

## Эндоскопическая оптическая когерентная томография в диагностике раннего рака мочевого пузыря

Е.В. Загайнова<sup>1</sup>, Н.Д. Гладкова<sup>1,2</sup>, О.С. Стрельцова<sup>3</sup>, Ф.И. Фельдштейн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава;

<sup>2</sup>Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород; <sup>3</sup>Imalux Corporation, США

### ENDOSCOPIC OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF EARLY BLADDER CANCER

Ye. V. Zagaynova<sup>1</sup>, N. D. Gladkova<sup>1,2</sup>, O. S. Streltsova<sup>3</sup>, F. I. Feldshtein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of Russian Public Health,

<sup>2</sup>Institute of Applied Physics of Russian Academy of Sciences, <sup>3</sup>Imalux Corporation (USA)

*Our goal was statistical assessment of the in vivo cystoscopic optical coherence tomography (OCT) ability to detect early neoplasia in human urinary bladder. We analyzed major reasons of false positive and false negative image recognition results. Optical coherence tomography was performed to image the bladder during cystoscopy. The study enrolled 114 zones with suspicion for bladder cancer. The diagnosis was established by histopathology examination of a biopsied tissue. Each biopsy site was examined by OCT. Two physicians blinded to all clinical data participated in the recognition (malignant, suspicion or benign) of the OCT images. 82% sensitivity and 85% specificity for the OCT recognition of dysplastic/malignant versus benign/reactive conditions of the bladder were demonstrated. The interobserver agreement multi-rater kappa coefficient is 0.56. Good sensitivity and specificity of the OCT method in the diagnostics of bladder neoplasia makes OCT a promising complementary cystoscopic technique for non-invasive evaluation of zones suspicious for early cancer.*

#### Введение

При сохраняющемся сегодня росте онкологических заболеваний эффективность диагностики ранних форм рака все еще остается невысокой. Так, рак мочевого пузыря (РМП) составляет 2,5% всех злокачественных новообразований, при этом ранние формы диагностируются только в 40% случаев [1].

Качественная диагностика новообразований осуществляется с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов. Однако выявление ранней неоплазии, для которой характерны бессимптомное течение и минимальные структурные изменения, в большей мере обеспечивается эндоскопическими методами исследования.

Эндоскопическое обследование начинается с цистоскопии в белом свете. При этом затруднения в интерпретации патологической картины, в частности, в мочевом пузыре, отмечаются у 20–40% больных [2]. Информативность эндоскопической биопсии в отношении раннего рака остается низкой за счет ее недостаточной прицельности.

К ранним формам неоплазии относят дисплазию и рак *in situ*. Рак *in situ* характеризуется высоким риском развития инвазивных форм и прогрессирования заболевания. Частота развития инвазивного рака у пациентов, в анамнезе имеющих рак *in situ*, варьирует от 42 до 83% [3]. По данным L. Cheng и соавт., за периоды 10- и 15-летнего наблюдения выживаемость пациентов с раком *in situ* составила соответственно 55 и 40%, частота прогрессирования опухоли (появление инвазивных форм и отдаленных метастазов) — 79 и 74% соответственно [4]. Этой же

группой авторов было показано, что у пациентов с впервые выявленной дисплазией уротелия (без диагностированного РМП) в 7 из 36 случаев в течение 8-летнего периода наблюдения регистрировался рост раковой опухоли [5].

Выбор места для проведения биопсии с целью диагностики ранней неоплазии затруднен ввиду отсутствия отчетливых эндоскопических признаков. Ранняя неоплазия протекает в эпителиальном слое без образования видимых папиллярных разрастаний и образует плоский подозрительный участок (flat lesion, red patch zone). Прицельное исследование таких подозрительных зон на значительной выборке показало, что малигнизация выявляется только в 12% случаев (23 из 193 биопсий) [6]. Методика случайных биопсий для поиска ранних форм неоплазии при мультифокальном росте опухоли также не является оптимальной. Показано, что при выполнении биопсий из нормальной слизистой (6 у каждого пациента) только в 12% (128 из 1033) случаев обнаруживаются предраковые и раковые изменения уротелия, остальные биопсии не подтверждают злокачественных изменений [7].

Поиск дополнительных методов эндоскопической диагностики для качественного выявления ранней неоплазии остается актуальным. Таким методом может стать эндоскопическая оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод прижизненного анализа структурных изменений ткани с разрешением, близким к клеточному [8]. Диагностика осуществляется специальным эндоскопическим зондом, который не повреждает слизистую мочевого пузыря.

Таблица 1. Диагностическая ценность ОКТ в распознавании патологии мочевого пузыря

Диагноз	Клиника Нижнего Новгорода (n=61)	Клиника Вашингтона (n=53)	Тип ошибки	Процент ошибки
ХЦЭ	13	15	ЛП	4
ГУ	10	7	ЛП	12
АЦ	4	17	ЛП	14
ХЦИ	5	5	ЛП	15
ГБ	10	5	ЛП	33
КЦ	6	—	ЛП	33
ДУ	5	—	ЛО	30
Рак <sub>is</sub>	7	3	ЛО	15
Рак <sub>ин</sub>	1	1	ЛО	0

**Примечание.** ХЦЭ — хронический цистит с преобладанием процессов экссудации; ГУ — гиперплазия уротелия; АЦ — атрофический цистит; ХЦИ — хронический цистит с преобладанием процессов инфильтрации; ГБ — гнезда Брунна; КЦ — кистозный цистит; ДУ — дисплазия уротелия (дисплазия II степени по старой классификации); Рак<sub>is</sub> — рак *in situ*; Рак<sub>ин</sub> — инвазивный рак. ЛП — ложноположительные случаи, ЛО — ложноотрицательные случаи.

Предварительное использование ОКТ в эндоскопии показало возможность этого метода надежно дифференцировать нормальную и измененную слизистую оболочку мочевого пузыря [9, 10], выявлять участки малигнизации [11, 12]. Однако отсутствуют статистически обоснованные заключения о клиническом применении этого нового метода диагностики.

Целью исследования является оценка возможности эндоскопической ОКТ в диагностике раннего РМП.

**Материалы и методы**

Исследования проводились в Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород) и в Клинике Университета Джорджа Вашингтона (Вашингтон, США) по единому протоколу, что позволило объединить данные при анализе результатов. С использованием эндоскопической ОКТ обследованы 80 пациентов. В мочевом пузыре каждого больного было оценено несколько патоло-

гических зон с разными гистологическими диагнозами. Являясь методом локального анализа, эндоскопическая ОКТ каждую патологическую зону рассматривает как самостоятельную зону интереса. Изучено 114 таких зон интереса. Критерием включения было наличие у пациента неэкзофитной подозрительной на рак зоны в мочевом пузыре при цистоскопическом исследовании.

В работе использован отечественный оптический когерентный томограф, созданный в Институте прикладной физики РАН. Прибор имеет следующие технические характеристики: длина волны излучения — 1300 нм; мощность на объекте — 0,75 мВт; пространственное разрешение — 15–20 мкм, глубина сканирования — до 1,5 мм; поперечный диапазон сканирования ~ 1,8 мм; время получения 2-мерного изображения размером 200 × 200 точек — около 2 с. Эндоскопический ОКТ-датчик совместим с рабочими каналами стандартных цистоскопов.

На кресле (операционном столе) в мочевой пузырь вводили цистоскоп и наполняли стерильной жидкостью. Через рабочий канал цистоскопа проводили стерильный эндоскопический зонд ОКТ-устройства. Все измененные зоны мочевого пузыря сканировали с помощью ОКТ под контролем глаза, при этом торцевой конец эндоскопического ОКТ-зонда располагался перпендикулярно к поверхности слизистой. Зонд удерживался неподвижно в течение 2 с (время получения одного изображения). Из каждой зоны исследования получали 2–3 ОКТ-изображения и выполняли контрольную биопсию. Проводилось последовательное сравнение данных: эндоскопических и ОКТ, эндоскопических и гистологических, ОКТ и гистологических.

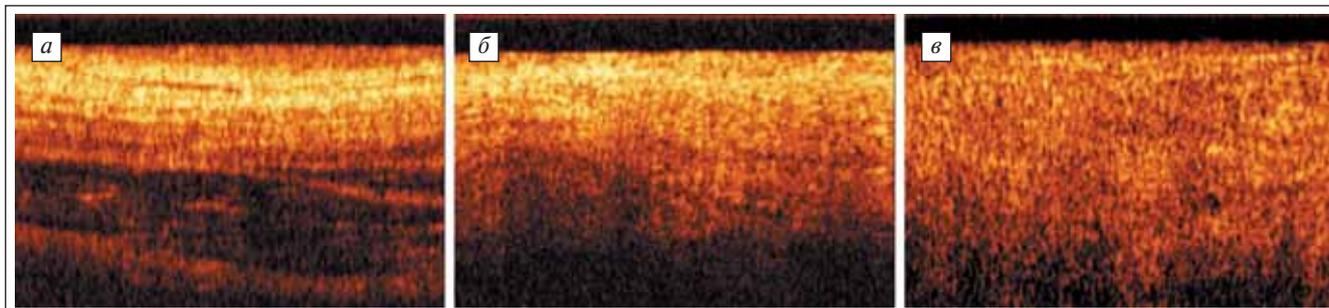


Рис. 1. Три основных типа ОКТ-изображений: а — «доброкачественный»; б — «подозрительный»; в — «раковый»

Задача определения возможностей ОКТ в верификации неэкзофитных подозрительных на рак зон решалась путем «слепого» распознавания изображений двумя респондентами.

**Результаты и обсуждение**

Наше внимание было сфокусировано на определении диагностической ценности ОКТ в идентификации неэкзофитных (плоских) подозрительных зон, которые трудно оценить эндоскопически. В статистический анализ вошла 61 подозрительная зона у пациентов Нижегородской клиники и 53 зоны — у больных клиники Вашингтона. В этих зонах установлены следующие гистологические диагнозы: атрофический цистит (21), гнезда Брунна (15), кистозный цистит (6), хронический цистит с преобладанием процессов экссудации (28) и инфильтрации (10), гиперплазия уротелия (17), дисплазия уротелия (5), рак *in situ* (10), инвазивный рак (2). По набору гистологических диагнозов выборки несколько отличались. Так, в клинической выборке в Вашингтоне наблюдалось больше случаев атрофического цистита (17 против 4). В выборке в Нижнем Новгороде больше отмечено пациентов с гнездами Брунна (10 против 5). Неоплазия более разнообразно представлена в выборке Нижнего Новгорода: 5 случаев дисплазии уротелия и 7 — рак *in situ* против 3 — рак *in situ* в Вашингтоне (табл. 1).

В ходе анализа были выделены 3 основных типа ОКТ-изображений, которые позволили описать все их многообразие и сфокусировать внимание на ранней неоплазии (рис. 1):

- «доброкачественный» тип — на изображении всегда присутствует слоистая организация, определяются контрастные тканевые слои, верхний слой (соответствует эпителию) отличается меньшей интенсивностью сигнала от второго слоя (соответствующего подслизистой основе), граница между верхним и вторым слоем четкая;

- «подозрительный» тип — тканевые слои дифференцируются с трудом, интенсивность сигнала верхнего слоя повышена, четкость границы верхнего и второго слоев снижена;

- «злокачественный» (раковый) тип — тканевые слои и границы между ними не определяются.

При распознавании к доброкачественным состояниям были отнесены зоны с «доброкачественным» типом ОКТ-изображений, а к малигнизированным — все зоны с «подозрительным» и «раковым» типом ОКТ-изображений.

Таблица 2. Результаты «слепого» распознавания ОКТ-изображений

Параметр анализа	Клиника Нижнего Новгорода (n=61)	Клиника Вашингтона (n=53)	Общие данные
Чувствительность, %	81	88	82
Специфичность, %	78	92	85
Диагностическая точность, %	79	92	85
κ	0,564	0,456	0,556

Выполнялось «слепое» ретроспективное распознавание ОКТ-изображений двумя респондентами. В табл. 2 представлены статистические параметры, выявленные при «слепом» распознавании ОКТ-изображений в зависимости от клинической выборки, а также общие результаты теста.

Лучшие чувствительность и специфичность результатов, полученных в Клинике Вашингтона, связаны с различиями в выборках пациентов. В частности, преобладание в материале Нижегородской клиники больных с гнездами Брунна и кистозного цистита значительно уменьшило специфичность, так как эти состояния были распознаны как ложноположительные случаи. Общие результаты демонстрируют высокую чувствительность (82%), специфичность (85%), диагностическую точность (85%) и хорошее «согласие» (совпадение мнений) специалистов (больше 0,5).

Диагностическая точность ОКТ в распознавании каждого патологического состояния проанализирована отдельно для разных клинических выборок. Ошибки, сделанные каждым респондентом, также подсчитаны отдельно, а затем выполнен общий анализ. Статистически достоверной разницы между оценкой, сделанной 1-м и 2-м респондентами, не обнаружено (коэффициент Фишера  $p > 0,2$ ).

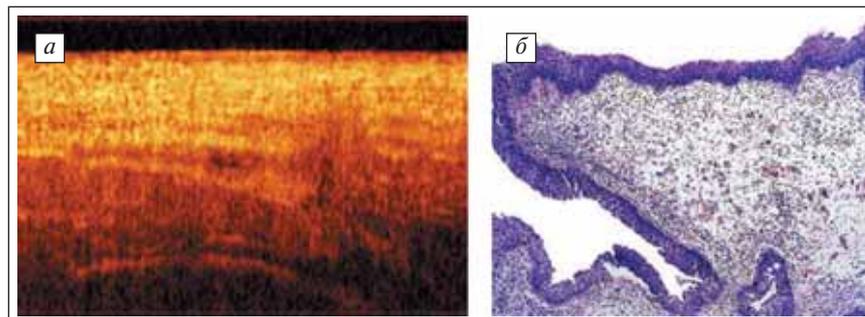
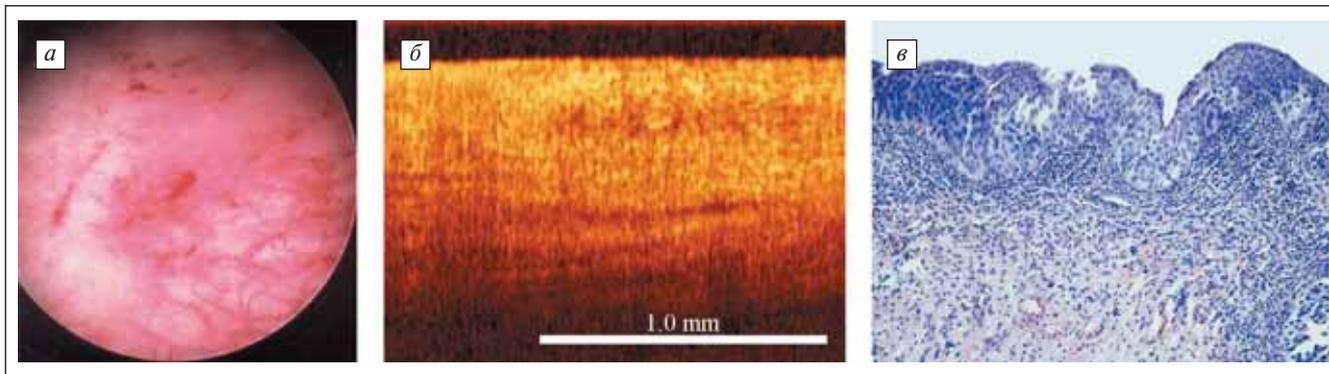


Рис. 2. Рак *in situ*, ложноотрицательный случай: а — ОКТ-изображение доброкачественного типа (1,2 × 0,8 мм), б — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином



**Рис. 3.** Тяжелая дисплазия (рак *in situ*), истинно положительный случай: а — цистоскопия; б — ОКТ-изображение «подозрительного» типа (1,2 × 0,8 мм); в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

Данные, представленные в табл. 1, позволяют наглядно продемонстрировать, какие из патологических состояний имели наибольшую ошибку в распознавании.

Эффективность распознавания ОКТ-изображений зависела от вовлеченности в патологический процесс разных тканевых слоев слизистой оболочки. Если морфологические изменения имели место преимущественно в одном слое (например, при экссудативном цистите — в подслизистом, при гиперплазии — в уротелии), то эти состояния без труда распознавались респондентами. В случаях, когда изменения затрагивали всю систему уротелий — подслизистый слой, влияя на взаимоотношение тканей (например, атрофический цистит, клеточная инфильтрация уротелия и подслизистого слоя при хроническом воспалении, гнезда Брунна, рак *in situ*), на ОКТ-изображениях менялась четкость данной границы. Это затрудняло интерпретацию изображений и приводило к появлению ошибок: отмечались ошибки как ложноположительного, так и ложноотрицательного свойства.

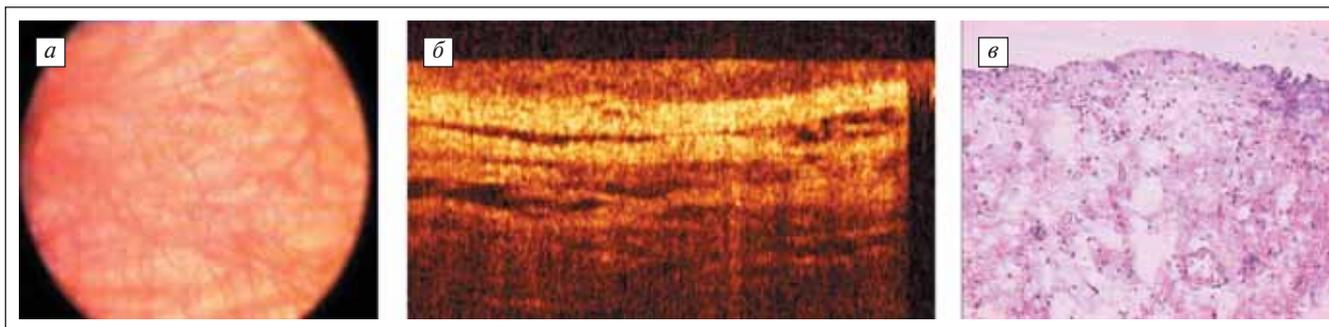
В 3 случаях респонденты не распознали рак *in situ* как злокачественное состояние за счет недооценки снижения контраста границы уротелий — подслизистый слой (рис. 2). В остальных 17 наблю-

дениях ОКТ-изображения рака *in situ* были определены как «подозрительный» или «раковый» тип (рис. 3). Сопоставляя при исследовании в реальном времени цистоскопическую картину и данные ОКТ, врач при получении «подозрительного» типа ОКТ-изображений в измененной зоне мочевого пузыря может заподозрить ранний рак и выполнить уточняющую биопсию.

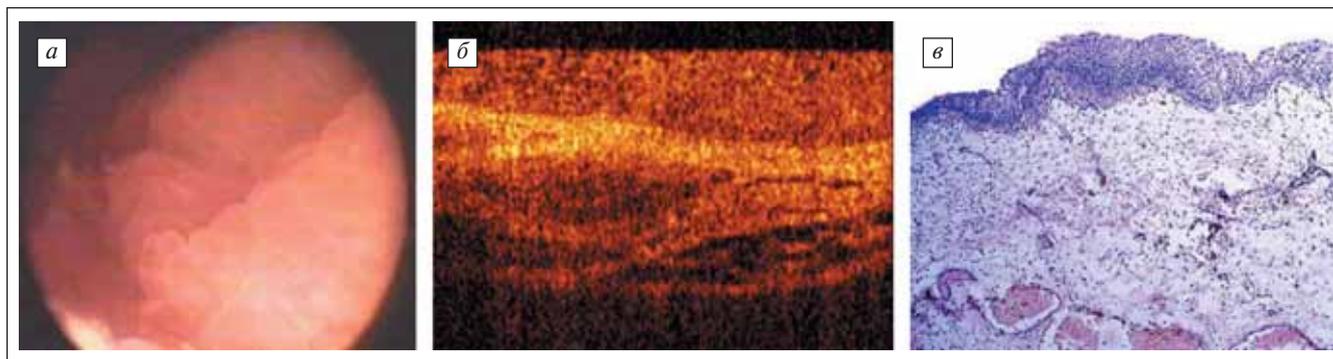
Вопрос об опасности дисплазии уротелия в отношении злокачественного перерождения и необходимости ее удаления в настоящее время обсуждается [13]. Изменения происходят только в уротелии, не вызывая ответной реакции соединительной ткани. Возможно, в нашем распознавании это стало причиной ложноотрицательных ответов в 30% наблюдений.

Единственный случай неэкзофитного (плоского) инвазивного рака в нашей выборке был безошибочно распознан обоими респондентами как «раковый» тип ОКТ-изображения.

Различные виды доброкачественных состояний мочевого пузыря выявлялись с различной эффективностью. В одних случаях ОКТ надежно верифицировала доброкачественные изменения как доброкачественные, в других — процент ложноположительных результатов был достаточно высок.



**Рис. 4.** Катаральный цистит, истинно отрицательный случай: а — эндоскопическое изображение; б — ОКТ-изображение — отек в глубоких слоях подслизистого слоя (1,2 × 0,8 мм); в — гистологический слайд — разволокнение подслизистого слоя скоплением экссудата (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином



**Рис. 5.** Хронический цистит с гиперплазией уротелия, истинно отрицательный случай: а — цистоскопическая картина; б — ОКТ-изображение доброкачественного типа (1,2 × 0,8 мм); в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

Классическое экссудативное воспаление при хроническом цистите характеризуется скоплением экссудата в подслизистом слое, которое визуализируется на ОКТ-изображениях как высококонтрастные области. Это состояние было распознано с высокой диагностической точностью как доброкачественное в 54 из 56 случаев (рис. 4). Способность ОКТ качественно определять экссудативное воспаление может быть использована в дифференциальной диагностике воспалительных и неопластических изменений в зонах ярко гиперемированной и отечной слизистой.

Хорошая специфичность получена при распознавании простой гиперплазии уротелия. Поскольку при этом состоянии происходит изменение числа рядов клеток без изменения их дифференцировки, то ОКТ качественно распознает утолщение уротелия и эту патологию как доброкачественное состояние (рис. 5). При этом отчетливо видна граница уротелий — подслизистый слой. Ложноположительные результаты («подозрительные» ОКТ-изображения) были получены только в 4 из 34 наблюдений. Эти пациенты ранее получали БЦЖ или химиотерапию. Результатом лечения стала выраженная воспалительная реакция в виде клеточной инфильтрации, которая стерла контраст уротелия и подслизистого слоя и четкость границы между слоями.

Высок процент ложноположительного распознавания в случаях гнезд Брунна, хронического цистита с инфильтрацией, атрофического цистита.

В процессе развития тотальной клеточной инфильтрации при хроническом воспалении контраст границы уротелий — подслизистый слой может стираться. ОКТ-изображения в 3 из 20 случаев были распознаны как

«подозрительные» ввиду недостаточного контраста данной границы (рис. 6).

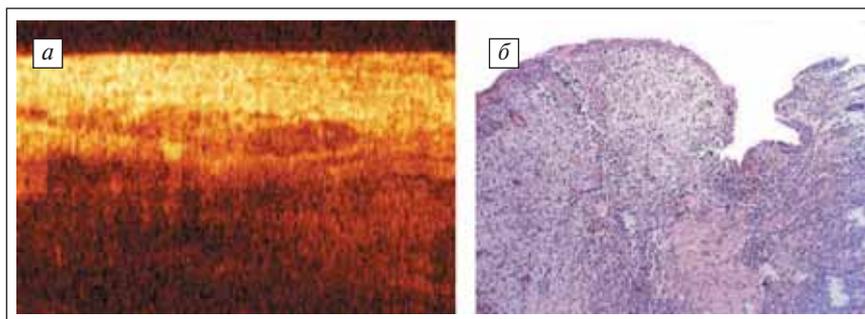
Атрофический процесс в исходе хронического воспаления вовлекает уротелий и подслизистый слой. Выраженное сокращение рядов клеток при атрофии уротелия уменьшает его толщину, что не позволяет ОКТ визуализировать слой уротелия. Изображение становится двухслойным, но верхним становится подслизистый слой, вторым — мышечный. Это затрудняет интерпретацию атрофического процесса как доброкачественного состояния (рис. 7). Ложноположительную оценку получили 6 из 42 зон атрофического цистита.

Пролиферация эпителия с погружным ростом в подслизистый слой при гнездах Брунна делает границу между уротелием и подслизистым слоем нечеткой. Гнезда Брунна среди доброкачественных заболеваний распознавались с наибольшей ошибкой: 10 из 30 случаев диагностированы как ложноположительные в связи с низким контрастом границы уротелий — подслизистый слой (рис. 8).

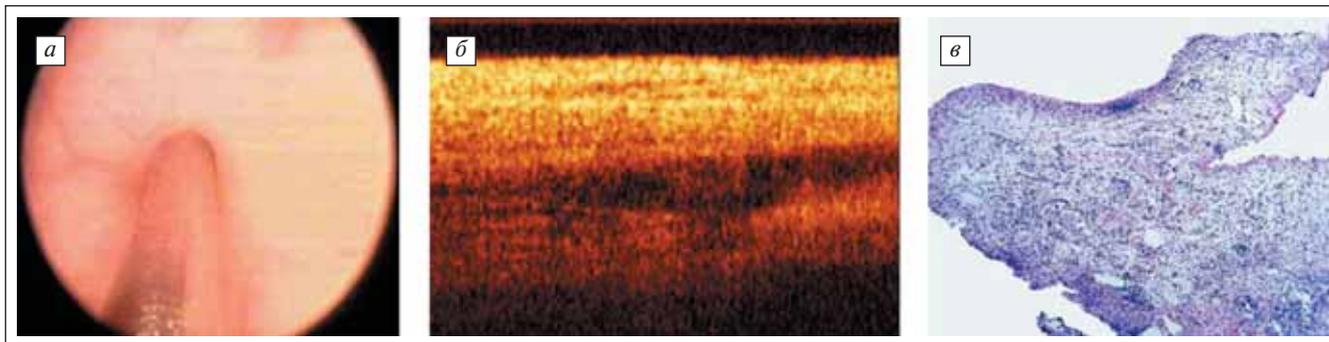
#### Заключение

Результаты исследования показали, что:

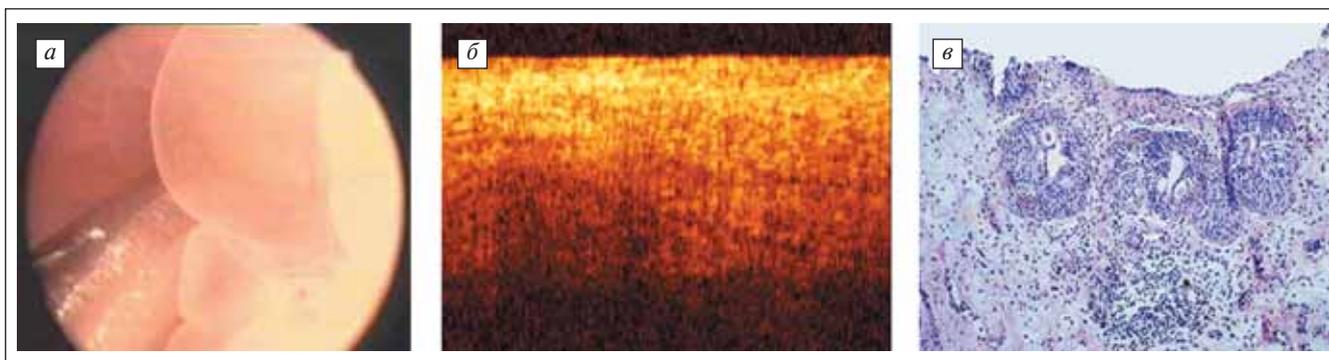
1) выделенные нами 3 типа ОКТ-изображений позволяют точно определить характер ОКТ-изменений при раннем РМП — дисплазии уротелия и раку



**Рис. 6.** Хронический цистит с преобладанием процессов пролиферации, ложноположительный случай: а — ОКТ-изображение — «подозрительный» тип (1,2 × 0,88 мм), б — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином



**Рис. 7.** Хронический атрофический цистит, ложноположительный случай:  
 а — цистоскопическая картина, б — ОКТ-изображение — «подозрительный» тип (1,2 × 0,8 мм);  
 в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином



**Рис. 8.** Гнезда Брунна, ложноположительный случай:  
 а — цистоскопическая картина, б — ОКТ-изображение — «подозрительный» тип (1,2 × 0,8 мм),  
 в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

*in situ* соответствовал «подозрительный» тип ОКТ-изображений;

2) при ОКТ продемонстрирована хорошая чувствительность (82%) и специфичность (85%) в идентификации неэкзофитных подозрительных зон в мочевом пузыре;

3) доброкачественные состояния были правильно распознаны в 85% случаев, что в клиниче-

ской практике позволяет сократить число необоснованных биопсий.

Таким образом, ОКТ может стать верифицирующим методом для оценки неэкзофитных подозрительных зон в мочевом пузыре, которые не могут быть идентифицированы при помощи цистоскопии, что снизит процент выполнения неприцельных биопсий.

**Литература**

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрович Г.В. и др. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 году. Рос онкол журн 2002;1:35—9.
2. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков, Факт; 2002.
3. Hudson M.A., Herr H.W. Carcinoma *in situ* of the bladder. J Urol 1995;153(3):564—72.
4. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. et al. Survival of patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. Cancer 1999; 85 (11): 2469—74.
5. Cheng L., Cheville J.C., Newman R.M. et al. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999;23(4):443—7.
6. Swinn M.J., Walker M.M., Harbin L.J. et al. Biopsy of the Red Patch at Cystoscopy: is it Worthwhile? Europ Urol 2004;45 (4):471—4.
7. May F., Treiber U., Hartung R. et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Europ Urol 2003;44(1):47—50.
8. Гладкова Н.Д. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации. Курс лекций. Н. Новгород, Издательство ИПФ РАН; 2005.
9. Zagaynova E.V., Strelzova O.S., Gladkova N.D. et al. In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. J Urol 2002;167(3):492—1497.
10. Стрельцова О.С. Повышение радикальности органосохраняющих операций при раке мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
11. Manyak M.J., Gladkova N., Makari J.H. et al. Evaluation of superficial bladder transitional cell carcinoma by optical coherence tomography. J Endourol 2005;19(5):570—4.
12. Zagaynova E., Manyak V., Streltsova O. et al. Multicentral study of optical coherence tomography for diagnosis and guided surgery of bladder cancer. Proc ASCO meeting 2004;645.
13. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. et al. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer 2000;88 (3):625—31.