



МОНИКИ

1775

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

# Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение)

Учебное пособие

Биопсия  
Внутривенная урография  
Компьютерная томография  
Химиотерапия  
Трансуретральная резекция  
Радикальная цистэктомия  
**Опухоли T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>**  
БЦЖ-терапия Ультрасонография  
Немышечно-инвазивный рак  
Радикальная цистэктомия  
**Карцинома *in situ***  
Цистоскопия



Министерство здравоохранения Московской области  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»  
*Факультет усовершенствования врачей*

«Утверждаю»  
Декан факультета  
усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
профессор Б.В. Агафонов  
Протокол № 4 от 04.12.2014

**Немышечно-инвазивный рак  
мочевого пузыря  
(эпидемиология, клиника,  
диагностика, лечение)**

*Учебное пособие*

Москва  
2015

В учебном пособии отражены современные взгляды на проблему немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Даны рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с этим заболеванием.

Пособие предназначено для урологов, онкологов, хирургов, врачей общей практики.

**Авторы:**

**В.В. Базаев**, д-р мед. наук, профессор

**С.Б. Уренков**, д-р мед. наук

**А.А. Подойницын**, канд. мед. наук

**А.В. Виноградов**

**Рецензенты:**

**А.С. Аллахвердян**, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д-р мед. наук, профессор

**А.И. Лобаков**, профессор кафедры абдоминальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д-р мед. наук, профессор



## Введение

По распространенности рак мочевого пузыря занимает девятое место в мире среди всех злокачественных новообразований. Что касается Европы, наиболее часто рак мочевого пузыря встречается на западе (23,6 случая у мужчин и 5,4 у женщин) и юге (27,1 и 4,1 случая соответственно) континента, реже – на севере (16,9 и 4,9 случая соответственно)<sup>1</sup>. Самый низкий уровень заболеваемости наблюдается в странах Восточной Европы (14,7 случая у мужчин и 2,2 у женщин) [1, 3]. В Российской Федерации этот показатель составляет 9,71 на 100 тыс. населения (данные за 2010 г.). Однако тенденция неутешительная: только за последние 10 лет прирост заболеваемости раком мочевого пузыря в нашей стране составил 15,6% [2, 4].

На момент обращения приблизительно у 75–80% больных рак мочевого пузыря локализован в пределах слизистого (стадия  $T_a$ , карцинома *in situ* (CIS)) или подслизистого слоя (стадия  $T_1$ ).

### Классификация рака мочевого пузыря

Для определения стадии рака мочевого пузыря применяются различные классификации. Наиболее распространена **TNM-классификация**, утвержденная в 2002 г. Международным противораковым союзом (International Union Against Cancer – UICC) [18]:

1.  $T$  – первичная опухоль:

- $T_x$  – первичная опухоль не может быть оценена;
- $T_0$  – нет данных о первичной опухоли:
  - $T_a$  – неинвазивная папиллярная карцинома;
  - $T_{is}$  – карцинома *in situ* («плоская опухоль»);
- $T_1$  – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;
- $T_2$  – опухолевая инвазия мышечного слоя:
  - $T_{2a}$  – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина);
  - $T_{2b}$  – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина);
- $T_3$  – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку:
  - $T_{3a}$  – микроскопически;
  - $T_{3b}$  – макроскопически (экстравезикальные массы);

---

<sup>1</sup> Данные представлены в соответствии со стандартизованным показателем по полу.

- $T_4$  – опухолевая инвазия в любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку:
  - $T_{4a}$  – опухоль распространяется на предстательную железу, матку или влагалище;
  - $T_{4b}$  – опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку.

2.  $N$  – лимфатические узлы:

- $N_x$  – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
- $N_0$  – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- $N_1$  – метастаз в одном лимфатическом узле размером не более 2 см в наибольшем измерении;
- $N_2$  – метастаз в одном лимфатическом узле размером более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в лимфатических узлах не более 5 см в наибольшем измерении;
- $N_3$  – метастазы в лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении.

3.  $M$  – отдаленные метастазы:

- $M_x$  – отдаленные метастазы не могут быть оценены;
- $M_0$  – нет отдаленных метастазов;
- $M_1$  – отдаленные метастазы.

Для определения степени анаплазии опухоли используются классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 и 2004 гг.

**Классификация ВОЗ 1973 г. (уротелиальная папиллома):**

- $G_1$  – высокодифференцированный уротелиальный рак;
- $G_2$  – умеренно дифференцированный уротелиальный рак;
- $G_3$  – низкодифференцированный уротелиальный рак.

**Классификация ВОЗ 2004 г. (уротелиальная папиллома):**

- папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности;
- папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности.

Классификация ВОЗ 2004 г. разделяет опухоли мочевого пузыря на папиллярную уротелиальную опухоль с низким злокачественным потенциалом, уротелиальный рак низкой и высокой степени

злокачественности. Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (англ. Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential – PUNLMP) представляет собой образование, при котором нормальные клетки уротелия объединяются в папиллярные структуры без цитологических признаков злокачественности. Хотя эти опухоли имеют незначительный риск прогрессирования, они не являются доброкачественными и склонны к рецидивированию. Новая классификация не содержит представленную в версии 1973 г. умеренную степень дифференцировки уротелиального рака (G<sub>2</sub>) вследствие неоднозначности ее определения.

В настоящее время применение классификации ВОЗ 2004 г. оправдано, так как она позволяет унифицировать диагноз при опухолях, которые систематизирует в соответствии с потенциалом риска. Однако с учетом того, что большинство клинических исследований по T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub> опухолям, опубликованных до настоящего времени, выполнялись с использованием классификации ВОЗ 1973 г., гистологическая градация опухоли должна быть определена с использованием классификаций ВОЗ как 1973, так и 2004 г. Во всяком случае последующие рекомендации основываются на классификации ВОЗ 1973 г.

### **Факторы риска развития рака мочевого пузыря**

Развитие рака мочевого пузыря может быть вызвано рядом этиологических факторов. Одним из них является контакт с различными типами профессиональных вредностей, которые могут иметь отношение к уротелиальным канцерогенам [80], например, с ароматическими аминами. В группу повышенного риска входят рабочие следующих производств: печатное дело, железный и алюминиевый технологический процесс, промышленное рисование, газовая и гидроновая промышленность (уровень доказательности III).

Другим негативным фактором служит табакокурение, которое утраивает риск развития рака мочевого пузыря [6, 8] (уровень доказательности IIIA). В результате длительных наблюдений можно утверждать, что курение приводит к повышению смертности от рака мочевого пузыря, но при многофакторном анализе прогностический эффект курения был слабее, чем влияние других показателей, таких как стадия, дифференцировка, размер и мультифокальность опухоли [21].

## Диагностика опухолей мочевого пузыря $T_a-T_1$

Наиболее частым симптомом при опухолях мочевого пузыря  $T_a-T_1$  выступает гематурия. Такие опухоли не вызывают болевого синдрома и редко приводят к раздражению мочевого пузыря, дизурии и острой патологии. У пациентов с данными жалобами может быть заподозрена CIS.

Физикальное обследование не выявляет опухоли  $T_a-T_1$ . Для ее диагностики используются следующие методы.

### Методы визуализации

Традиционный метод визуализации в диагностике рака мочевого пузыря – *внутривенная урография* (ВВУ) – позволяет обнаруживать крупные опухоли в виде дефекта наполнения мочевого пузыря. Кроме того, ВВУ используется для обнаружения дефектов наполнения в чашечках, лоханках и мочеточниках, а также гидронефроза, который может быть признаком наличия опухоли мочеточника. Необходимость рутинного выполнения ВВУ при уже выявленной опухоли мочевого пузыря оспаривается по причине недостаточного количества значимых находок при применении данного метода [29, 53, 60] (уровень доказательности III). Встречаемость опухолей верхних мочевыводящих путей низкая (1,8%), но повышается до 7,5% при опухолях, локализованных в зоне треугольника [29]. В процессе наблюдения увеличивается риск рецидива в верхних отделах мочевыводящих путей при множественных опухолях и опухолях с высоким риском рецидивирования [56].

Во многих клиниках в качестве альтернативы традиционной ВВУ используют *компьютерную томографию* (КТ) с *урографией* [62]. КТ-урография, особенно при инвазивных опухолях верхних отделов мочеточника, дает больше информации, чем ВВУ (уровень доказательности IV). Однако метод не лишен недостатков, к самым существенным из них относится более высокая лучевая нагрузка.

Наиболее часто в качестве первичного метода оценки состояния мочевыводящих путей используется *ультрасонография*. Это связано не только с отсутствием необходимости применения контрастных веществ, но и с тем, что чувствительные датчики улучшают визуализацию верхних отделов мочевыводящих путей и мочевого пузыря.

Еще один метод визуализации в диагностике рака – трансабдоминальное *ультразвуковое исследование* – позволяет дать описание паренхимы почек, выявить гидронефроз и увидеть дефекты наполнения

в стенке мочевого пузыря. При выполнении совместно с обзорным рентгенологическим исследованием органов брюшной полости трансабдоминальное ультразвуковое исследование может быть настолько же точным в диагностировании причины гематурии, как и ВВУ [29, 60] (уровень доказательности III).

### Цитологическое исследование мочи

Исследование образцов мочи или промывных вод из мочевого пузыря на слущенные опухолевые клетки имеет высокую чувствительность при низкодифференцированных опухолях и низкую – при высокодифференцированных (уровень доказательности III). Таким образом, этот метод удобен, когда у пациента имеется низкодифференцированная злокачественная опухоль или CIS, при этом отрицательный результат не может исключить наличия высокодифференцированного рака. Положительный результат цитологического исследования может свидетельствовать о наличии опухоли уротелия в любом отделе мочевыводящих путей – от чашечек до проксимального отдела мочеиспускательного канала. Интерпретация цитологического исследования зависит от морфолога [42]. Получению адекватной оценки препятствуют наличие небольшого количества клеток, инфекции мочевыводящих путей, конкрементов и внутрипузырных инстилляций. Тем не менее при грамотном подходе чувствительность метода может превысить 90% [20] (уровень доказательности IIВ). Цитологическое исследование рекомендуется выполнять на свежем образце мочи при адекватной фиксации. Утренняя моча не подходит для цитологического исследования, так как часто выявляет цитолиз.

### Методы молекулярной диагностики мочи

Многие исследователи были нацелены на оценку молекулярных маркеров в моче. Ряд тестов, основанных на определении растворимых или клеточно-ассоциированных маркеров, стали применять на практике [20]. Большинство из них имеют лучшую чувствительность по выявлению рака мочевого пузыря, чем цитологическое исследование мочи, но их специфичность ниже (уровень доказательности IIВ). На данный момент остается неясным, дают ли эти тесты дополнительную информацию, которая могла бы быть полезной для принятия решений о наблюдении и тактике лечения или для определения прогноза опухолей мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой [12, 20, 45, 79].

Кроме того, следует учитывать высокую стоимость некоторых из этих тестов.

## Цистоскопия

Диагностика рака мочевого пузыря в первую очередь зависит от цистоскопического осмотра и гистологического исследования удаленной ткани. Чаще всего цистоскопия первоначально выполняется амбулаторно с использованием гибкого инструментария. Если опухоль мочевого пузыря выявилась при ранее выполненных методах визуализации, диагностическую цистоскопию можно не делать, так как этим пациентам будет проводиться трансуретральная резекция (ТУР). Необходимо тщательное описание находок, при этом следует указать место расположения, размер, число, внешний вид (папиллярная или солидная) опухолей и описать изменения слизистой оболочки. Рекомендуется применение графической диаграммы мочевого пузыря.

## Трансуретральная резекция

ТУР опухоли мочевого пузыря  $T_a-T_1$  может быть использована для первичной биопсии и установления диагноза при больших опухолях с целью дальнейшего определения тактики лечения.

## Биопсия мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала

Часто опухоли мочевого пузыря имеют мультифокальный рост. Кроме того, опухоли  $T_a-T_1$  могут сопровождаться CIS или дисплазией. Эти очаги могут быть представлены в виде бархатисто-подобных образований, красноватых зон, которые неотличимы от воспаления или совсем не видны. В этих случаях рекомендуется выполнять биопсию мочевого пузыря.

Не следует рутинно выполнять биопсию нормально видимой слизистой оболочки у пациентов с опухолями  $T_a-T_1$ , так называемые произвольные биопсии (R-биопсии) или биопсии определенных участков слизистой оболочки. Вероятность выявления CIS, особенно при высокодифференцированных опухолях, чрезвычайно мала (менее 2%), а результаты биопсии не влияют на выбор адъювантной внутривезикулярной терапии [49] (уровень доказательности IIА). Когда имеется положительное цитологическое заключение или при наличии экзофитной опухоли непиллярного строения, биопсию нормально видимой слизистой

оболочки следует выполнять холодными щипцами. При визуализации аномальных зон уретера рекомендуют брать биопсию холодными щипцами или резекционной петлей. Материал, полученный произвольной и направленной биопсией, следует отправлять на морфологическое исследование в разных контейнерах.

Существуют данные о вовлечении простатической части мочеиспускательного канала или протоков у мужчин с опухолями мочевого пузыря T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>. Выполнение биопсии простатической части мочеиспускательного канала рекомендуется в случаях локализации опухоли в зоне треугольника или шейки мочевого пузыря, при наличии CIS и множественных опухолях [54, 66] (уровень доказательности III), а также при положительных результатах цитологического исследования без признаков наличия опухоли мочевого пузыря или при изменениях простатического отдела мочеиспускательного канала. Биопсия проводится с использованием резекционной петли в преколиккулярной зоне.

### Флюоресцентная цистоскопия

Флюоресцентная цистоскопия выполняется с использованием фиолетового света после внутривезикулярного введения фотосенсибилизатора – обычно 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) или гексаминолевулоната (HAL). Подтверждено, что флюоресцент-опосредованная биопсия и резекция более чувствительны к выявлению злокачественных опухолей, особенно CIS, чем стандартные процедуры [15, 34, 37] (уровень доказательности IIА): при выполнении цистоскопии и ТУР в стандартной модификации (с использованием белого света) визуализируются не все имеющиеся очаги. Тем не менее при проведении флюоресцентной цистоскопии воспаление, недавно выполненная ТУР или внутривезикулярная инстилляция могут давать ложноположительные результаты. В ряде небольших рандомизированных клинических исследований было показано преимущество флюоресцент-направленной ТУР для безрецидивной выживаемости больных [7, 16, 51], но ее эффективность в отношении времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости пока не доказана. Кроме того, использование этого диагностического метода сопряжено с дополнительными затратами на оборудование.

### Морфологическое исследование

Морфологическое исследование материала, полученного при ТУР или биопсии, является обязательным шагом на пути к постановке ди-

агноза «рак мочевого пузыря». В гистологическом заключении следует указать дифференцировку опухоли и глубину инвазии в стенку мочевого пузыря, а также дать информацию о том, присутствует ли в материале собственная пластинка слизистой оболочки и мышечная ткань [52]. При подготовке морфологического заключения рекомендуется тесное сотрудничество уролога и морфолога.

Таким образом, для получения первичной оценки опухолей мочевого пузыря T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub> рекомендуется использование следующих диагностических методов:

- ультрасонография почек и мочевого пузыря, в случаях локализации опухоли в треугольнике – ВВУ или КТ (степень рекомендации В);
- цистоскопия с описанием опухоли (локализация, размер, число и вид) и изменений слизистой оболочки. Рекомендуется применение диаграммы мочевого пузыря (степень рекомендации С);
- анализ мочи;
- цитологическое исследование мочи;
- ТУР небольшой опухоли (менее 1 см) одним блоком, включая часть подлежащей стенки мочевого пузыря (степень рекомендации В);
- ТУР крупной опухоли фрагментами, включая мышечную ткань (степень рекомендации В);
- повторную ТУР выполняют в течение 2–6 недель после первичной операции при неполной резекции или низкодифференцированной опухоли T1 (степень рекомендации В);
- биопсия простатической части мочеиспускательного канала проводится в следующих случаях: опухоль шейки мочевого пузыря, подозрение или выявление CIS мочевого пузыря, положительное цитологическое заключение без признаков опухоли мочевого пузыря или видимая патология простатического отдела мочеиспускательного канала. Если биопсия не была выполнена при проведении первичной процедуры, можно сделать ее при повторных резекциях. Биопсию выполняют с помощью резекционной петли из преколиккулярной зоны (степень рекомендации С);
- флуоресцент-направленную биопсию следует выполнять при подозрении на CIS (например, положительное цитологическое заключение, рецидив опухоли при наличии в анамнезе низкодифференцированного рака) в случае доступности необходимого оборудования (степень рекомендации С);

- морфологическое исследование: в гистологическом заключении следует указать степень дифференцировки, глубину инвазии опухоли, а также отразить, присутствует ли в материале собственная пластинка слизистой оболочки и мышечная ткань (степень рекомендации С).

### **Прогнозирование клинического течения поверхностных опухолей мочевого пузыря**

Типичный путь классифицирования больных с опухолями  $T_a-T_1$  – это разделение их на группы, основываясь на прогностических данных, полученных при многофакторном анализе. Используя данный метод, предлагается разделить больных на группы низкого, промежуточного и высокого риска [76], при этом обычно не делается никакого различия между риском рецидива и риском прогрессирования. Даже если прогностические факторы выявляют высокий риск рецидива опухоли, риск прогрессирования может оставаться низким, другие опухоли могут создавать высокий риск как рецидива, так и прогрессирования болезни.

Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) разработала систему баллов и таблицы риска отдельно для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования рецидивирования и прогрессирования опухоли, которые могут использоваться у конкретного больного [72]. Основой этих таблиц послужила база данных EORTC, содержащая информацию по 2596 больным раком мочевого пузыря  $T_a-T_1$  (за исключением больных с CIS), которые были рандомизированы в 7 исследований EORTC. Внутрипузырные введения препаратов получили 78% пациентов, большинство из них – химиотерапию. Этим больным не проводили повторную ТУР и продолжительную терапию бациллой Кальметта – Герена (БЦЖ-терапию).

Система баллов основывается на шести наиболее значимых клинических и морфологических признаках:

- число опухолей;
- размер опухоли;
- частота рецидивов в предшествующий период;
- Т-критерий;
- наличие сопутствующей CIS;
- дифференцировка опухоли.

Таблицы риска иллюстрируют весовой коэффициент каждого признака, с учетом которого подсчитывается общее количество баллов, соответствующее риску рецидива и прогрессирования (табл. 1), и показывают общее количество стратифицированных баллов [44] по четырем категориям, отражающим различную вероятность развития рецидива и прогрессирования в сроки от 1 до 5 лет (табл. 2, 3). Рабочая группа

**Таблица 1.** Подсчет риска развития рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря, баллы

Фактор	Рецидив	Прогрессирование
Число опухолей		
1	0	0
2–7	3	3
≥ 8	6	3
Диаметр опухоли, см		
< 3	0	0
≥ 3	3	3
Число предшествующих рецидивов		
первичная опухоль	0	0
≤ 1 рецидива в год	2	2
> 1 рецидива в год	4	2
Стадия		
T <sub>a</sub>	0	0
T <sub>1</sub>	1	4
Сопутствующая CIS		
да	0	0
нет	1	6
Степень дифференцировки*		
G <sub>1</sub>	0	0
G <sub>2</sub>	1	0
G <sub>3</sub>	2	5
Общее число баллов	0–17	0–23

CIS – карцинома *in situ*

\* По классификации ВОЗ 1973 г.

**Таблица 2.** Определение вероятности рецидива рака мочевого пузыря

Риск рецидива, баллы	Вероятность развития рецидива на первом году, % (95% ДИ)	Вероятность развития рецидива в течение 5 лет, % (95% ДИ)	Группа риска по развитию рецидива
0	15 (10–19)	31 (24–37)	Низкий риск
1–4	24 (21–26)	46 (42–49)	Промежуточный риск
5–9	38 (35–41)	62 (58–65)	Промежуточный риск
10–17	61 (55–67)	78 (73–84)	Высокий риск

ДИ – доверительный интервал

**Таблица 3.** Вероятность прогрессирования рака мочевого пузыря

Риск прогрессирования, баллы	Вероятность прогрессирования на первом году, % (95% ДИ)	Вероятность прогрессирования в течение 5 лет, % (95% ДИ)	Группа риска по прогрессированию
0	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)	Низкий риск
2–6	1 (0,4–1,6)	6 (5–8)	Промежуточный риск
7–13	5 (4–7)	17 (14–20)	Высокий риск
14–23	17 (10–24)	45 (35–55)	Высокий риск

ДИ – доверительный интервал

Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) предлагает использовать трехуровневую систему определения групп низкого, промежуточного и высокого риска развития рецидива и прогрессирования (см. табл. 2, 3).

## **Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря**

### **Трансуретральная резекция**

«Золотым стандартом» при лечении поверхностного рака мочевого пузыря является ТУР. Целью ТУР опухолей мочевого пузыря  $T_a$ – $T_1$  служит постановка правильного диагноза и удаление всех видимых образований. План резекции зависит от размера очага. Небольшие опу-

холи (менее 1 см) могут быть удалены единым блоком, где удаленный участок включает всю опухоль и часть подлежащей стенки мочевого пузыря. Некоторые эксперты полагают, что при небольших, предположительно, высокодифференцированных опухолях, в том случае если у пациента в анамнезе уже имеются опухоли  $T_a-T_1$ , необходимости в выполнении глубокой резекции нет. Крупные опухоли следует удалять фрагментами, которые включают экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с мышцей и границами удаляемой зоны. Каждый фрагмент рекомендуется направлять морфологу в отдельных контейнерах – это способствует постановке правильного диагноза. Чтобы предотвратить разрушение ткани, следует по возможности избегать прижигания в процессе резекции. Полностью и правильно выполненная ТУР является основным фактором прогноза для пациента [77].

### Повторная резекция

После выполнения ТУР очагов  $T_a-T_1$  отмечается значительный риск наличия остаточной опухоли [36, 77]: по данным ряда исследований, после резекции опухолей  $T_1$  остаточная опухоль определялась у 33–53% больных [11, 23, 35, 36, 43, 47, 65]. Кроме того, существует опасность недостадирования опухоли при первоначальной резекции: вероятность того, что низкодифференцированная опухоль  $T_a-T_1$  недостадирована и, следовательно, проросла в мышечный слой, составляет 10% [11, 65]. Поскольку лечение опухолей  $T_a-T_1$  и  $T_2$  кардинально различается, правильное стадирование очень важно.

Повторную ТУР следует выполнять в тех случаях, когда первичная резекция была неполной, например, при множественных и/или больших опухолях или при предоставлении морфологом информации о том, что материал не содержал мышечной ткани. Кроме того, повторную ТУР рекомендуется проводить при низкодифференцированной опухоли без инвазии в мышечную оболочку или при опухоли  $T_1$ , которую выявили при первоначальной ТУР.

Показано, что выполнение повторной ТУР может увеличивать безрецидивную выживаемость [17, 35]. Консенсус по стратегии и времени выполнения повторной ТУР не достигнут, однако большинство авторов рекомендуют выполнять операцию повторно в течение 2–6 недель после первоначальной ТУР. В процедуру следует включить резекцию места локализации первичной опухоли.

## Радикальная цистэктомия

Многие эксперты считают обоснованным предлагать выполнение немедленной цистэктомии тем больным раком мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой, у которых отмечен высокий риск прогрессирования заболевания. В соответствии с таблицами риска EORTC (см. табл. 1–3), к таким случаям относятся:

- множественные рецидивные низкодифференцированные опухоли;
- низкодифференцированные опухоли T<sub>1</sub>;
- низкодифференцированные опухоли с сопутствующей CIS.

Кроме того, как уже упоминалось, цистэктомию рекомендуется выполнять больным раком мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой при неэффективности БЦЖ-терапии. Задержка в выполнении цистэктомии у таких больных может лежать в основе ухудшения выживаемости, связанной с заболеванием.

## Внутрипузырная химиотерапия

Однократное непосредственное послеоперационное  
внутрипузырное введение химиопрепаратов

Несмотря на то что выполнение ТУР в ряде случаев приводит к полному удалению опухоли T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>, она нередко рецидивирует и может прогрессировать в мышечно-инвазивный рак. Высокая вероятность рецидива в первые 3 месяца показывает, что проведение ТУР порой служит недостаточной мерой и может провоцировать рецидивы у значительного числа больных [77]. В этой связи необходимо рассматривать назначение адъювантной терапии всем пациентам.

Метаанализ данных 7 рандомизированных исследований (1476 больных с медианой наблюдения 3,4 года) показал, что однократное непосредственное введение химиопрепаратов после ТУР снижает частоту рецидива на 12% (с 48,4 до 36,7%) и шансы его развития на 39%. Эффект был подтвержден как для одиночных, так и для множественных опухолей [38] (уровень доказательности IA). Различие в 12% означает, что среди 100 больных путем применения однократной послеоперационной инстилляции можно избежать выполнения 12 ТУР, то есть чтобы предотвратить развитие 1 рецидива, необходимо пролечить 8–9 больных. Поскольку стоимость ТУР, анестезии и госпитализации в большинстве стран в 8,5 раза превышает стоимость одной инстилляции, данная процедура считается рентабельной. Эффект может быть объяснен разрушением циркулирующих опухо-

левых клеток непосредственно после ТУР или аблативным эффектом (химиорезекция) в отношении резидуальных опухолевых клеток в зоне резекции.

Большое значение имеет время выполнения инстилляций. Во всех исследованиях введения проводили в течение 24 часов. В одном наблюдении сообщалось, что если введение не проводится в день выполнения ТУР, отмечается двукратное увеличение относительного риска рецидива [57] (уровень доказательности IIA). Все три препарата, применявшиеся в исследованиях, – митомицин, эпирубицин и доксорубицин – показали прекрасный результат, при этом ни одно средство не было признано более эффективным [2, 38].

Установлено, что однократное непосредственное послеоперационное введение химиопрепаратов следует проводить всем больным с предположительным раком мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой после выполнения ТУР, при этом сообщалось о серьезных осложнениях при экстравазации митомицина [71].

Таким образом, внутрипузырного введения следует избегать в случаях с очевидной или предполагаемой внутри- или экстраперитонеальной перфорацией, которая часто развивается при расширенных ТУР. Среднему медперсоналу необходимо давать четкие инструкции по контролю над свободным оттоком по мочевому катетеру после окончания инстилляций.

Дополнительные адъювантные внутрипузырные введения

Необходимость в проведении дальнейшей адъювантной внутрипузырной терапии зависит от прогноза больного. У пациентов с низким риском рецидива однократная непосредственная инстиляция уменьшает риск, вследствие чего она может быть принята как стандарт лечения таких пациентов [38]. Никакого дальнейшего лечения до развития последующего рецидива не требуется.

Однако в связи с тем, что вероятность развития рецидива и прогрессирования опухоли остается существенной, для остальных больных данный объем лечения недостаточен. Эффект непосредственной инстилляций химиопрепаратов наблюдается в течение первых 2 лет [26, 61]. По данным 5 рандомизированных исследований рассчитано, что снижение риска развития рецидива длится приблизительно 500 дней [61]. Выбор между дальнейшей химиотерапией и иммунотерапией зависит прежде всего от вида риска, который необходимо уменьшить: риск развития рецидива или риск прогрессирования. Метаанализ дан-

ных EORTC и Британского совета по медицинским исследованиям при сравнении внутривезикулярной химиотерапии и ТУР показал, что химиотерапия предупреждает развитие рецидива, но не прогрессирование болезни [30] (уровень доказательности IA). Эффективность внутривезикулярной химиотерапии по снижению риска рецидива после первичной и рецидивной опухоли была подтверждена двумя другими метаанализами [33, 73].

Следует отметить, что схема продолжительности и интенсивности внутривезикулярных введений химиопрепаратов остается неопределенной в связи с противоречивыми данными [5], о чем свидетельствуют систематические обзоры материалов рандомизированных клинических исследований, сравнивавших различные схемы внутривезикулярной химиотерапии.

#### Оптимизация внутривезикулярной химиотерапии

Одно рандомизированное исследование продемонстрировало, что адаптивное рН мочи, уменьшение выделения мочи и буферизация внутривезикулярного раствора для инстилляции снижают частоту рецидивов [39] (уровень доказательности IB). В другом исследовании отмечено, что концентрация препарата послужила более значимым фактором уменьшения рецидивов, чем продолжительность лечения [67]. Исходя из этих данных (которые, впрочем, нуждаются в подтверждении), по-видимому, целесообразно просить пациента не принимать жидкость до инстилляции и растворять препарат в буферном растворе до оптимального уровня рН.

У пациентов с рецидивами без инвазии в мышечный слой после внутривезикулярной химиотерапии может быть эффективным введение вакцины БЦЖ [32].

### Внутривезикулярная БЦЖ-иммунотерапия

#### Эффективность БЦЖ

Ряд метаанализов посвящен вопросу, касающемуся эффективности применения при опухолях мочевого пузыря  $T_a-T_1$  вакцины БЦЖ, однако ни один из них не основывался на индивидуальных данных больных. В 4 метаанализах подтверждено, что в предупреждении развития рецидива при опухолях  $T_a-T_1$  вакцина БЦЖ после ТУР превосходит только ТУР, а также ТУР в сочетании с химиотерапией [13, 14, 24, 68]. Еще 2 работы продемонстрировали, что БЦЖ-терапия предупреждает или по крайней мере отдалает прогрессирование опухоли [31, 75].

Метаанализ, проведенный EORTC, оценил данные 4863 больных, включенных в 24 рандомизированных исследования. Из них 3967 (81,6%) пациентов имели только папиллярные опухоли, а 896 (18,4%) – сочетание первичной опухоли и CIS. Использовали 5 различных нагрузочных доз вакцины БЦЖ, а также некоторые формы продолжительной БЦЖ-терапии (в 20 из 24 исследований). Только в 4 исследованиях применяли 6-недельный индукционный курс. Прогрессирование развилось у 260 (9,8%) из 2658 больных, получавших вакцину БЦЖ, против 304 (13,8%) из 2205 пациентов контрольной группы (изолированная ТУР, ТУР в сочетании с внутривезикулярной химиотерапией или ТУР в сочетании с другой иммунотерапией) при медиане наблюдения 2,5 года и максимальном сроке наблюдения в течение 15 лет. Эти данные показывают снижение шансов прогрессирования при БЦЖ-терапии на 27% ( $p=0,0001$ , уровень снижения шансов прогрессирования был одинаков у больных с папиллярными опухолями  $T_a-T_1$  с CIS и без нее [31]). Однако 2 других метаанализа наводят на мысль, что возможный благоприятный эффект вакцины БЦЖ объясняется включением в исследование больных, ранее получавших внутривезикулярную химиотерапию [32, 40].

#### Оптимальная схема БЦЖ-терапии

Для достижения наилучшего эффекта БЦЖ-терапию необходимо проводить по поддерживающей схеме [13, 31, 75]. В метаанализе EORTC эффект от лечения наблюдался только у пациентов, получавших именно поддерживающий режим БЦЖ-терапии. В 4 исследованиях, в которых не применяли поддерживающих схем, снижения риска прогрессирования не происходило. В 20 исследованиях, в которых применяли различные формы поддерживающей БЦЖ-терапии, отмечали снижение шансов прогрессирования на 37% ( $p=0,00004$ ), при этом не было определено, какой поддерживающий режим наиболее эффективен [31]. Основываясь на данных метаанализа, А. Vohle и соавт. сделали вывод, что применение вакцины БЦЖ по крайней мере в течение 1 года имеет преимущество перед митомицином в предупреждении развития рецидива и прогрессирования [13, 75].

Индукционные введения вакцины БЦЖ классически проводятся в виде эмпирически разработанного 6-недельного индукционного режима, предложенного А. Моралесом 30 лет назад. Помимо этого используется много разнообразных поддерживающих режимов, начиная от 10 введений в течение 18 недель и заканчивая 30 введениями более

чем за 3 года [82]. Оптимальное число индукционных введений, частота и продолжительность поддерживающих инстилляций к настоящему времени не определены. Основываясь на интенсивности внутрипузырного иммунного ответа, предполагается, что 3 последовательных еженедельных введения дают максимальный эффект [47].

Оптимальная доза вакцины БЦЖ

С целью снижения токсичности БЦЖ-терапии некоторые авторы предложили использовать  $\frac{1}{3}$  и  $\frac{1}{4}$  дозы вакцины БЦЖ. При сравнении введения  $\frac{1}{3}$  и полной дозы вакцины БЦЖ у 500 пациентов Испанская онкологическая группа (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico – CUETO) обнаружила отсутствие различий в эффективности, однако было сделано предположение, что полная доза БЦЖ может быть более эффективна при мультифокальном росте опухоли [47, 48] (уровень доказательности IB). Несмотря на то что при редуцированной дозе меньшее количество больных сообщили о токсических реакциях, частота тяжелых системных токсических реакций была одинакова в группах со стандартной и редуцированной дозой. Та же группа авторов показала в проспективном рандомизированном исследовании, что  $\frac{1}{3}$  от стандартной дозы вакцины БЦЖ является минимально эффективной дозой при опухолях у пациентов с промежуточным риском. Дальнейшая редукция до  $\frac{1}{6}$  дозы привела к снижению эффективности по предотвращению развития рецидива без снижения токсичности [59].

Токсичность БЦЖ-терапии

Принимая во внимание, что для достижения оптимального эффекта необходимо проводить поддерживающую терапию, проблема токсичности вакцины БЦЖ становится все более значимой. В связи с сильно выраженными побочными эффектами вакцины БЦЖ по сравнению с внутрипузырной химиотерапией у врачей остаются сомнения, стоит ли назначать БЦЖ-терапию. Смерти, связанные с БЦЖ-сепсисом, и высокая частота БЦЖ-индуцированных циститов компрометируют применение вакцины. Однако с увеличением опыта применения БЦЖ-терапии побочные эффекты становятся менее выражены. Сегодня нежелательные побочные эффекты отмечаются менее чем у 5% больных и практически во всех случаях могут быть эффективно купированы [25] (уровень доказательности IB). Не рекомендовано назначение вакцины БЦЖ в течение первых 2 недель с момента выполнения ТУР, больным с гематурией и после травматичной катетеризации, поскольку развитие основной части осложнений сопряжено с системной абсорбцией препарата.

### Показания к БЦЖ-терапии

Несмотря на то что применение вакцины БЦЖ является эффективным методом лечения, определено, что в связи с риском токсичности не всем больным раком мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой следует назначать БЦЖ-терапию. В конечном итоге выбор терапии зависит от риска развития рецидива и прогрессирования у каждого конкретного больного.

Использование вакцины БЦЖ не изменяет естественного течения заболевания при опухолях с низким риском развития рецидива и прогрессирования (см. табл. 2, 3) и может стать избыточным в лечении данной категории больных. У пациентов с опухолями высокого риска развития рецидива и прогрессирования, которым не была выполнена цистэктомия, после непосредственного введения химиопрепаратов показано применение вакцины БЦЖ в поддерживающем режиме. Несмотря на то что пациенты с промежуточным риском прогрессирования были включены в метаанализы [13, 75], отдельного подтверждения преимущества БЦЖ-терапии у таких больных не получено. БЦЖ-терапия может быть предложена к использованию у пациентов с промежуточным риском прогрессирования, если они плохо переносят химиотерапию или если у них наблюдаются рецидивы, несмотря на повторяющиеся введения химиопрепаратов. Срок проведения БЦЖ-терапии должен составлять не менее 1 года.

### Неэффективность БЦЖ-терапии

Считается, что к неудачам БЦЖ-терапии относятся следующие ситуации:

- выявление в процессе наблюдения опухоли с инвазией в мышечный слой;
- присутствие низкодифференцированной опухоли без инвазии в мышечный слой как на третьем, так и на шестом месяце терапии [74]. При определяемой через 3 месяца опухоли дополнительный курс БЦЖ-терапии приводит к хорошему эффекту более чем в 50% случаев у больных с папиллярными опухолями, а также с CIS [70, 74];
- любое ухудшение состояния на фоне БЦЖ-терапии, несмотря на первичный ответ, например, увеличение частоты рецидивов, критерия Т или степени злокачественности опухоли, а также появление CIS (уровень доказательности III).

Больные с поздними рецидивами после завершения БЦЖ-терапии могут получать лечение в соответствии с классификацией рисков (см. табл. 1–3).

Смена БЦЖ-терапии на внутривезикулярную химиотерапию или аппаратно-ассистированные введения химиопрепаратов может привести к положительному результату у ряда больных с опухолями без инвазии в мышечный слой, для которых БЦЖ-терапия оказалась неэффективной. Однако такой опыт ограничен, и данную стратегию в настоящее время следует рассматривать как экспериментальную. В связи с тем, что у таких больных наблюдается высокий риск развития опухоли с инвазией в мышечный слой [63, 74], при неэффективности БЦЖ настоятельно рекомендуется выполнение немедленной цистэктомии.

### **Наблюдение пациентов с раком мочевого пузыря $T_a-T_1$**

По причине риска развития рецидива и прогрессирования рака пациенты с опухолями мочевого пузыря  $T_a-T_1$  нуждаются в наблюдении врача. Всем больным проводится цистоскопия, однако частота и длительность осмотров зависят от индивидуальной степени риска. Используя таблицы риска (см. табл. 1–3), можно предсказать краткосрочный и долгосрочный риск развития как рецидива, так и прогрессирования у каждого конкретного больного и адаптировать схему наблюдения соответствующим образом [72]:

- поскольку несвоевременное выполнение диагностики и лечения угрожает жизни больного, быстрое выявление мышечной инвазии и рецидива низкодифференцированной опухоли без инвазии мышечной стенки является решающим фактором;
- рецидив опухоли в группе низкого риска почти всегда имеет невысокую стадию и высокую степень дифференцировки. Рецидивы небольших неинвазивных ( $T_a$ ) папиллярных опухолей не представляют непосредственной угрозы для больного, и их раннее выявление не влияет на успех терапии [10, 19, 22, 27, 28, 41, 81, 69];
- результат первой цистоскопии – выполненной через 3 месяца после ТУР – является очень важным прогностическим фактором развития рецидива и прогрессирования болезни [46, 63, 72] (уровень доказательности IA). Первую цистоскопию следует выполнять через 3 месяца после ТУР всем больным с опухолью мочевого пузыря  $T_a-T_1$ .

## Рекомендации по использованию цистоскопии в процессе наблюдения

1. Пациентам с опухолями низкого риска развития рецидива и прогрессирования следует проводить цистоскопию через 3 месяца. В случае получения отрицательных результатов рекомендуется выполнять следующую цистоскопию через 9 месяцев наблюдения и в дальнейшем 1 раз в год на протяжении 5 лет (степень рекомендации С).
2. Больным с опухолями высокого риска прогрессирования следует выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 месяца наблюдения. В случае получения отрицательных результатов последующие цистоскопии и цитологические исследования рекомендуется повторять каждые 3 месяца в течение 2 лет, каждые 4 месяца на третьем году, в последующем – каждые 6 месяцев до пятого года наблюдения и в дальнейшем 1 раз в год (степень рекомендации С).
3. Больным с промежуточным риском прогрессирования (около  $\frac{1}{3}$  всех пациентов) следует применять схему наблюдения, адаптированную в соответствии с собственными и субъективными факторами (степень рекомендации С).

## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.
2. Зубков А.Ю., Нуриев И.Р., Ситдыков Э.Н. Роль адьювантной внутрипузырной химиотерапии в комбинированном органосохраняющем лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2014. № 2. С. 26–28.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010. Рак предстательной железы. М.: АБВ-пресс, 2010.
4. Красный С.А. Лечение больших инвазивным раком мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 2007.
5. Au J.L., Baladament R.A., Wientjes M.G., Young D.C., Warner J.A., Venema P.L., Pollifrone D.L., Harbrecht J.D., Chin J.L., Lerner S.P., Miles B.J.; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial // J. Natl. Cancer Inst. 2001. Vol. 93(8). P. 597–604.
6. Aveyard P., Adab P., Cheng K.K., Wallace D., Hey K., Murphy M.F. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review // BJU Int. 2002. Vol. 90(3). P. 228–239.
7. Babjuk M., Soukup V., Petrik R., Jirsa M., Dvoracek J. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer // BJU Int. 2005. Vol. 96(6). P. 798–802.
8. Bjerregaard B.K., Raaschou-Nielsen O., Sørensen M., Frederiksen K., Christensen J., Tjønneland A., Overvad K., Chapelon F.C., Nagel G., Chang-Claude J., Bergmann M.M., Boeing H., Trichopoulos D., Trichopoulou A., Oikonomou E., Berrino F., Palli D., Tumino R., Vineis P., Panico S., Peeters P.H., Bueno-de-Mesquita H.B., Kiemeny L., Gram I.T., Braaten T., Lund E., Gonzalez C.A., Berglund G., Allen N., Roddam A., Bingham S., Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer – in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // Int. J. Cancer. 2006. V. 119(10). P. 2412–2416.
9. Bol M.G., Baak J., Buhr-Wildhagen S., Kruse A.J., Kjellevoid K., Janssen E.A., Mestad O., Øgreid P. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. J. Urol. 2003. Vol. 169(4). P. 1291–1294.
10. Borhan A., Reeder J.E., O'Connell M.J., Wright K.O., Wheelless L.L., di Sant' Agnese P.A., McNally M.L., Messing E.M. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer // J. Urol. 2003. Vol. 169(6). P. 2106–2109.
11. Brauers A., Buettner R., Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? // J. Urol. 2001. Vol. 165(3). P. 808–810.
12. Brausi M., Collette L., Kurth K, van der Meijden A.P., Oosterlinck W., Witjes J.A., Newling D., Bouffoux C., Sylvester R.J.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies // Eur. Urol. 2002. Vol. 41(5). P. 523–531.
13. Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette – Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004. Vol. 63(4). P. 682–687.
14. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette – Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // J. Urol. 2003. Vol. 169(1). P. 90–95.

15. Daniltschenko D.I., Riedl C.R., Sachs M.D., Koenig F., Daha K.L., Pflueger H., Loening S.A., Schnorr D. Longterm benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study // *J. Urol.* 2005. Vol. 174(6). P. 2129–2133.
16. Denziger S., Burger M., Walter B., Knuechel R., Roessler W., Wieland W.F., Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study // *Urology.* 2007. Vol. 69(4). P. 675–679.
17. Divrik R.T., Yildirim U., Zorlu F., Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial // *J. Urol.* 2006. Vol. 175(5). P. 1641–1644.
18. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder // *Am. J. Surg. Pathol.* 1998. Vol. 22(12). P. 1435–1448.
19. Fujii Y., Kawakami S., Koga F., Nemoto T., Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential // *BJU Int.* 2003. Vol. 92(6). P. 559–562.
20. Glas A.S., Roos D., Deutekom M., Zwinderman A.H., Bossuyt P., Kurth K.H. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review // *J. Urol.* 2003. Vol. 169(6). P. 1975–1982.
21. Goessl C., Knispel H.H., Miller K., Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? // *J. Urol.* 1997. Goessl C1, Knispel HH, Miller K, Klän R. Vol. 157(2). P. 480–481.
22. Gofrit O.N., Pode D., Lazar A., Katz R., Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49(2). P. 303–307.
23. Grimm M.O., Steinhoff C., Simon X., Spiegelhalder P., Ackermann R., Vogeli T.A. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study // *J. Urol.* 2003. Vol. 170(2 Pt. 1). P. 433–437.
24. Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette – Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials // *Urology.* 2006. Vol. 67(6). P. 1216–1223.
25. Herr H.W., Dalbagni G. Defining bacillus Calmette – Guerin refractory superficial bladder tumors // *J. Urol.* 2003. Vol. 169(5). P. 1706–1708.
26. Hinotsu S., Akaza H., Ohashi Y., Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function // *Cancer.* 1999. Vol. 86(9). P. 1818–1826.
27. Holmang S., Johansson S.L. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression // *J. Urol.* 2002. Vol. 167(4). P. 1634–1637.
28. Holmäng S., Andius P., Hedelin H., Wester K., Busch C., Johansson S.L. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy // *J. Urol.* 2001. Vol. 165(4). P. 1124–1128.
29. Holmäng S., Hedelin H., Anderström C., Holmberg E., Johansson S.L. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary // *J. Urol.* 1998. Vol. 160(1). P. 45–48.

30. Huncharek M., Geschwind J.-F., Witherspoon B., McGarry R., Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials // *J. Clin. Epidemiol.* 2000. Vol. 53(7). P. 676–680.
31. Huncharek M., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder // *Am. J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 26(4). P. 402–407.
32. Huncharek M., Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette – Guerin immunotherapy // *Am. J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 27(5). P. 522–528.
33. Huncharek M., McGarry R., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis // *Anticancer. Res.* 2001. Vol. 21(1B). P. 765–769.
34. Hungerhuber E., Stepp H., Kriegmair M., Stief C., Hofstetter A., Hartmann A., Knuechel R., Karl A., Tritschler S., Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder // *Urology.* 2007. Vol. 69(2). P. 260–264.
35. Jahnsen S., Wiklund F., Duchek M., Mestad O., Rintala E., Hellsten S., Malmström P.U. Results of secondlook resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2005. Vol. 39(3). P. 206–210.
36. Jakse G., Algaba F., Malmström P.U., Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45(5). P. 539–546.
37. Jichlinski P., Guillou L., Karlsen S.J., Malmström P.U., Jocham D., Brennhovd B., Johansson E., Gärtner T., Lange N., van den Bergh H., Leisinger H.J. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study // *J. Urol.* 2003. Vol. 170(2). P. 226–229.
38. Kaasinen E., Rintala E., Hellström P., Viitanen J., Juusela H., Rajala P., Korhonen H., Liukkonen T.; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma // *Eur. Urol.* 2002. Vol. 42(2). P. 167–174.
39. Kuroda M., Nijima T., Kotake T., Akaza H., Hinotsu S.; 6<sup>th</sup> Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – The 6<sup>th</sup> Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45(5). P. 600–605.
40. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D., Montie J.E., Gottesman J.E., Lowe B.A., Sarasody M.F., Bohl R.D., Grossman H.B., Beck T.M., Leimert J.T., Crawford E.D. Maintenance bacillus Calmette – Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study // *J. Urol.* 2000. Vol. 163(4). P. 1124–1129.
41. Leblanc B., Duclos A.J., Bénéard F., Côté J., Valiquette L., Paquin J.M., Mauffette F., Faucher R., Perreault J.P. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder // *J. Urol.* 1999. Vol. 162(6). P. 1946–1950.
42. Lokeshwar V.B., Habuchi T., Grossman H.B., Murphy W.M., Hautmann S.H., Hemstreet G.P. 3<sup>rd</sup>, Bono A.V., Getzenberg R.H., Goebell P., Schmitz-Dräger B.J., Schalken J.A., Fradet Y., Marberger M., Messing E., Droller M.J. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers // *Urology.* 2005. Vol. 66(6 Suppl. 1). P. 35–63.

43. Lopez-Beltran A., Bassi P., Pavone-Macaluso M., Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45(3). P. 257–266.
44. Lopez-Beltran A., Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46(2). P. 170–176.
45. Lotan Y., Roehrborn C.G. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis // *Urology.* 2003. Vol. 61(1). P. 109–118.
46. Mariappan P., Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database // *J. Urol.* 2005. Vol. 173(4). P. 1108–1111.
47. Martínez-Piñero J.A., Flores N., Isorna S., Solsona E., Sebastián J.L., Pertusa C., Rioja L.A., Martínez-Piñero L., Vela R., Camacho J.E., Nogueira J.L., Pereira I., Resel L., Muntañola P., Galvis F., Chesá N., De Torres J.A., Carballido J., Bernuy C., Arribas S., Madero R.; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette – Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2002. Vol. 89(7). P. 671–680.
48. Martínez-Piñero J.A., Martínez-Piñero L., Solsona E., Rodríguez R.H., Gómez J.M., Martín M.G., Molina J.R., Collado A.G., Flores N., Isorna S., Pertusa C., Rabadán M., Astobieta A., Camacho J.E., Arribas S., Madero R.; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette – Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial // *J. Urol.* 2005. Vol. 174(4 Pt. 1). P. 1242–1247.
49. Matzkin H., Soloway M.S., Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate // *J. Urol.* 1991. Vol. 146(5). P. 1207–1212.
50. McCahy P.J., Harris C.A., Neal D.E. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer // *Br. J. Urol.* 1997. Vol. 79(1). P. 91–93.
51. Miladi M., Peyromaure M., Zerbib M., Saighi D., Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours // *Eur. Urol.* 2003. Vol. 43(3). P. 241–245.
52. Millan-Rodríguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J., Palou J., Algaba F., Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence // *J. Urol.* 2000. Vol. 164(3 Pt. 1). P. 680–684.
53. Millán-Rodríguez F., Chéchile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J., Huguet-Pérez J., Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups // *J. Urol.* 2000. Vol. 164(4). P. 1183–1187.
54. Mungan M.U., Canda A.E., Tuzel E., Yorukoglu K., Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48(5). P. 760–763.
55. Murphy W.M., Takezawa K., Maruniak N.A. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care // *J. Urol.* 2002. Vol. 168(3). P. 968–972.
56. Nolte-Ernsting C., Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome // *Eur. Radiol.* 2006. Vol. 16(12). P. 2670–2686.
57. Oddens J.R., van der Meijden A.P., Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46(3). P. 336–338.

58. Oge O., Erdem E., Atsü N., Ahin A., Ozen H. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor // *Eur. Urol.* 2000. Vol. 37(3). P. 271–274.

59. Ojea A., Nogueira J.L., Solsona E., Flores N., Gómez J.M., Molina J.R., Chantada V., Camacho J.E., Piñero L.M., Rodríguez R.H., Isorna S., Blas M., Martínez-Piñero J.A., Madero R.; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: lowdose bacillus Calmette – Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette – Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52(5). P. 1398–1406.

60. Palou J., Rodríguez-Rubio F., Huguet J., Segarra J., Ribal M.J., Alcaraz A., Villavicencio H. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumors. *J. Urol.* 2005. Vol. 174(3). P. 859–861.

61. Pawinski A., Sylvester R., Kurth K.H., Bouffloux C., van der Meijden A., Parkmar M.K., Bijns L. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer // *J. Urol.* 1996. Vol. 156(6). P. 1934–1940.

62. Raitanen M.-P., Aine R., Rintala E., Kallio J., Rajala P., Juusela H., Tammela T.L.; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis // *Eur. Urol.* 2002. Vol. 41(3). P. 284–289.

63. Raj G.V., Herr H., Serio A.M., Donat S.M., Bochner B.H., Vickers A.J., Dalbagni G. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer // *J. Urol.* 2007. Vol. 177(4). P. 1283–1286.

64. Sauter G., Algaba F., Amin M., Busch C., Chevillet J., Gasser T., Grignon D.J., Hofstadter F., Lopez-Beltran A., Epstein J.I. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. // WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs / eds. J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I. Sesterhenn. Lyon: IARCC Press, 2004. P. 29–34.

65. Schips L., Augustin H., Zigeuner R.E., Galle G., Habermann H., Trummer H., Pummer K., Hubner G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? // *Urology.* 2002. Vol. 59(2). P. 220–223.

66. Schmidbauer J., Witjes F., Schmeller N., Donat R., Susani M., Marberger M.; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy // *J. Urol.* 2004. Vol. 171(1). P. 135–138.

67. Shelley M.D., Kynaston H., Court J., Wilt T.J., Coles B., Burgon K., Mason M.D. A systematic review of intravesical bacillus Calmette – Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer // *BJU Int.* 2001. Vol. 88(3). P. 209–216.

68. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J., Coles B., Kynaston H., Mason M.D. Intravesical bacillus Calmette – Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials // *BJU Int.* 2004. Vol. 93(4). P. 485–490.

69. Soloway M.S., Bruck D.S., Kim S.S. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours // *J. Urol.* 2003. Vol. 170(2 Pt. 1). P. 438–441.

70. Solsona E., Iborra I., Dumont R., Rubio-Briones J., Casanova J., Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer // *J. Urol.* 2000. Vol. 164(3 Pt. 1). P. 685–689.

71. *Solsona E., Iborra I., Ricos J.V., Monros J.L., Casanova J., Dumont R.* Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup // *J. Urol.* 1999. Vol. 161(4). P. 1120–1123.

72. *Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P.* A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials // *J. Urol.* 2004. Vol. 171(6 Pt. 1). P. 2186–2190.

73. *Sylvester R.J., Oosterlinck W., Witjes J.A.* The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53(4). P. 709–719.

74. *Sylvester R.J., van der Meijden A., Witjes J.A., Jakse G., Nonomura N., Cheng C., Torres A., Watson R., Kurth K.H.* High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder // *Urology.* 2005. Vol. 66 (6 Suppl. 1). P. 90–107.

75. *Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L.* Intravesical bacillus Calmette – Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials // *J. Urol.* 2002. Vol. 168(5). P. 1964–1970.

76. *Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., Witjes J.A., Bouffoux C., Denis L., Newling D.W., Kurth K.* Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49(3). P. 466–475.

77. *van der Meijden A., Oosterlinck W., Brausi M., Kurth K.H., Sylvester R., de Balincourt C.* Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee // *Eur. Urol.* 1999. Vol. 35(4). P. 267–271.

78. *van der Meijden A.P., Sylvester R.J., Oosterlinck W., Hoeltl W., Bono A.V.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group.* Maintenance bacillus Calmette – Guerin for Ta, T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial // *Eur. Urol.* 2003. Vol. 44(4). P. 429–434.

79. *Van Rhijn B.W., van der Poel H.G., van der Kwast T.H.* Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47(6). P. 736–748.

80. *Zeegers M.P., Tan F.E., Dorant E., van den Brandt P.A.* The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies // *Cancer.* 2000. Vol. 89(3). P. 630–639.

81. *Zieger K., Wolf H., Olsen P.R., Hojgaard K.* Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression // *BJU Int.* 2000. Vol. 85(7). P. 824–828.

82. *Zlotta A.R., van Vooren J.P., Huygen K., Drowart A., Decok M., Pirson M., Jurion F., Palfliet K., Denis O., Simon J., Schulmann C.C.* What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? // *Eur. Urol.* 2000. Vol. 37(4). P. 470–477.

## Тестовые вопросы

### 1. Немышечно-инвазивный рак – это:

- а) опухоль, не выходящая за пределы эпителиальной выстилки мочевого пузыря
- б) опухоль, ограниченная слизистой и подслизистым слоем, не инвазирующая внутренний мышечный слой
- в) опухоль, не прорастающая наружный мышечный слой

### 2. Папиллярная опухоль с низким злокачественным потенциалом по классификации ВОЗ 1973 г. маркирована как:

- а) G<sub>1</sub>
- б) G<sub>2</sub>
- в) G<sub>3</sub>

### 3. Какой метод обследования не является рекомендованным для диагностики поверхностного рака мочевого пузыря?

- а) компьютерная томография
- б) ультразвуковое исследование
- в) экскреторная урография
- г) цитологическое исследование
- д) цистоскопия
- е) методы молекулярной диагностики

### 4. Биопсия простатической части мочеиспускательного канала производится:

- а) при рецидиве рака после ТУР
- б) при рецидиве опухоли после ТУР и БЦЖ-терапии
- в) в случае локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, при выявлении CIS
- г) во всех случаях

### 5. Прогноз заболевания зависит от следующих факторов:

- а) числа опухолей
- б) размера опухолей
- в) локализации опухолей
- г) формы опухоли
- д) частоты рецидивов
- е) Т-критерия

- ж) наличия CIS
- з) грейдинга опухоли
- и) степени гематурии

**6. Что называют адьювантной химиотерапией?**

- а) введение химиопрепаратов до оперативного вмешательства
- б) химиотерапию в качестве единственного метода лечения
- в) химиотерапию после оперативного лечения

**7. Однократное введение химиопрепарата после ТУР показано:**

- а) при подозрении на рак мочевого пузыря
- б) при доказанном раке мочевого пузыря
- в) в обоих случаях

**8. При внутрипузырной терапии рака мочевого пузыря эффективнее:**

- а) БЦЖ-терапия
- б) введение митомицина
- в) различия в эффективности нет

**9. Показана ли при поверхностном раке мочевого пузыря радикальная цистэктомия?**

- а) нет, только ТУР
- б) нет, только ТУР, внутрипузырная химиотерапия и БЦЖ-терапия
- в) да, при  $T_1G_3$
- г) да, при  $T_1G_3$ , CIS

**10. В каких случаях после ТУР опухоли мочевого пузыря показана повторная резекция?**

- а) только в случае рецидива
- б) при  $G_3$  спустя 3 месяца
- в) во всех случаях спустя 2–6 недель с захватом предыдущей зоны резекции

**Ответы**

1 – б; 2 – а; 3 – в, е; 4 – в; 5 – а, б, д, е, ж, з; 6 – в; 7 – в; 8 – а; 9 – г; 10 – в.

**Для заметок**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»  
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

# Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение)

*Учебное пособие*

Редактор: Л.Ю. Заранкина  
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-279-5



9 785985 112795 >

---

Подписано в печать 03.09.2015. Тираж 200 экз. Заказ № 07/15.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского





**МОНИКИ**  
1775

ISBN 978-5-98511-279-5



9 785985 112795 >