17, 18]. Все эти исследования продемонстрировали значительно большую эффективность PDD по сравнению с WLC в выявлении РМП и его рецидивов [10, 18]. Несмотря на то что PDD не позволяет отличать высокодифференцированные изменения от низкодифференцированных, во многих работах указывается на гораздо большее количество случаев выявления Cis в сравнении с традиционной цистоскопией [18]. Мета-анализ Бюргера и др. показал наличие измененных тканей, ранее пропущенных при первичном исследовании с помощью WLC, у 22,6% пациентов. Более чем в 25,4% случаев поражение тканей Cis было выявлено только с использованием PDD. Тот же метаанализ выявил преимущества исследований с применением HAL-PDD и для пациентов с низким риском рецидивирования. Использование этой техники позволяет предотвратить повторное появление опухоли у одного из шести пациентов с низким риском рецидивирования в течение одного года. Поэтому при трансуретральной резекции (TURB) постановка окончательного диагноза с использованием PDD может определять дальнейшую тактику лечения, включая необходимость в БЦЖ иммунотерапии или цистэктомии. Кроме того, более тщательное выявление опухолевых образований может снизить потребность в повторной TURB и гистопатологической оценке.

На данный момент PDD рекомендована экспертами EAU и International Consultation on Urological Diseases (ICUD), а также отдельными национальными ассоциациями Германии, Скандинавии и Великобритании [10, 18, 23]. Таким образом, PDD должна использоваться в каждом случае у пациентов с мышечно-неинвазивным РМП при проведении первичной TURB. Целью использования BLC является улучшение проведения процедуры TURB и уменьшение вероятности рецидива, а следовательно, и снижение количества повторных TURB и повторных госпитализаций.

Все рекомендации подчеркивают роль PDD в наблюдении за пациентами из группы высокого риска, то есть за теми, у кого поздние стадии РМП, Cis с множественными очагами. И еще одно преимущество: у пациентов, имеющих положительный результат при анализе мочи и отрицательный при проведении WLC, использование HAL-PDD

вместо бесполезной «слепой» биопсии позволяет выявлять невидимые участки с Cis. Данные, приведенные в литературе, показывают, что применение PDD при первичной TURB выгодно с экономической точки зрения. Возможно, применение PDD при последующей TURB также посчитают предпочтительным, но на данный момент эта гипотеза еще не нашла своего подтверждения.

В случае невыявления опухолевых поражений МП при проведении PDD-цистоскопии, следует проверить верхние мочевые пути или простатическую часть уретры на наличие уротелиального рака. Стоит упомянуть, что половина поздних рецидивов РМП после неудачной БЦЖ-терапии бывают локализованы вне мочевого пузыря, преимущественно в верхних мочевых путях и уретре [24].

HAL-PDD практически не зависит от внешних факторов, впрочем, уровень ложноположительных результатов достигает 10–12%, а сам метод может иметь более низкую специфичность, чем WLC [18]. Причиной этого феномена является как аутофлуоресценция эндогенных флуорофоров в тканях, так и способность иммунных клеток аккумулялировать действующий агент фотосенсибилизатора. Из-за скопления фотосенсибилизатора ткани с воспалительными и поствоспалительными повреждениями могут давать ложный положительный результат. Следовательно, применение PDD не рекомендовано сразу после (6–12 недель) внутривезикулярной химиотерапии или иммунотерапии [19–20]. Результаты также могут быть недостоверны в случае кровотечения во время процедуры или при оценке тангенциальных секций. Тем не менее считается, что количество неправильных диагнозов зависит от опыта врача, проводящего исследование, и заметно снижается по мере повышения уровня подготовки специалистов [16].

В наши дни имеется большое количество научных работ, подтверждающих положительный клинический и экономический эффект HAL-PDD. Эти работы оценивают не только разовое введение флуорофора, но и стоимость всего оборудования для проведения PDD [6, 25–28]. На специально разработанных статистических моделях, основанных на данных страховых компаний, государственных учреждений здравоохранения, было продемонстрировано, что HAL-PDD совместно с процедурой TURB приводит к снижению стоимости терапии и увеличению количества качественно прожитых лет жизни (QALY). Хотя внедрение PDD не приносит краткосрочных результатов, оно помогает сократить количество процедур и госпитализаций в отдаленной перспективе [16].

УЗКОПОЛОСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ (NBI)

Метод NBI – достаточно новая макроскопическая техника в эндоскопическом визуализировании, которая повышает выявляемость опухолей без применения внутривезикулярного контрастирования. Благодаря специальным фильтрам появляется возможность задавать необходимую длину волны сине-зеленого светового спектра (415–540 nm), хорошо поглощаемого гемоглобином. В результате регистрируется усиленное контрастирование между слизистым слоем и сосудами и получают отчетливо видимые,

хорошо васкуляризованные пораженные участки. Как WLC и PDD, NBI не позволяет определить степень злокачественности опухоли и говорить о степени ее инфильтрации, однако данный метод все же увеличивает вероятность выявления неинвазивного РМП [29]. Техника для NBI-визуализации (Olympus Corp. Tokyo) может быть представлена как в форме встроенного видеосистоскопа, так и в виде отдельной камеры, которая прикрепляется к обычному цистоскопу. Данная техника достаточно проста в управлении: во время исследования уролог может быстро переключаться между белым светом и NBI.

NBI была утверждена для клинического применения как в Европе, так и в США. Однако о ее эффективности было сделано всего несколько научных публикаций. В 2007 г. Вгуан и колл. первыми опубликовали данные о проведенной NBI-цистоскопии у 29 пациентов с рецидивными опухолями мочевого пузыря [30]. У 12 пациентов было найдено 15 дополнительных очагов в сравнении с выполненной ранее WLC. Проспективное рандомизированное одноцентрованное изучение 220 случаев продемонстрировало лучшее выявление карциномы, чем при проведении WLC (95 и 68% соответственно) [31]. Эффект NBI в отношении терапевтического ведения пациентов еще не подтвержден, однако очевидно, что лучшая визуализация позволит обеспечить и лучший локальный контроль, и снижение количества рецидивов. К тому же новые технологии подталкивают урологов проводить цистоскопию лучше и аккуратнее, с более высоким уровнем выявления даже при WLC. Большое международное исследование, организо-

ванное Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES), направленное на оценку эффективности NBI в сравнении с WLC, дало первые результаты в апреле 2016 г. В этом исследовании принимали участие 965 пациентов, 481 была проведена TURB с использованием WLC, а 484 пациентам – TURB с применением NBI. У 294 и 303 пациентов, прошедших обследование через год, были отмечены рецидивы соответственно в 27,1 и 25,4% случаев. Однако в группе пациентов с низким риском рецидивирования были отмечены куда более значимые результаты – 27,3% (WLC) против 5,6% (NBI) [32]. Таким образом, можно сделать вывод о преимуществе использования техники NBI у групп с низким риском рецидивирования.

Основываясь на схожей технологии, компания Storz недавно представила Storz Professional Image Enhancement System (SPIES). Дополнение других цветов (например, оранжевого или фиолетового) в картинку, получаемую отраженными синим и зеленым спектрами, дает три возможных типа визуализации в зависимости от потребностей различных клинических ситуаций. SPIES на данный момент находится на ранней стадии исследований.

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Техника микроскопической визуализации, включая OCT и CLE, на данный момент находится на раннем этапе экспериментальных исследований. Оба способа показывают гистопатологическую структуру опухоли в ходе проведения цистоскопии.




РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

ОСТ позволяет во время исследования тканей визуализировать и просматривать в их разрезе подозрительные структуры. Как и ультразвукография, эта техника использует сигнал, полученный в ответ от различных поверхностей исследуемых тканей. Однако в отличие от ультразвукографии эта техника использует излучение ближнего инфракрасного диапазона (890–1,300 nm), что позволяет получать изображение тканей с разрешением в 10–20 мм и 2 мм в глубину, а этого достаточно для выявления большинства уротелиальных опухолей. ОСТ разграничивает аномальный и здоровый уротелиум, и, хотя эта техника не дифференцирует тип опухоли, она рекомендована для определения степени инфильтрации злокачественного процесса. Благодаря зонду, совместимому с цистоскопическим оборудованием, стадирование опухолевого процесса может быть проведено во время цистоскопии или TURB. Некоторые исследования утверждают, что чувствительность этой техники достигает 90–100%, а специфичность 65–89% [33, 34]. Несмотря на многообещающие результаты, ОСТ трудно использовать в повседневной практике. Исследование всего мочевого пузыря в поисках неопластических изменений является трудоемкой задачей. Schmidbauer и др. в своих работах заявляют о значительном преимуществе использования ОСТ вместе с PDD, если говорить о чувствительности и специфичности метода [35].

CLE использует зонд из оптоволоконка, вставленный в просвет рабочего цистоскопа, и флуоресцирующий агент, введенный в мочевой пузырь для получения микроскопического изображения исследуемого МП прямо во время процедуры. CLE уже успешно используется при проведении диагностической эндоскопии опухолей желудочно-кишечного тракта. При снижении калибра зонда техника может быть использована в эндоурологии. Благодаря своему высокому разрешению (2–5 μm) и глубине проникновения (240 μm) CLE позволяет добиться детализированного изображения структуры исследуемых тканей и определить появление новых клеток. Эта технология позволяет получать данные о степени дифференцировки тканей и, таким образом, различать высоко- и низкодифференцированную уротелиальную карциному, а также определять неинвазивные карциномы во время процедуры цистоскопии. Однако CLE не улучшает визуализацию скрытых опухолевых поражений. При опухолях верхних мочевыводящих путей CLE может быть дополнена биопсией не всегда хорошего качества, тем не менее при РМП подозрительные участки должны быть резецированы при помощи TURB для постановки точного диагноза. Уже доступен первый атлас, созданный для определения критериев диагностической и опухолевой классификации, основанный на изображениях, полученных при помощи CLE от 66 пациентов с опухолями МП [36]. Как и в случае с ОСТ, недостатком данной техники является то, что она дает картинку с очень маленькой области с ограниченным проникновением в ткани. В настоящее время проходит изучение метод компьютеризированного слияния изображений из разных областей исследования.

СПЕКТРОМЕТРИЯ

Инфракрасная спектроскопия – метод спектрального анализа сыворотки крови, который основан на выявлении пиков поглощения в сыворотке крови, высоко-специфичных для определенных видов патологии.

Несмотря на то что сыворотка крови является очень сложной по своему составу, она подчинена единым физико-химическим принципам биожидкостей [48]. При дегидратации молекулы молекулярные комплексы претерпевают пространственные перемещения и локализируются в строго определенном месте в форме фиксированной волны. При этом каждая волна соответствует градиенту концентрации определенной группы ассоциированных молекул, близких по своей физико-химической структуре. В сыворотке крови подавляющее большинство молекул находится в виде надмолекулярных комплексов. Организационная аутоволновая структура дегидрированной сыворотки отражает спектр этих комплексов. Фазовый переход биологической жидкости из неупорядоченного жидкого состояния в твердое путем высушивания организует определенный статистический порядок, который становится наблюдаемым даже на макроскопическом уровне [48]. Волновые ритмы различного характера и качества являются одной из форм самоорганизации живой материи, ее взаимосвязи как с внутренней, так и с внешней средой [44, 48]. В организме человека постоянно или временно действует множество волновых ауторитмов, различных по своему характеру, интенсивности и длине волны [48]. Метаболические и волновые процессы в организме тесно связаны между собой, взаимозависимы и определяют характер друг друга [46]. Таким образом, высушенная сыворотка крови представляет собой комплекс стабилизированной и структурированной информации о функциональных процессах, протекающих в организме. В ходе спектроскопии в области 400–7800 cm^{-1} определяют пики полос поглощения с максимумами 1320, 1308, 1271, 1241, 1200, 1177, 1169, 1158, 1136, 1117, 1100, 1080, 1035, 982, 973, 943, 935, 891, после чего выявляют наличие характерных комплексов пиков полос поглощения образца сыворотки крови. Эти частоты и составляют инфракрасный спектр. Инфракрасный свет имеет тот же частотный диапазон, что и колебательно-вращательный спектр молекул. Поэтому при попадании инфракрасного излучения на молекулу она поглощает излучение соответствующей частоты этого света, которая совпадает с частотами собственных гармонических колебаний молекулы. После поглощения этого света молекулярные осцилляторы будут продолжать колебаться на тех же частотах, но амплитуда их колебаний увеличится. Оставшийся свет, который не поглотится ни одним из осцилляторов молекулы, проходит через образец на детектор. Компьютер анализирует прошедший свет и определяет, какие частоты поглощены [45–47].

Существуют табличные спектральные данные для тысяч органических веществ, которые могут быть использованы как эталоны для идентификации нужных соединений в любых массах веществ, например в крови. В процессе

исследований был создан банк фоновых значений колебательного спектра при различных патологических состояниях. Любые отличия от фона в каждом случае здоровья или патологии легко фиксируются и количественно характеризуются. В результате суммарное математическое выражение инфракрасного спектра крови пациента превращается в одну точку в 2-, 3- или n-мерном пространстве. При попадании этой точки в графически выраженную группу здоровья и регистрации ее в виде многогранника (разработки выполнены с помощью компьютерной программы DS924) делается вывод о том, что болезнь отсутствует. При вхождении показателя пациента в плоский или пространственный «образ болезни» делается вывод о патологическом состоянии и степени его тяжести [44].

НОВЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Raman spectroscopy (RS)

RS основана на неупругом рассеянии оптического излучения и последующем взаимодействии с внутримолекулярными связями. RS использует инфракрасное излучение (785–845 nm) для возбуждения внутренних химических связей с целью создания оптического контраста. При проведении *ex vivo*-исследований RS показала способность дифференцировать нормальные стенки МП, низко- и высокодифференцированные формы РМП, определять степень опухолевой инвазии. Эти открытия были подтверждены и при *in vivo*-исследованиях на людях [38]. Ограничения заключаются во временном сдвиге (1–5 с), слабом сигнале и малой зоне исследования. Не так давно поверхность с усиленным рамановским рассеянием наночастиц (surface-enhanced Raman scattering, SERS) была показана для усиления сигнала от CARS [39].

Multiphoton microscopy (MPM)

Аутофлуоресценция клеток и компонентов внеклеточного матрикса в мультифотонной микроскопии достигается путем мгновенного поглощения двух и более фотонов меньшей энергии. MPM использует внутритканевые флуорофоры, такие как NADH, FAD или коллаген. В недавнем исследовании, проведенном *ex vivo*, анализ тканей с помощью MPM позволил дифференцировать нормальный уротелий от злокачественных структур [40]. Однако MPM характеризуется недостаточной визуализацией молекулярной структуры и небольшой проникающей способностью, вследствие чего метод официально не рекомендован для стадирования рака.

Scanning Fiber Endoscopy (SFE)

Сканирующие оптоволоконные гибкие эндоскопы имеют высокое разрешение и используют широкий угол в 1,2 мм. Изображение создается красным, зеленым и синим лазером, сканирующим ткани и анализирующим обратно рассеивающийся свет. SFE может использоваться в автоматизированных устройствах для создания панорамного вида слизистого слоя [41].

Ultraviolet autofluorescence

Ультрафиолетовая аутофлуоресценция создана для того, чтобы различать нормальный, воспаленный и злокачественный уротелий, исходя из различия их молекулярных структур. После воздействия UV-лазерного излучения эндогенный флуорофор (например, NAD и триптофан) дает аутофлуоресцентные диагностические сигналы, которые преобразуются в длины волн разной интенсивности. Недавние пилотные исследования *in vivo* продемонстрировали возможности данного метода в дифференцировке РМП от нормального слизистого слоя. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности данного метода в выявлении РМП [42].

Molecular imaging

Молекулярное визуализирование достигается благодаря комбинированию макроскопического и микроскопического визуализирования внутривезикулярных флуоресцентно-маркированных элементов, таких как антитела, пептиды и другие молекулы, которые селективно связывают раковые клетки. Недавние исследования показали способность флуоресцентно-маркированного антитела CD47 выявлять РМП благодаря совмещению CLE- и PDD-техник [43]. В настоящее время моноклональное антитело CD47 проходит оценку своего возможного использования в таргетной терапии уротелиальной карциномы, и это исследование может создать благоприятную перспективу для совмещения таргетной терапии и таргетного молекулярного визуализирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современным достижениям в эндоскопии и эндоскопической урогенитальной хирургии предшествовала напряженная работа бесчисленного количества исследователей и изобретателей XIX–XX вв. Целью всех новых технологий является сведение к минимуму инвазивности хирургии и революционность подходов к лечению. Это относится к диагностике и терапии не только РМП, но и новообразований многих других локализаций.

Самые последние достижения в визуализации мочевого пузыря дают уникальную возможность улучшить выявляемость опухолевого процесса, что позволяет использовать оптимальную терапию в каждом конкретном случае. Комбинирование макроскопической и микроскопической техник способно повысить точность диагностики.

HAL-PDD на данный момент единственная диагностическая техника, признанная как в Европе, так и в США и рекомендованная большинством урологических ассоциаций для стандартной диагностики и лечения уротелиальной карциномы. Появление новых техник микро- и макроскопического визуализирования, их комбинирование с PDD могут резко изменить подходы к диагностике и терапии РМП. Урологи и онкологи должны быть в курсе этих новых перспектив.

ЛИТЕРАТУРА

- International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr> (Feb. 2, 2014).
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 87-108.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006, 49: 466-465.
- Rink M, Babjuk M, Catto JW et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*, 2013, 64: 624-638.
- Morgan TM, Keegan KA, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23: 275-282.
- Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*, 2009, 27: 295-300.
- Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009, 182: 2195-2203.
- Lee JY, Cho KS, Kang DH, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinic acid fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*, 2015, 15: 566.
- Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU Int*, 2011, 108: 1703-1707.
- Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol*, 2012, 30: 285-289.
- Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*, 1999, 162: 74-76.
- Adiyat KT, Katkooori D, Soloway CT, De los Santos R, Manoharan M, Soloway MS. Complete transurethral resection of bladder tumor: are the guidelines being followed? *Urology*, 2010, 75: 365-367.
- Liu JJ, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J Urol*, 2012, 188: 361-368.
- Yang LP. Hexaminolevulinic acid blue light cystoscopy: a review of its use in the diagnosis of bladder cancer. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18: 105-116.
- Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D et al. Hexaminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol*, 2010, 57: 607-614.
- Witjes JA, Babjuk M, Gontero P et al. Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinic acid-guided blue-light cystoscopy: evidence review and updated expert recommendations. *Eur Urol*, 2014, 66: 863-871.
- Yuan H, Qiu J, Liu L et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2013, 8: e74142.
- Burger M, Grossman HB, Droller M et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinic acid: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*, 2013, 64: 846-854.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*, 2013, 64: 639-653.
- Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol*, 2013, 63: 4-15.
- Stenzl A, Jocham D, Jichlinski P et al. Photodynamic diagnostics in the urinary tract. Consensus paper of the Working Group for Oncology of the German Society for Urology. *Urologe A*, 2008, 47: 982-987.
- Bunce C, Ayres BE, Griffiths TR et al. The role of hexylaminolevulinic acid in the diagnosis and follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2010, 105(Suppl 2): 2-7.
- Malmstrom PU, Grabe M, Haug ES et al. Role of hexaminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in bladder cancer: critical analysis of the latest data and European guidance. *Scand J Urol Nephrol*, 2012, 46: 108-116.
- Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol*, 2014, 65: 825-831.
- Burger M, Petschl S, Volkmer BG. Calculating the price of a new diagnostic or therapeutic option. Example of transurethral resection of bladder tumors using photodynamic diagnostics with hexaminolevulinic acid. *Urologe A*, 2008, 47: 1239-1244.
- Dindyal S, Nitkunan T, Bunce CJ. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2008, 5: 153-158.
- Malmstrom PU, Hedelin H, Thomas YK, Thompson GJ, Durrant H, Furniss J. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinic acid: analysis of health economic impact in Sweden. *Scand J Urol Nephrol*, 2009, 43: 192-198.
- Otto W, Burger M, Fritsche HM et al. Photodynamic diagnosis for superficial bladder cancer: do all risk-groups profit equally from oncological and economic long-term results? *Clin Med Oncol*, 2009, 3: 53-58.
- Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2012, 110: 680-687.
- Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int*, 2008, 101: 702-705.
- Geavlete B, Mulescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors: results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*, 2012, 79: 846-851.
- Naito S, van Rees Vellinga S, de la Rosette J. Global randomized narrow band imaging versus white light study in nonmuscle invasive bladder cancer: accession to the first milestone-enrollment of 600 patients. *J Endourol*, 2013, 27: 1-3.
- Goh AC, Tresser NJ, Shen SS, Lerner SP. Optical coherence tomography as an adjunct to white light cystoscopy for intravesical real-time imaging and staging of bladder cancer. *Urology*, 2008, 72: 133-137.
- Karl A, Stepp H, Willmann E et al. Optical coherence tomography for bladder cancer – ready as a surrogate for optical biopsy? Results of a prospective mono-centre study. *Eur J Med Res*, 2010, 15: 131-134.
- Schmidbauer J, Remzi M, Klatt T et al. Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2009, 56: 914-919.
- Wu K, Liu JJ, Adams W et al. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. *Urology*, 2011, 78: 225-231.
- Crow P, Uff JS, Farmer JA, Wright MP, Stone N. The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro. *BJU Int*, 2004, 93: 1232-1236.
- Draga RO, Grimbergen MC, Vijverberg PL et al. In vivo bladder cancer diagnosis by high-volume Raman spectroscopy. *Anal Chem*, 2010, 82: 5993-5999.
- Vendrell M, Maiti KK, Dhaliwal K, Chang YT. Surface-enhanced Raman scattering in cancer detection and imaging. *Trends Biotechnol*, 2013, 31: 249-257.
- Jain M, Robinson BD, Scherr DS et al. Multiphoton microscopy in the evaluation of human bladder biopsies. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136: 517-526.
- Goldman RE, Bajo A, MacLachlan LS, Pickens R, Herrell SD, Simaan N. Design and performance evaluation of a minimally invasive telerobotic platform for transurethral surveillance and intervention. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2013, 60: 918-925.
- Schäffner C, Ettore D, Roupêt M et al. Detection of bladder urothelial carcinoma using in vivo noncontact, ultraviolet excited autofluorescence measurements converted into simple color coded images: a feasibility study. *J Urol*, 2013, 190: 271-277.
- Pan Y, Volkmer JP, Mach KE et al. Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a CD47 antibody. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 260ra148.
- Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб. 2001, 544 с.
- Патент РФ «Способ дифференциальной диагностики злокачественных новообразований и соматических незлокачественных заболеваний». №2232391 от 10.07.2004.
- Панченков А.Н. Энтропия. Н. Новгород, 1999, 592 с.
- Панченков А.Н. Энтропия-2. Н. Новгород, 2002, 713 с.
- Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностическое значение профильной дегидратации сыворотки крови: структурная форма информации. *Журнал для врачей «Лаборатория»*, 1999, 4: 3-5.