

Рак мочевого пузыря TaT1 (без инвазии в мышечный слой)

M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester,
E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt

Перевод: О.В. Антонова
Научное редактирование: О.Б. Карякин



**European
Association
of Urology**

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Хронология издания	4
1.2.	Методология	4
2.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	5
3.	ФАКТОРЫ РИСКА	5
4.	КЛАССИФИКАЦИЯ	5
4.1.	TNM-классификация	5
4.2.	Классификация уротелиальной карциномы мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой по гистологическому признаку	6
4.3.	Противоречия в определении опухолей, не прорастающих в мышечный слой (поверхностных опухолей)	7
4.4.	Сравнение различных систем стадирования	8
4.5.	Особенности и клиническая классификация CIS	8
5.	ДИАГНОСТИКА	8
5.1.	Симптомы	8
5.2.	Физикальное обследование	8
5.3.	Методы визуализации	8
5.3.1.	Внутрипузырная урография и компьютерная томография	8
5.3.2.	Ультрасонография	9
5.4.	Цитологическое исследование мочи	9
5.5.	Методы молекулярной диагностики мочи	9
5.6.	Практическое применение цитологического исследования и молекулярной диагностики мочи	11
5.7.	Цистоскопия	11
5.8.	Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря TaT1	11
5.9.	Биопсия мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала	12
5.10.	Флюоресцентная цистоскопия	12
5.11.	Повторная резекция	13
5.12.	Морфологическое заключение	13
5.13.	Рекомендации по первичной оценке опухолей мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой	13
6.	ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ	14
6.1.	Опухоли TaT1	14
6.2.	CIS	16
7.	АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ	16
7.1.	Внутрипузырная химиотерапия	16
7.1.1.	Однократное немедленное послеоперационное внутрипузырное введение химиопрепаратов	17
7.1.2.	Дополнительные адъювантные внутрипузырные введения химиопрепаратов	17
7.1.3.	Оптимизация внутрипузырной химиотерапии	18
7.2.	Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ	18
7.2.1.	Эффективность БЦЖ	18
7.2.2.	Оптимальная схема БЦЖ-терапии	18
7.2.3.	Оптимальная доза вакцины БЦЖ	19
7.2.4.	Токсичность БЦЖ-терапии	19
7.2.5.	Показания к БЦЖ-терапии	19
7.3.	Особенности лечения CIS	19
7.3.1.	Тактика лечения	19
7.3.2.	Когортные исследования	20
7.3.3.	Проспективные рандомизированные исследования	20
7.3.4.	Лечение экстравезикальной CIS	20

7.4.	Лечение после неэффективной внутрипузырной терапии	21
7.4.1.	Неэффективность внутрипузырной химиотерапии	21
7.4.2.	Неэффективность БЦЖ-терапии	21
7.5.	Рекомендации по адъювантной терапии при опухолях TaT1 и по лечению CIS	21
8.	ЦИСТЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ	22
9.	НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ОПУХОЛЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ	22
9.1.	Рекомендации по наблюдению за пациентами после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой	22
10.	ЛИТЕРАТУРА	23
11.	СОКРАЩЕНИЯ	34

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Хронология издания

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по раку мочевого пузыря (РМП) были опубликованы в 2002 г. [1]. В дальнейшем было принято решение о создании отдельных рекомендаций для различных вариантов уротелиальных опухолей:

- папиллярные опухоли ТаТ1 (без инвазии в мышечный слой стенки мочевого пузыря);
- опухоли верхних отделов мочевыводящих путей;
- рак *in situ* (CIS);
- опухоли мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой;
- опухоли верхних отделов мочевыводящих путей.

Отдельные рекомендации по опухолям ТаТ1, *in situ* и опухолям верхних отделов мочевыводящих путей уже опубликованы в журнале «Европейская урология» [2–4]. По причинам логистики рабочая группа по разработке рекомендаций по лечению РМП без инвазии в мышечный слой решила объединить рекомендации по опухолям ТаТ1 и CIS в 1 издании.

Данный обзор представляет собой обновленные рекомендации ЕАУ по опухолям мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой (CIS, Та, Т1).

1.2. Методология

Членами рабочей группы проведен систематический поиск литературы по каждому разделу рекомендаций по лечению РМП без инвазии в мышечный слой. Для поиска оригинальных и обзорных статей использовались базы данных Medline, Web of Science и Embase. При подготовке данного обновленного издания учитывались все статьи, опубликованные с 2008 по 2010 г. на тему опухолей ТаТ1 и с 2004 по 2010 г. – на тему CIS. Основной задачей поиска было выявить все научные работы одного уровня (систематические обзоры и метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)) в соответствии с методологией ЕАУ. Члены рабочей группы оценивали научные работы согласно классификации, модифицированной на основе шкалы уровней доказательности (УД) Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1) [5]. Кроме того, определялась степень рекомендации (СР) для того, чтобы показать, на каких доказательствах основывается та или иная рекомендация (табл. 2).

Таблица 1. Уровни доказательности*

Уровень	Тип данных
1a	Данные получены методом метаанализа рандомизированных исследований
1b	Данные получены как минимум из 1 рандомизированного исследования
2a	Данные получены из 1 методически правильного нерандомизированного контролируемого исследования
2b	Данные получены как минимум из 1 методически правильного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Данные получены из методически правильных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания отдельных клинических случаев
4	Данные получены из отчетов экспертной комиссии либо основаны на мнениях и клиническом опыте авторитетных специалистов

*Модифицировано на основе классификации Д. Сакетта и соавт. [5].

Следует отметить, что между уровнем доказательности и степенью рекомендации нельзя провести прямую зависимость. Наличие РКИ не обязательно будет свидетельствовать о степени А рекомендации в случае методологических ограничений или расхождений в опубликованных результатах. С другой стороны, отсутствие доказательств высокого уровня не означает, что рекомендацию нельзя отнести к степени А, если существует обширный клинический опыт и единодушное мнение врачей. Кроме того, если в отдельных случаях проведение подтверждающих исследований невозможно по этическим или другим причинам, то однозначные рекомендации могут быть полезными для читателей. Хотя качество доказательств, лежащих в основе рекомендации, является одним из важнейших факторов, при определении степени рекомендации необходимо также учитывать соотношение терапевтического и побочных эффектов, ценности и практики, а также экономическую целесообразность [6–8]. Отдел рекомендаций ЕАУ

не проводит оценку стоимости, так же как не проводит системный анализ региональных практик. Однако при наличии такой информации, они будут включены в данные рекомендации.

Таблица 2. Степени рекомендаций*

Степень	Основание рекомендаций
A	Рекомендации основаны на качественных и непротиворечивых клинических исследованиях, касающихся соответствующих рекомендаций и включающих как минимум 1 рандомизированное исследование
B	Рекомендации основаны на проведенных клинических исследованиях хорошего качества, но без рандомизации
C	Рекомендации даны без прямого подтверждения качественными клиническими исследованиями

*Модифицировано на основе классификации Д. Сакетта и соавт. [5].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак мочевого пузыря – одна из самых распространенных опухолей мочевыводящего тракта. Во всем мире стандартизированная по возрасту заболеваемость (СВЗ) составляет 10,1 случая на 100 000 у мужчин и 2,5 случая – у женщин [9]. В Европе наблюдается следующая картина СВЗ: наиболее часто РМП встречается в западной (23,6 случая у мужчин и 5,4 у женщин) и в южной частях Европы (27,1 случая у мужчин и 4,1 у женщин), следующей по распространенности идет Северная Европа (16,9 случая у мужчин, 4,9 у женщин). Самый низкий уровень заболеваемости РМП наблюдается в странах Восточной Европы (14,7 случая у мужчин и 2,2 у женщин) [10].

Общемировой уровень смертности составил 4 случая на 100 000 среди мужчин и 1,1 случая на 100 000 среди женщин. Значительное расхождение в СВЗ (на 100 000) между развитыми и развивающимися странами отмечается только у мужчин – 5,6 и 3,1 случая соответственно. У женщин СВЗ составляет 1,4 в развитых странах и 0,9 – в развивающихся [9]. В Европе за последнее 10-летие наблюдается значительное снижение уровня смертности – на 16 % среди мужчин и на 12 % среди женщин [11].

На момент обращения приблизительно у 75–80 % больных РМП локализован в пределах слизистого (Ta, CIS) или подслизистого слоя (стадия T1). Все эти опухоли относятся к РМП без инвазии в мышечный слой.

3. ФАКТОРЫ РИСКА

Известно много этиологических факторов в развитии РМП, и урологу следует быть осведомленным о типах профессиональных вредностей, которые могут иметь отношение к уротелиальным канцерогенам [12–14]. Первыми были идентифицированы ароматические амины. В группы повышенного риска входят рабочие следующих производств: печатное дело, железный и алюминиевый технологический процесс, промышленное рисование, газовая и гудроновая промышленность (уровень доказательности 3).

Другим потенциальным фактором риска является курение сигарет, которое утраивает риск развития рака РМП [15–17] (уровень доказательности 2a). После длительных наблюдений можно утверждать, что курение приводит к повышению смертности от РМП, хотя при многофакторном анализе прогностический эффект курения был слабее, чем других факторов, таких как стадия, дифференцировка, размер и мультифокальность опухоли [18].

4. КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. TNM-классификация

Наиболее распространена TNM-классификация РМП, утвержденная в 2002 г. Международным противораковым союзом (UICC). В 2009 г. вышло обновленное издание этой классификации, однако опухолей мочевого пузыря внесенные изменения не коснулись (табл. 3) [19].

Таблица 3. TNM-классификация РМП 2009 г.

T – первичная опухоль	
Tx	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных о первичной опухоли
Ta	неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	CIS: «плоская опухоль»
T1	опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
T2	опухоль инвазия мышечного слоя T2a – опухоль инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина) T2b – опухоль инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)
T3	опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку T3a – микроскопически T3b – макроскопически (экстравезикальные массы)
T4	опухоль инвазия в любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку T4a – опухоль распространяется на предстательную железу, матку или влагалище T4b – опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку
N – ЛУ	
Nx	регионарные ЛУ не могут быть оценены
N0	нет метастазов в регионарных ЛУ
N1	метастаз в одном 1 ЛУ в малом тазе (подвздошных, запирательных, наружных подвздошных или пресакральных лимфатических узлах)
N2	множественные метастазы в ЛУ в малом тазе (подвздошных, запирательных, наружных подвздошных или пресакральных лимфатических узлах)
N3	метастазы в общем (-их) подвздошном (-ых) лимфатическом (-их) узле (-ах)
M – отдаленные метастазы	
Mx	отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	нет отдаленных метастазов
M1	отдаленные метастазы

4.2. Классификация уротелиальной карциномы мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой по гистологическому признаку

В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по урологической патоморфологии (International Society of Urological Pathology) была предложена и в 2004 г. опубликована новая классификация неинвазивных опухолей уротелия (классификация WHO/ISUP 1998 г.) [20, 21] (табл. 4). Основная ценность этой классификации заключается в детальном определении различных степеней анаплазии на основании определенных цитологических и гистологических критериев. Для более точного применения данной классификации был разработан веб-сайт (www.pathology.jhu.edu/bladder), где приведены примеры изображений опухолей с различной степенью анаплазии.

Таблица 4. Степени анаплазии по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг.

<p>Классификация ВОЗ 1973 г. Уротелиальная папиллома G1 – высокодифференцированный уротелиальный рак G2 – умеренно-дифференцированный уротелиальный рак G3 – низкодифференцированный уротелиальный рак</p>
<p>Классификация ВОЗ 2004 г. Плоские новообразования Гиперплазия (плоское новообразование без атипии и папиллярных элементов) Реактивная атипия (плоское новообразование с атипией) Атипия с неизвестным злокачественным потенциалом Уротелиальная дисплазия, уротелиальная CIS Папиллярные новообразования Уротелиальная папиллома Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP) Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности</p>

Классификация ВОЗ 2004 г. подразделяет плоские новообразования на уротелиальную гиперплазию, реактивную уротелиальную атипию, атипию неизвестного злокачественного потенциала, дисплазию и CIS. Среди неинвазивных папиллярных уротелиальных новообразований классификация ВОЗ 2004 г. выделяет PUNLMP, уротелиальный рак низкой и высокой степени злокачественности.

PUNLMP определяется как образование, которое не имеет цитологических признаков злокачественности, но нормальные клетки уротелия объединяются в папиллярные структуры. Хотя эти опухоли имеют незначительный риск прогрессирования, они не являются доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию. Умеренная степень дифференцировки (G2), которая считалась противоречивой в классификации ВОЗ 1973 г., была удалена [22, 23] (рис. 1).

Как показали исследования, классификация ВОЗ 2004 г. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [24].

Обе классификации (1973 и 2004 гг.) подтвердили свою прогностическую ценность. Однако попытки продемонстрировать прогностическое преимущество одной из них привели к противоречивым результатам [22–25]. Большинство клинических исследований по Ta/T1 опухолям, опубликованных до настоящего времени, выполнялись с использованием классификации ВОЗ 1973 г., поэтому последующие рекомендации основываются на данной классификации. До тех пор пока прогностическая ценность классификации 2004 г. не будет подтверждена большим количеством проспективных исследований, можно пользоваться обеими классификациями.

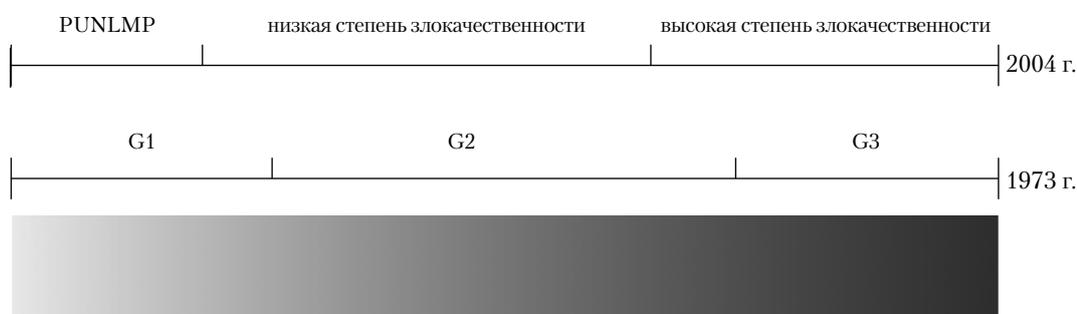


Рис. 1. Степени анаплазии опухолей в классификациях ВОЗ 1973 г. и 2004 г. Гистологический спектр переходно-клеточного рака [26]. Рисунок воспроизведен из публикации G.T. MacLennan, Z. Kirkali, L. Cheng. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol 2007 Apr;51(4):889–98. © Elsevier, 2007. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; PUNLMP – папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом

Карциномы, относящиеся по классификации 1973 г. к G1, по новой классификации вошли частично в категорию PUNLMP и частично – в категорию низкой степени злокачественности. Аналогично карциномы, относящиеся по классификации 1973 г. к G2, по новой классификации вошли частично в категорию низкой степени злокачественности и частично – в категорию высокой степени злокачественности. Все карциномы, относящиеся по классификации 1973 г. к G3, вошли в категорию высокой степени злокачественности.

4.3. Противоречия в определении опухолей, не прорастающих в мышечный слой (поверхностных опухолей)

Для постановки диагноза РМП без инвазии в мышечный слой необходимо провести исследование всего материала, полученного после трансуретальной резекции (ТУР).

Папиллярная опухоль, ограниченная слизистым слоем, в соответствии с TNM-классификацией градируется как Ta. Опухоли, которые прорастают собственную пластинку слизистой оболочки, градируются как T1. Опухоли Ta и T1 могут быть удалены с помощью ТУР, поэтому с лечебной целью они объединены в 1 группу – группу поверхностного РМП. Также в эту группу включены плоские опухоли высокой степени злокачественности, ограниченные слизистым слоем, классифицируемые как CIS. Однако методы молекулярной биологии и клинический опыт показывают более высокий злокачественный и инвазивный потенциал CIS и T1 опухолей. Поэтому термины «опухоль без инвазии в мышечный слой» и «поверхностный РМП» являются субоптимальным определением.

Недавно были предложены перспективные прогностические факторы, основанные на морфологическом исследовании удаленной ткани.

- У пациентов с опухолями T1 оценивается глубина инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки. Глубина инвазии оценивается относительно мышечной пластинки слизистой оболочки. Опухоли T1 подразделяются на T1a (опухоль проросла в собственную пластинку слизистой

оболочки, но не затронула мышечную пластинку слизистой оболочки) и T1b (опухоль проросла в мышечную пластинку слизистой оболочки или ниже). Прогностическая ценность подразделения T1 была доказана несколькими ретроспективными когортными исследованиями [27–29] (уровень доказательности 3).

- Поражение кровеносных и лимфатических сосудов при опухолях T1 признано неблагоприятным прогностическим фактором [29, 30] (уровень доказательности 3).
- Наличие микропапиллярного вида уротелиальной карциномы представляет собой крайне неблагоприятный прогностический фактор [31] (уровень доказательности 3).

4.4. Сравнение различных систем стадирования

Несмотря на четко определенные диагностические критерии уротелиальной карциномы, существует значительное расхождение между морфологами в определении CIS, где согласие достигается всего в 70–78 % случаев [32, 33]. Также существует расхождение в разделении опухолей между стадиями T1 и Ta и классификации опухолей, причем совпадение диагноза отмечается в 50–60 % случаев [24, 32–36]. При использовании классификации ВОЗ 2004 г. наблюдается меньше расхождений по сравнению с классификацией 1973 г. [23, 24]. Тем не менее, рекомендуется проводить исследование микроскопического препарата, особенно при опухолях T1, CIS и опухолях высокой степени злокачественности.

4.5. Особенности и клиническая классификация CIS

Карцинома *in situ* является плоской неинвазивной уротелиальной карциномой высокой степени злокачественности. Термин CIS может наводить на мысль, что она является предраковым состоянием. Хотя CIS и может перерасти в инвазивный РМП, по своим гистологическим и цитологическим характеристикам она сама является злокачественным образованием. Макроскопически CIS может быть не замечена на цистоскопии или принята за очаг воспаления при непроведении биопсии. Часто она имеет мультифокальный рост и может развиваться в верхних отделах мочевыводящих путей, простатической части уретры или протоков [37]. Карцинома *in situ* подразделяется на 3 клинических вида [38]:

- первичная: локализованная CIS без предшествующих или сопутствующих экзофитных опухолей;
- вторичная: CIS обнаружена во время последующего наблюдения пациента с предшествующей опухолью;
- сопутствующая: CIS при наличии экзофитной опухоли.

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Симптомы

Наиболее частым симптомом при опухолях мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой является гематурия. Опухоли TaT1 не вызывают болевой синдром и редко приводят к симптомам со стороны нижних отделов мочевыводящих путей. У пациентов, которые отмечают данные жалобы, может быть заподозрена CIS.

5.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование не позволяет выявить опухоли мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой.

5.3. Методы визуализации

5.3.1. Внутривенная урография и компьютерная томография

Внутривенная урография (ВВУ) используется для выявления дефектов наполнения в чашечках, лоханках и мочеточниках, гидронефроза, который может быть признаком наличия опухоли мочеточника. Крупные опухоли могут быть обнаружены в виде дефекта наполнения мочевого пузыря. Необходимость рутинного выполнения ВВУ при уже выявленной опухоли мочевого пузыря оспаривается по причине недостаточного количества значимых находок при применении данного метода [39–41] (уровень доказательности 3). Встречаемость опухолей верхних мочевыводящих путей низкая (1,8 %), но повышается до 7,5 % при опухолях, локализованных в зоне треугольника [40]. В процессе наблюдения повышается риск рецидива в верхних отделах мочевыводящих путей при множественных опухолях и опухолях с высоким риском рецидивирования [42].

Во многих клиниках компьютерная томография (КТ) с урографией используется как альтернатива традиционной ВВУ [43]. КТ-урография, особенно при инвазивных опухолях мочевого пузыря и опухолях верхних отделов, дает больше информации, чем ВВУ (например, о состоянии ЛУ и близлежащих органов) (уровень доказательности 4). Однако недостатком КТ-урографии является более высокая лучевая нагрузка по сравнению с ВВУ.

5.3.2. Ультрасонография

Наиболее часто в качестве первичного метода оценки состояния мочевыводящих путей используется ультрасонография (УС). Это связано не только с отсутствием необходимости использования контрастных веществ, но и по причине того, что чувствительные датчики улучшают визуализацию верхних отделов мочевыводящих путей и мочевого пузыря.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование позволяет дать описание паренхимы почек, выявить гидронефроз и увидеть новообразования в мочевом пузыре.

Оно может быть настолько же точным, как и ВВУ в диагностировании обструкции верхних мочевыводящих путей [39] (уровень доказательности 3). Таким образом, УС является важным методом обследования пациентов с гематурией для обнаружения обструкции, однако оно не позволяет исключить опухоли верхних отделов. Визуализирующие исследования (ВВУ, КТ-урография и УС) не позволяют диагностировать CIS.

5.4. Цитологическое исследование мочи

Исследование образцов мочи или промывных вод из мочевого пузыря на слущенные опухолевые клетки имеет высокую чувствительность при низкодифференцированных опухолях и низкую чувствительность при высокодифференцированных (уровень доказательности 2b). При CIS, из-за нарушения сцепления клеток эпителиальной выстилки, наблюдается большое количество слущенных клеток в моче, а также высокая степень анаплазии. Благодаря этому чувствительность цитологии при CIS превышает 90 %. Таким образом, этот метод удобен, когда у пациента имеется низкодифференцированная злокачественная опухоль или CIS. Однако при высокодифференцированном раке цитологическое исследование мочи часто показывает отрицательный результат.

Положительный результат цитологического исследования образцов мочи может говорить об опухоли уротелия из любого отдела мочевыводящих путей – от чашечек до проксимального отдела мочеиспускательного канала. Интерпретация цитологического исследования зависит от морфолога [44]. Качественной оценке могут препятствовать небольшое количество клеток, инфекция мочевыводящих путей, конкременты или внутрипузырные инстилляци. Однако в опытных руках чувствительность метода может превысить 90 % [45] (уровень доказательности 2b). Цитологическое исследование следует выполнять на свежем образце мочи при адекватной фиксации. Утренняя моча не подходит для цитологического исследования, так как часто выявляется цитоллиз.

5.5. Методы молекулярной диагностики мочи

В результате обширных лабораторных исследований были разработаны различные методы диагностики РМП, основанные на определении растворимых или клеточно-ассоциированных маркеров в моче [45–51].

За последнее время было опубликовано большое количество обзоров маркеров в моче [45–59]. Несколько из таких маркеров стали применяться в клинической практике, однако на данный момент ни один из них не был признан стандартным диагностическим методом в урологической практике или в рекомендациях. Наиболее перспективными являются следующие тесты: NMP22, UroVysion и ImmunoCyt [49, 50, 60–64].

По существующим тестам можно сделать следующие выводы. Тест ВТА имеет очень ограниченное значение из-за высокой частоты ложноположительных результатов и низкой чувствительности при высокодифференцированных опухолях [65, 66]. NMP22 также характеризуется высокой частотой ложноположительных результатов, но имеет более высокую чувствительность, чем цитологическое исследование мочи. Специфичность NMP22 может повыситься при тщательном отборе пациентов, а благодаря его высокой отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) этот тест потенциально может использоваться во время наблюдения, чтобы отсрочить проведение цистоскопии [60, 62, 67–69]. ImmunoCyt обладает самой высокой чувствительностью для обнаружения высокодифференцированных опухолей и менее подвержен влиянию других урологических заболеваний. Тем не менее, учитывая, что частота обнаружения высокодифференцированных опухолей у этого теста составляет 60 %, он все еще не представляется адекватной заменой цистоскопии [64, 70]. UroVysion играет незначительную роль при наблюдении высокодифференцированных опухолей. Однако его можно использовать вместо цитологического исследования при низкодифференцированных опухолях, если недостаточно опыта в проведении цитологических исследований мочи либо если результаты такого исследования не убедительны. Иногда ложноположительные результаты могут быть следствием того, что этот тест может обнаружить скрытое заболевание и таким образом позволяет выявить пациентов с более высоким риском развития рецидива. Этот тест можно также использовать для прогнозирования эффективности внутрипузырной терапии [63, 71, 72]. Среди всех методов, перечисленных в табл. 5, наиболее перспективным представляется микросателлитный анализ. Он позволяет спрогнозировать рецидив высокодифференцированной опухоли почти в 80 % случаев, однако он все еще обладает недостаточной чувствительностью [73–75].

Как предложила Международная группа по вопросам маркеров РМП, чувствительность диагностики можно повысить, одновременно используя несколько тестов [45].

Хочется надеяться, что эти тесты пройдут стадию исследований и найдут широкое применение в практике, тем не менее, необходимо оценить связанные с ними расходы, чтобы определить, представляют ли они недорогую и надежную альтернативу используемой в настоящее время цистоскопии [76].

Данные о том, насколько существующие маркеры в моче соответствуют некоторым из этих критериев, представлены в табл. 5 [52].

Таблица 5. Краткая информация о маркерах в моче

Маркеры	Общая чувствительность (%)	Общая специфичность (%)	Чувствительность для низкодифференцированных опухолей (%)	Диагностика в учреждении, наблюдающем пациента	Интерференция при введении вакцины БЦЖ и при других заболеваниях мочевого пузыря	Примечания
UroVysion®	30–72	63–95	66–70	Нет	Нет	Дорогой и трудоемкий
Микросателлитный анализ	58	73	90	Нет	Нет	Дорогой и трудоемкий
Микроматричный анализ экспрессии генов	80–90	62–65	80	Нет	Нет	Дорогой и трудоемкий
Immunocyt/uCyt+™	76–85	63–75	67–92	Нет	Да	Высокая чувствительность при высокодифференцированных опухолях, интерференция с вакциной БЦЖ
Белок ядерного матрикса 22	49–68	85–87,5	75–83	Да	Да	Низкая чувствительность, интерференция с доброкачественными образованиями
BTA stat	57–83	68–85	61,5	Да	Да	Низкая чувствительность, интерференция с доброкачественными образованиями и вакциной БЦЖ
BTA TRAK	53–91	28–83	77	Нет	Да	Низкая чувствительность, интерференция с доброкачественными образованиями и вакциной БЦЖ
Цитокератины	12–85	75–97	33–82	Нет	Да	Низкая чувствительность, интерференция с доброкачественными образованиями и вакциной БЦЖ
Сурвивин	53–90	88–100	50	Нет	Нет	Низкая чувствительность, дорогой и трудоемкий

5.6. Практическое применение цитологического исследования и молекулярной диагностики мочи

Для того чтобы маркер РМП считался эффективным, он должен соответствовать определенным критериям [45]:

- тест должен быть как можно более простым в исполнении (предпочтительно с возможностью проведения в учреждении, наблюдающем пациента, с легкодоступными результатами и не требующим длительного обучения);
- низкая стоимость;
- надежные и воспроизводимые результаты;
- высокая диагностическая точность (высокая чувствительность и специфичность);
- для индивидуальных пациентов и в клинических ситуациях тест должен обладать высокой положительной прогностической ценностью для того, чтобы избежать ненужных обследований вследствие ложноположительных результатов, а также высокой ОПЦ для того, чтобы избежать риска, что опухоль останется необнаруженной. Эти параметры могут быть различными для групп населения с разным уровнем заболеваемости РМП и не могут использоваться для общего сравнения методов;
- в клинической практике наиболее важным является достоверное обнаружение всех низкодифференцированных опухолей на стадии, когда они еще поддаются радикальному лечению.

Необходимо принимать во внимание следующие сферы применения цитологического исследования и молекулярной диагностики мочи:

- *Массовое обследование населения, попадающего в группу риска развития РМП.*
Сообщалось о применении тест-полоски на гематурию, NMP22 и UroVysion при массовом обследовании на РМП населения группы высокого риска [60, 61]. Тем не менее, сомнения насчет целесообразности и экономической эффективности означают, что массовое обследование пока не стало стандартной практикой.
- *Обследование пациентов с гематурией или другими симптомами, которые могут указывать на РМП.*
Считается общепринятым, что ни один из этих тестов не может служить альтернативой цистоскопии. Тем не менее, цитологическое исследование и молекулярная диагностика мочи могут применяться в дополнение к цистоскопии для обнаружения визуально не обнаруживаемых опухолей, в частности CIS. В таких ситуациях используемый метод должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью при низкодифференцированных опухолях. Данным критериям соответствует цитологическое исследование мочи. Большинство доступных в продаже маркеров даже несколько более чувствительны, чем цитологическое исследование; однако их недостатком является недостаточная специфичность.
- *Оптимизация наблюдения пациентов с РМП без инвазии в мышечный слой и уменьшение количества проводимых цистоскопий [48, 52, 62, 65].*
Чтобы уменьшить количество проводимых цистоскопий, маркер в моче должен позволять обнаружить рецидив до появления опухолей большого размера и множественных опухолей. Недостатком цитологического исследования мочи является низкая чувствительность при высокодифференцированных рецидивирующих опухолях. Некоторые маркеры в моче показывают лучшие результаты, но, тем не менее, не позволяют обнаружить половину высокодифференцированных опухолей, выявляемых при цистоскопии. Среди доступных в продаже тестов наиболее эффективным для обнаружения высокодифференцированных опухолей является иммуноцитологический метод. В настоящее время рецидив высокодифференцированных опухолей недостаточно изучен в крупных проспективных исследованиях. Поэтому в таких ситуациях маркеры в моче пока не могут служить безопасной альтернативой цистоскопии.

5.7. Цистоскопия

Диагностика РМП в первую очередь зависит от цистоскопического осмотра и гистологического исследования удаленной ткани. Диагноз CIS ставится на основе сочетания цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологического исследования большого количества биоптатов [77]. Цистоскопия первоначально выполняется амбулаторно, с использованием гибкого инструментария. Если опухоль мочевого пузыря выявилась при ранее выполненных методах визуализации, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам будет выполнена ТУР.

Необходимо тщательное описание находок. При этом следует указать место расположения, размер, число, внешний вид (папиллярная или солидная) опухолей и описать наличие изменений слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схемы мочевого пузыря.

5.8. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря TaT1

Целью ТУР опухолей мочевого пузыря TaT1 являются постановка правильного диагноза и удаление всех видимых образований.

План резекции зависит от размера очага. Небольшие опухоли (< 1 см) могут быть удалены единым блоком, где удаленный участок включает всю опухоль и часть подлежащей стенки мочевого пузыря. Некоторые эксперты полагают, что нет необходимости в выполнении глубокой резекции при небольших, предположительно высококодифференцированных опухолях, если у пациента уже были опухоли TaT1 в анамнезе. Крупные опухоли следует удалять фрагментами, которые включают экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с мышцей и границами удаляемой зоны. Каждый фрагмент следует направлять морфологу в отдельных контейнерах, давая ему возможность поставить правильный диагноз. Чтобы предотвратить разрушение ткани, следует по возможности избегать прижигания в процессе ТУР.

Полностью и правильно выполненная ТУР является основным фактором благоприятного прогноза для пациента [78]. Доказано, что отсутствие детрузора в препарате связано со значительно более высокой вероятностью остаточной опухоли и раннего рецидива [79] (уровень доказательности 2).

5.9. Биопсия мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала

Карциномы *in situ* могут быть представлены в виде бархатисто-подобных образований, красноватых зон, которые не отличимы от воспаления или могут быть совсем не видны. Они могут присутствовать в виде единичного новообразования без экзофитной опухоли или сопутствовать опухолям TaT1.

Когда видны аномальные зоны уротелия, рекомендуют брать биопсию холодными щипцами или резекционной петлей. Пациентам с положительными результатами цитологического исследования мочи и отсутствием видимой опухоли в мочевом пузыре следует выполнить биопсию неизменной слизистой оболочки, так называемую произвольную биопсию (R-биопсию). При R-биопсии рекомендуется проводить забор материала из мочепузырного треугольника, верхушки мочевого пузыря и из правой, левой, передней и задней стенок мочевого пузыря.

Пациентам с опухолями TaT1 проведение R-биопсии, как правило, не рекомендуется. Вероятность выявления CIS, особенно при высококодифференцированных опухолях, чрезвычайно мала (< 2 %) [80] (уровень доказательности 2a). Холодными щипцами биопсию неизменной слизистой оболочки следует выполнять в том случае, когда имеется положительное цитологическое заключение или при наличии экзофитной опухоли непапиллярного строения. Материал, полученный произвольной или направленной биопсией, необходимо отправлять на морфологическое исследование в разных контейнерах. При CIS снижается когерентность и адгезия эпителиальных клеток, а это часто приводит к неинформативной биопсии при ее проведении холодными щипцами или с использованием резекционной петли [81].

Сообщалось о вовлечении простатической части мочеиспускательного канала или протоков у мужчин с опухолями мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой. Хотя точный риск поражения протоков и простатического отдела мочеиспускательного канала не известен, считается, что он более высокий, если опухоль локализуется в зоне треугольника или шейки мочевого пузыря, при наличии CIS и при множественных опухолях [82, 83] (уровень доказательности 3). В таких случаях, а также при положительных результатах цитологического исследования, без признаков наличия опухоли мочевого пузыря или при изменениях простатического отдела мочеиспускательного канала рекомендуется выполнение биопсии простатической части мочеиспускательного канала. Биопсия проводится в измененных зонах и в преколиккулярной зоне (в положении между «5 и 7 часами») с использованием резекционной петли.

5.10. Фотодинамическое исследование (флюоресцентная цистоскопия)

Цистоскопию и ТУР в стандартной модификации выполняют с использованием белого света. Однако при использовании белого света можно пропустить очаги, которые присутствуют, но не видны.

Фотодинамическое исследование (ФДИ) выполняется с использованием фиолетового света после внутривезикулярного введения 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) или гексаминолевулоната (HAL). Подтверждено, что флюоресцент-опосредованная биопсия и резекция более чувствительны к выявлению злокачественных опухолей, особенно CIS, чем стандартные процедуры [84–86] (уровень доказательности 2a). Как показал совокупный анализ проспективных исследований, ФДИ позволило выявить на 20 % больше случаев всех видов опухолей и на 23 % - CIS [87]. Тем не менее, из-за воспаления, недавно выполненной ТУР, а также в течение первых 3 мес после введения вакцины БЦЖ результаты могут быть ложноположительными [88].

В некоторых небольших рандомизированных клинических исследованиях было показано преимущество флюоресцент-направленной ТУР с ALA для безрецидивной выживаемости [89–91]. Совокупный анализ 3 исследований показал, что в группе пациентов, которым выполнялась флюоресцент-направленная ТУР, безрецидивная выживаемость была выше на 15,8–27 % через 12 мес и на 12–15 % – через 24 мес по сравнению с пациентами, которым проводилась только цистоскопия с использованием белого света [87] (уровень доказательности 2). Тем не менее, крупное шведское исследование не обнаружило преимуществ стандартного применения флюоресцент-направленной ТУР у пациентов с РМП без инвазии в мышечный слой [92]. По результатам недавнего крупного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, в котором сравнивались флюоресцент-направленная

ТУР с НАЛ и традиционная ТУР, в группе применения НАЛ абсолютное снижение частоты рецидивов через 9 мес составило всего 9 % [93] (уровень доказательности 1b).

Ценность флюоресцентной цистоскопии для улучшения показателей в отношении уровня прогрессирования и выживаемости остается недоказанной.

ФДИ наиболее эффективно для обнаружения CIS и, следовательно, должно назначаться только пациентам с подозрением на опухоль высокой степени злокачественности, например: для контроля биопсии у пациентов с положительными результатами цитологического исследования или с опухолью высокой степени злокачественности в анамнезе. Учитывая противоречивость данных о частоте рецидивов, рабочая группа рекомендует более ограниченное применение ФДИ, чем авторы недавно опубликованного обзора [94].

Также следует считаться и с дополнительной стоимостью оборудования и инстилляций для ФДИ.

5.11. Повторная резекция

Отмечается значительный риск наличия остаточной опухоли после ТУР очагов TaT1 [78, 95] (уровень доказательности 2a). После резекции опухолей T1 остаточная опухоль определялась у 33–53 % больных [95–100].

Более того, стадия опухоли часто недооценивается при первоначальной резекции. Вероятность того, что низкодифференцированная опухоль T1 была недооценена и при повторной резекции будет обнаружен рак с инвазией в мышечный слой, составляет от 4 до 25 %. В некоторых исследованиях, изучавших эффективность цистэктомии, этот показатель возрос до 50 %; хотя в них были включены только отобранные пациенты [96, 101, 102] (уровень доказательности 2a). Так как лечение опухолей TaT1 и T2 кардинально отличается, правильное стадирование очень важно.

Повторную ТУР следует выполнять, когда первичная резекция была неполной, например при множественных и/или больших опухолях, или когда морфолог сообщил, что материал не содержит мышечной ткани (опухоль TaG1 исключается). Кроме того, повторную ТУР следует проводить при низкодифференцированной опухоли без инвазии в мышечную оболочку или при опухоли T1, которую выявили при первоначальной ТУР [103].

Показано, что выполнение повторной ТУР может увеличивать безрецидивную выживаемость [98, 99, 104] (уровень доказательности 2a). Не достигнут консенсус по стратегии и времени выполнения повторной ТУР. Большинство авторов рекомендуют выполнять операцию повторно в течение 2–6 нед после первоначальной ТУР. В процедуру следует включить резекцию места локализации первичной опухоли.

5.12. Морфологическое заключение

Морфологическое исследование материала, полученного при ТУР или биопсии, является неотъемлемым шагом на пути к постановке диагноза РМП. В гистологическом заключении следует указать дифференцировку опухоли (-ей) и глубину инвазии в стенку мочевого пузыря, а также дать информацию о том, присутствует ли в материале собственная пластинка слизистой оболочки и достаточное количество мышечной ткани [104].

Обязательным условием для получения достоверных результатов морфологического исследования является высокое качество удаленной ткани. Для правильного определения категории T необходимо достаточное количество мышечной ткани. Рекомендуется тесное сотрудничество урологов и морфологов.

5.13. Рекомендации по первичной оценке опухолей мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой

	СР
УС почек и мочевого пузыря можно назначать во время первичного обследования пациентов с гематурией	С
При постановке первичного диагноза РМП КТ-урографию или ВВУ следует проводить только в отдельных случаях (например, локализация опухоли в треугольнике)	В
Цистоскопию рекомендуется проводить всем пациентам с симптомами, указывающими на вероятность РМП. Цитология и другие неинвазивные исследования не могут служить альтернативой цистоскопии.	А
Заключение цистоскопии должно содержать описание всех макроскопических характеристик опухоли (локализация, размер, число и внешний вид) и изменений слизистой оболочки. Рекомендуется применение диаграммы мочевого пузыря	С
Для оценки вероятности опухоли высокой степени злокачественности перед ТУР рекомендуется выполнять цитологическое исследование мочи и исследование на мочевые маркеры	С
При небольшой папиллярной опухоли (< 1 см) рекомендуется выполнять ТУР одним блоком, включая часть подлежащей стенки мочевого пузыря	В

При опухоли диаметром > 1 см рекомендуется выполнять ТУР фрагментами, включая мышечную ткань	В
Биопсию рекомендуется проводить при измененном уротелии. При неизменном уротелии рекомендуется назначать биопсию (мочепузырного треугольника, верхушки мочевого пузыря и правой, левой, передней и задней стенок мочевого пузыря) только при положительном цитологическом заключении или при экзофитной опухоли непапиллярного строения	С
Биопсию простатической части мочеиспускательного канала рекомендуется проводить 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, следует сделать ее при повторной резекции. Биопсию выполняют из преколиккулярной зоны (в положении между «5 и 7 часами») с помощью резекционной петли	С
Если доступно оборудование, при подозрении на CIS (например, положительное цитологическое заключение, рецидив опухоли при наличии в анамнезе низкодифференцированного рака) следует выполнить флюоресцент-направленную (ФДИ) биопсию	В
Повторную ТУР следует выполнять в течение 2–6 нед после первичной операции при неполной резекции (при крупных и множественных опухолях, при отсутствии мышечной ткани в материале) или при экзофитной низкодифференцированной опухоли и/или опухоли T1	А
В гистологическом заключении следует указать степень дифференцировки, глубину инвазии опухоли и присутствует ли в материале собственная пластинка слизистой оболочки и достаточное количество мышечной ткани	А

6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

6.1. Опухоли TaT1

Типичный путь классифицирования больных с опухолями TaT1 – это разделение их на группы, основываясь на прогностических данных, полученных при многофакторном анализе. Используя подобный метод, предлагается разделить больных на группы низкого, промежуточного и высокого риска [105]. При работе с ними обычно не проводится 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 рецидива и прогрессирования болезни.

Группа по вопросам заболеваний мочеполовой системы Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) разработала систему баллов и таблицы риска отдельно для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования рецидивирования и прогрессирования у каждого конкретного больного [106]. Основой этих таблиц послужила база данных EORTC, включившая информацию по 2596 больным РМП TaT1, которые были рандомизированы в 7 исследованиях. Группа по вопросам заболеваний мочеполовой системы EORTC не включала больных, у которых присутствовала только CIS. Внутрипузырные введения препаратов получили 78 % пациентов, большинство – химиотерапию. Им не проводили повторную ТУР и продолжительную БЦЖ-терапию. Система баллов основывается на 6 наиболее значимых клинических и морфологических признаках:

- число опухолей;
- размер опухоли;
- частота предшествующего рецидива;
- T-критерий;
- наличие сопутствующей CIS;
- дифференцировка опухоли.

Табл. 6 иллюстрирует весовой коэффициент каждого признака, по которым подсчитывается общее количество баллов, соответствующее риску рецидива и прогрессирования. Табл. 7 показывает общее количество стратифицированных баллов, как представлено в оригинальной статье [106], по 4 категориям, отражающим различную вероятность развития рецидива и прогрессирования в сроки от 1 до 5 лет. Рабочая группа ЕАУ предлагает использовать 3-уровневую систему определения групп низкого, промежуточного и высокого риска развития рецидива и прогрессирования путем комбинирования 2 из 4 категорий, ассоциированных с развитием рецидива и прогрессирования, как показано в крайнем правом столбце табл. 7.

Таблица 6. Баллы по подсчету риска развития рецидива и прогрессирования

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		
Ta	0	0
T1	1	4
Сопутствующая CIS		
да	0	0
нет	1	6
Степень дифференцировки (ВОЗ 1973 г.)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общее число баллов	0–17	0–23

Таблица 7. Вероятность развития рецидива и прогрессирования в соответствии с общим числом баллов

Баллы для риска рецидива	Вероятность развития рецидива на 1-м году		Вероятность развития рецидива в течение 5 лет		Группа риска по развитию рецидива
	%	(95 %ДИ)	%	(95 %ДИ)	
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

Баллы для риска прогрессирования	Вероятность прогрессирования на 1-м году		Вероятность прогрессирования в течение 5 лет		Группа риска по прогрессированию
	%	(95 %ДИ)	%	(95 %ДИ)	
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

Примечание. Электронный калькулятор для табл. 6 и 7 доступен по ссылке <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Испанская группа по онкологической урологии (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico – CUETO) недавно представила балльную систему для пациентов, получавших БЦЖ-терапию, которая позволяет оценить краткосрочный и долгосрочный прогноз рецидивирования и прогрессирования. Эта система была разработана на основе анализа данных 1062 пациентов в исследованиях CUETO, в которых сравнивались различные схемы внутрипузырной БЦЖ-терапии. Пациентам было проведено 12 инстилляций в течение 5–6 мес. У этих пациентов не проводились немедленная послеоперационная инстилляционная и повторная ТУР. В основе балльной системы лежит оценка 7 прогностических факторов:

- пол пациента;
- возраст пациента;
- наличие рецидива;
- количество опухолей;
- категория T;
- сопутствующая CIS;
- степень злокачественности опухоли.

Риск рецидивирования, рассчитанный с помощью этих таблиц, ниже, чем при использовании таблиц EORTC. Вероятность прогрессирования ниже только среди пациентов группы высокого риска [107]. Более низкие показатели, полученные с помощью таблиц CUETO, могут объясняться применением более эффективных внутрипузырных инстилляций в отдельных исследованиях, на основе которых были разработаны эти таблицы. Прогностическая ценность балльной системы EORTC была подтверждена в независимой группе пациентов с длительным периодом последующего наблюдения [108].

6.2. CIS

Среди пациентов с CIS, не получавших лечение, примерно у 54 % развивается рак с инвазией в мышечный слой [109]. К сожалению, отсутствуют достоверные прогностические факторы, которые позволили бы предсказать течение заболевания и определить наиболее опасные случаи. В публикациях представлены результаты ретроспективных анализов небольших групп пациентов, которые содержат различные выводы. В некоторых исследованиях наблюдался более неблагоприятный прогноз при сопутствующей CIS и опухоли T1, чем при первичной CIS [110, 111] и при распространенной CIS [112] (уровень доказательности 3).

Во многих публикациях отмечается, что ответ на внутрипузырную БЦЖ-терапию и ХТ является важным прогностическим фактором последующего прогрессирования и летального исхода от РМП [113–116]. У пациентов с полным ответом рак с инвазией в мышечную ткань развивается примерно в 10–20 % случаев, тогда как у пациентов, не ответивших на лечение – в 66 % [113–115] (уровень доказательности 2).

7. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

7.1. Внутрипузырная химиотерапия

Хотя сама по себе ТУР может привести к полному удалению опухоли ТаТ1, последняя рецидивирует в большом количестве случаев и иногда может прогрессировать в мышечно-инвазивный рак. Высокая вероятность рецидива в первые 3 мес показывает, что ТУР является недостаточной и провоцирует рецидивы у значительного числа больных [78]. Поэтому необходимо рассматривать назначение адьювантной терапии всем пациентам. Абсолютному риску рецидивирования и прогрессирования не всегда соответствует определенный оптимальный метод лечения. Выбор метода лечения зависит от того, какая степень риска является приемлемой для конкретного пациента и уролога.

7.1.1. Однократное немедленное послеоперационное внутрипузырное введение химиопрепаратов

В метаанализе 7 рандомизированных исследований (1476 больных с медианой наблюдения 3,4 года) однократное немедленное введение химиопрепаратов после ТУР значительно снижает частоту рецидивов по сравнению с проведением только ТУР [117] (уровень доказательности 1а). В абсолютных величинах снижение составило 11,7 % (с 48,4 до 36,7 %), что равняется снижению соответствующего относительного риска на 24,2 %. У большинства пациентов (> 80 %), включенных в метаанализ, была единичная опухоль; но у оставшегося небольшого числа пациентов, у которых были множественные опухоли, наблюдалось даже более значительное снижение рецидивов. В 2 исследованиях, результаты которых были недавно опубликованы, подтверждена эффективность применения однократной инстилляции [118, 119]. В одном из этих исследований [119] преимущество отмечалось в основном при первичных и единичных опухолях и в таких случаях даже превысило 11,7 %. При применении балльной системы прогнозирования рецидивов EORTC преимущество отмечалось у пациентов с баллами 0–2 и отсутствовало при баллах ≥ 3 . Тем не менее, исследование было недостаточной мощности для анализа подгрупп. Во 2-м исследовании, несмотря на использование метода стратифицированной рандомизации, не был проведен отдельный анализ для первичных и рецидивных опухолей [118].

В настоящее время не получены проспективные данные, подтверждающие значительное уменьшение частоты рецидивов у пациентов с рецидивными опухолями при применении однократной инстилляции. Тем не менее, 1 анализ в подгруппах представил весомые доказательства в пользу того, что немедленная инстилляция может влиять на схему повторных инстилляций для пациентов с высоким и промежуточным риском рецидивирования [120] (уровень доказательности 2а). Пока не получены статистически значимые данные об эффективности немедленной инстилляции химиопрепарата при опухолях с высоким риском прогрессирования перед проведением внутрипузырной БЦЖ-терапии.

Таким образом, однократная немедленная инстилляция значительно снижает риск рецидивирования при опухолях мочевого пузыря ТаТ1. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований чтобы определить эффективность проведения немедленной химиотерапии перед БЦЖ-терапией или последующими инстилляциями химиопрепарата в группах высокого и промежуточного риска.

Эффект ранней инстилляцией может быть объяснен разрушением циркулирующих опухолевых клеток непосредственно после ТУР или аблативным эффектом (химиорезекция) в отношении резидуальных опухолевых клеток в зоне резекции. Процедуры по предотвращению имплантации опухолевых клеток следует начинать в течение первых часов после их диссеминации. Уже через несколько часов клетки будут крепко прикреплены и покрыты внеклеточным матриксом [121–124]. Во всех исследованиях, изучавших эффективность однократной инстилляцией, введения проводили в течение 24 ч. Анализ в подгруппах, выполненный в одном исследовании, показал, что если введение не проводится в день выполнения ТУР, то отмечается двукратное увеличение относительного риска рецидива [120] (уровень доказательности 2a). Кроме того, в исследовании, в котором инстилляцией не проводилась строго в тот же день, не отмечалось никакого преимущества [125]. С целью максимального повышения эффективности немедленной инстилляцией, следует сделать все возможное, чтобы создать гибкие условия проведения инстилляций – когда это необходимо и на максимально раннем этапе, т. е. в послеоперационной палате или даже в операционной.

Нет ни одного препарата, который превосходил бы другие по эффективности. Митомидин С, эпирубицин и доксорубицин – все показали прекрасный эффект [117] (уровень доказательности 1a). Как показало одно исследование, назначение гемцитабина с промыванием мочевого пузыря в течение 24 ч физиологическим раствором оказалось не более эффективным, чем только промывание мочевого пузыря физиологическим раствором [126] (уровень доказательности 1b).

Рабочая группа рекомендует назначать немедленную инстилляцией при опухолях с низким риском прогрессирования (при единичных, первичных, папиллярных опухолях) в качестве единственной внутрипузырной терапии и при опухолях с промежуточным риском (в таких случаях однократная инстилляцией является первой процедурой в последующей внутрипузырной терапии). При опухолях с высоким риском прогрессирования (при солидных опухолях, положительном заключении цитологического исследования мочи) немедленная инстилляцией является возможным методом лечения, поскольку она может положительно влиять на частоту рецидивов благодаря предотвращению имплантации опухолевых клеток. Тем не менее, не вызывает сомнения то, что для этих пациентов крайне важным является последующее проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии (см. ниже).

Немедленной послеоперационной инстилляцией химиопрепарата следует избегать в случаях с очевидной или предполагаемой внутри- или экстраперитонеальной перфорацией, которая с наибольшей вероятностью развивается при расширенных ТУР, и при кровотечениях, требующих промывания мочевого пузыря. Сообщалось о серьезных осложнениях у больных при экстравазации препарата [127].

Среднему медперсоналу необходимо давать четкие инструкции по контролю над свободным оттоком по мочевому катетеру после окончания инстилляцией. Было доказано, что проведение инстилляцией возможно в большинстве случаев [128].

7.1.2. Дополнительные адъювантные внутрипузырные введения химиопрепаратов

Необходимость в дальнейшей адъювантной внутрипузырной терапии зависит от прогноза больного. У больных с низким риском рецидива (см. табл. 7) однократная немедленная инстилляцией снижает риск рецидива и считается стандартом лечения таких пациентов [117] (уровень доказательности 1a). Никакого дальнейшего лечения не требуется до момента развития последующего рецидива. Тем не менее, так как вероятность развития рецидива и прогрессирования остается существенной, для остальных пациентов проведение однократной немедленной инстилляцией является недостаточным.

Эффект немедленной инстилляцией химиопрепаратов наблюдается в течение первых 2 лет [129, 130] (уровень доказательности 1b). По данным 5 рандомизированных исследований [130] рассчитано, что снижение риска развития рецидива длится в течение приблизительно 500 дней.

Выбор между дальнейшей химиотерапией или иммунотерапией в большинстве своем зависит от вида риска, который необходимо снизить: риска развития рецидива или риска прогрессирования. Объединенный анализ данных EORTC и Medical Research Council при сравнении внутрипузырной химиотерапии и только ТУР показал, что химиотерапия предупреждает развитие рецидива, но не прогрессирование болезни [131] (уровень доказательности 1a). Эффективность внутрипузырной химиотерапии по снижению риска рецидива после первичной [132] или рецидивной опухоли [133] была подтверждена 2 другими метаанализами.

Остается спорным вопрос, как долго и как часто необходимо проводить внутрипузырные введения химиопрепаратов. Из систематических обзоров материалов рандомизированных клинических исследований, которые сравнивали различные схемы внутрипузырной ХТ, можно сделать только один вывод: продолжительность и интенсивность схемы остаются не определенными в связи с противоречивыми данными [134]. Тем не менее, полученные данные не показывают эффективность какого-либо метода лечения, применявшегося более 1 года.

7.1.3. Оптимизация внутрипузырной химиотерапии

Одно рандомизированное исследование продемонстрировало, что адаптивное pH мочи, уменьшение выделения мочи и буферизация внутрипузырного раствора для инстиляции снижают частоту рецидивов [135] (уровень доказательности 1b).

В другом рандомизированном исследовании опубликовано, что концентрация препарата послужила более значимым фактором, чем продолжительность лечения [136] (уровень доказательности 1b). Исходя из этих данных, которые нуждаются в подтверждении, по-видимому, целесообразно просить пациента не принимать жидкость до инстиляции и растворять препарат в буферном растворе до оптимального уровня pH .

7.2. Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ

7.2.1. Эффективность БЦЖ

Ряд метаанализов был посвящен вопросу, касающемуся эффективности применения вакцины БЦЖ при опухолях мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой. В 4 метаанализах подтверждено, что вакцина БЦЖ после ТУР превосходит одну ТУР или ТУР и ХТ в предупреждении развития рецидива при опухолях без инвазии в мышечный слой [137–140] (уровень доказательности 1a). После публикации этих метаанализов были представлены результаты 3 рандомизированных исследований, изучавших опухоли промежуточного и высокого риска. В этих исследованиях БЦЖ-терапия сравнивалась с комбинацией эпирубицина и интерферона [141], монотерапией митомицином С [142] и эпирубицином [143]. Во всех 3 исследованиях было подтверждено преимущество БЦЖ для предотвращения развития рецидива опухоли. При этом эффект был длительным [142, 143] и, кроме того, наблюдался в отдельном анализе пациентов с опухолями промежуточного риска [143].

В одном недавно опубликованном метаанализе [144] оценивались индивидуальные данные 2820 пациентов, включенных в 9 рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности митомицина С и БЦЖ. В исследованиях с продолжительной БЦЖ-терапией наблюдалось 32 % снижение риска рецидивирования в группе БЦЖ по сравнению с группой митомицина С ($p < 0,0001$), тогда как в исследованиях без продолжительной БЦЖ-терапии отмечалось 28 % повышение риска рецидивирования ($p = 0,006$) среди пациентов, получавших БЦЖ-терапию.

Два метаанализа продемонстрировали, что БЦЖ-терапия предупреждает или, по крайней мере, дает отсрочку прогрессирования опухоли [145, 146] (уровень доказательности 1a). Метаанализ, проведенный группой 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 и в 20 из 24 исследований – некоторые формы продолжительной БЦЖ-терапии. Только в 4 исследованиях применили 6-недельный индукционный курс. Прогрессирование развилось у 260 больных из 2658 (9,8 %), получавших вакцину БЦЖ, против 304 из 2205 (13,8 %) в контрольной группе (только ТУР, ТУР и внутрипузырная ХТ или ТУР и другая иммунотерапия) при медиане наблюдения 2,5 года и максимуме наблюдения в течение 15 лет. Эти данные показывают снижение шансов прогрессирования при продолжительной БЦЖ-терапии на 27 % ($p = 0,0001$). Уровень снижения шансов прогрессирования одинаков у больных с папиллярными опухолями TaT1 с или без CIS [146]. Недавнее рандомизированное исследование с длительным периодом наблюдения продемонстрировало, что у пациентов, получавших БЦЖ-терапию, развивалось значительно меньше отдаленных метастазов и отмечалась более высокая общая выживаемость и выживаемость, связанная с заболеванием, по сравнению с пациентами, получавшими лечение эпирубицином [143] (уровень доказательности 1b). Напротив, метаанализ данных индивидуальных пациентов не подтвердил статистически значимого различия в показателях прогрессирования, выживаемости и смертности от РМП между применением митомицина С и БЦЖ [144]. Таким образом, несмотря на противоречивые результаты, большинство данных свидетельствуют об эффективности БЦЖ (с применением продолжительной терапии) для снижения риска рецидивирования при опухолях высокого и промежуточного риска.

Два других метаанализа наводят на мысль, что возможный благоприятный эффект вакцины БЦЖ объясняется включением в исследование больных, ранее получавших внутрипузырную ХТ [147, 148]. Однако по результатам последнего метаанализа продолжительная БЦЖ-терапия оказалась более эффективной, чем митомицин С также у пациентов, ранее прошедших курс ХТ [144].

7.2.2. Оптимальная схема БЦЖ-терапии

Для достижения наилучшего эффекта БЦЖ-терапию необходимо проводить по поддерживающей схеме [140, 144–146] (уровень доказательности 1a). В метаанализе, проведенном группой EORTC, эффект лечения наблюдался только у пациентов, получавших именно поддерживающий режим БЦЖ-терапии. В 4 исследованиях, когда не применяли поддерживающие схемы, снижение риска прогрессирования не отмечалось. В 20 исследованиях, в которых применяли различные формы поддерживающей БЦЖ-терапии, отмечали снижение шансов прогрессирования на 37 % ($p = 0,00004$). Метаанализ не был способен определить, какой поддерживающий режим наиболее эффективен [146]. Основываясь на данных метаанализа, A. Böhle et al.

сделали вывод, что преимущество БЦЖ перед митомицином С в предупреждении развития рецидива и прогрессирования проявляется только при применении продолжительной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года [140, 145].

Хотя несколько модификаций схем уже испытано, индукционные введения вакцины БЦЖ классически проводятся в виде эмпирически разработанного 6-недельного индукционного режима, предложенного А. Моралесом в 1976 г. Тем не менее, используется много разнообразных поддерживающих режимов, начиная от 10 введений за 18 нед и заканчивая 27 введениями более чем за 3 года [150]. Необходимое число индукционных введений, частота и продолжительность поддерживающих инстилляций до конца не известны [151].

7.2.3. *Оптимальная доза вакцины БЦЖ*

С целью снижения токсичности БЦЖ-терапии некоторые авторы предложили использовать 1/3 и 1/4 дозы вакцины БЦЖ. При сравнении введения 1/3 дозы вакцины БЦЖ и полной дозы у 500 пациентов Испанская группа по онкологической урологии (СУЕТО) обнаружила отсутствие различий в эффективности. Однако было сделано предположение, что полная доза БЦЖ более эффективна при мультифокальном росте опухоли [152, 153] (уровень доказательности 1b). Хотя при редуцированной дозе меньшее число больных сообщили о токсических реакциях, частота тяжелых системных токсических реакций была одинакова в группах со стандартной и редуцированной дозой. Та же группа показала в проспективном рандомизированном исследовании, что 1/3 от стандартной дозы вакцины БЦЖ может быть минимально эффективной дозой при опухолях для пациентов с промежуточным риском. Дальнейшая редукция до 1/6 дозы привела к снижению эффективности по предотвращению развития рецидива без снижения токсичности [154].

7.2.4. *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 внутривезикулярной ХТ, у врачей еще остается сомнение: стоит ли назначать БЦЖ-терапию. Смерти, связанные с БЦЖ-сепсисом, и высокая частота БЦЖ-индуцированных циститов и аллергических реакций компрометируют применение вакцины БЦЖ [155]. Однако с увеличением опыта применения БЦЖ-терапии побочные эффекты уже менее выражены. Нежелательные побочные эффекты отмечаются менее чем у 5 % больных и практически во всех случаях могут быть эффективно купированы [155] (уровень доказательности 1b). Основная часть осложнений может развиваться после системной абсорбции препарата. Вот почему вакцину БЦЖ не следует назначать в течение первых 2 нед с момента выполнения ТУР, больным с макрогематурией, инфекцией мочевыводящих путей или после травматичной катетеризации. Также ее не следует назначать больным с ослабленным иммунитетом (при иммунодепрессии, ВИЧ) [156].

Лечение побочных эффектов БЦЖ-терапии назначается в зависимости от их вида и тяжести. Рекомендации для конкретных случаев даны Международной группой по вопросам заболеваний мочевого пузыря и СУЕТО [157, 158]. Перед назначением внутривезикулярной БЦЖ-терапии уролог должен быть осведомлен о методах лечения ее осложнений.

7.2.5. *Показания к БЦЖ-терапии*

Несмотря на то что применение вакцины БЦЖ является эффективным методом лечения, консенсусом определено, что в связи с риском токсичности не всем больным РМП без инвазии в мышечный слой следует назначать БЦЖ-терапию. В конечном счете выбор терапии будет зависеть от риска развития рецидива и прогрессирования у каждого конкретного больного (см. табл. 7). Использование вакцины БЦЖ не меняет естественного течения заболевания при опухолях с низким риском развития рецидива (см. табл. 7) и может стать избыточным в лечении данной категории больных. Пациентам с опухолями высокого риска развития рецидива, которым не выполнили цистэктомия, показана продолжительная БЦЖ-терапия в течение не менее 1 года. Для пациентов с высоким и промежуточным риском рецидивирования и с промежуточным риском прогрессирования применение БЦЖ с продолжительной терапией не менее 1 года более эффективно снижает риск рецидивирования, чем химиотерапия; однако последняя сопряжена с меньшими побочными эффектами. Таким образом, возможным методом лечения является как БЦЖ с продолжительной терапией, так и внутривезикулярная ХТ. При выборе метода лечения необходимо учитывать риск рецидивирования и прогрессирования для каждого конкретного пациента и соотношение терапевтического и побочных эффектов каждого метода.

7.3. **Особенности лечения CIS**

7.3.1. *Тактика лечения*

Если при РМП с инвазией в мышечный слой обнаруживается сопутствующая CIS, лечение назначается в соответствии с показаниями для лечения инвазивной опухоли. Наличие сопутствующей CIS при

опухолях TaT1 свидетельствует о повышенном риске рецидивирования и прогрессирования опухолей TaT1 [106, 107], поэтому обязательно проведение последующего лечения. Тактика лечения, как правило, основывается на критериях, представленных в разделах 7.1, 7.2, 7.4 и в главе 8.

Для лечения карциномы *in situ* недостаточно проведения эндоскопической процедуры. Если диагноз CIS подтвержден гистологическим заключением, необходимо назначить последующее лечение: внутрипузырные инстилляции БЦЖ или радикальная цистэктомия (уровень доказательности 2). Существуют разногласия насчет того, какой метод является предпочтительным: консервативное лечение (внутрипузырные инстилляции БЦЖ) или инвазивное лечение (цистэктомия), особенно при наличии сопутствующих папиллярных опухолей высокой степени злокачественности. Для сравнения эффективности внутрипузырных инстилляций и ранней цистэктомии в качестве немедленного первичного лечения необходимо проведение рандомизированных исследований. Лечение CIS с помощью ранней цистэктомии дает высокие показатели выживаемости, связанной с РМП; однако при этом частота избыточного лечения достигает 40–50 % [3].

7.3.2. Когортные исследования

По результатам ретроспективного исследования пациентов с CIS, в группе внутрипузырной ХТ уровень объективного ответа составил 48 %, а в группе БЦЖ-терапии – 72–93 % [109–112, 159] (уровень доказательности 2). Почти у 50 % пациентов с полным ответом в дальнейшем может развиваться рецидив с риском инвазии и/или экстравезикальный рецидив [112, 150, 159, 160].

7.3.3. Проспективные рандомизированные исследования

К сожалению, на настоящий момент проведено очень мало рандомизированных исследований, включающих пациентов только с CIS. Большинство исследований включали пациентов с одним из двух видов опухолей: папиллярной опухолью или CIS, вследствие чего в них принимало участие лишь небольшое количество пациентов с CIS. Таким образом, не было достаточной мощности для установления различий в результатах лечения, а выводы являются недостаточно достоверными [3].

Метаанализ клинических исследований, в котором сравнивалась эффективность внутрипузырной БЦЖ-терапии и внутрипузырной химиотерапии (митомидин С, эпирубицин или адриамицин) у пациентов с CIS, показал, что после БЦЖ-терапии уровень ответа был значительно выше, а вероятность неэффективности лечения была ниже на 59 % (отношение шансов (ОШ) = 0,41; $p = 0,0001$). В исследованиях, в которых сравнивались БЦЖ и митомидин С, долгосрочное преимущество применения БЦЖ было ниже; однако БЦЖ было эффективнее, чем митомидин С, в исследованиях с продолжительной БЦЖ-терапией (ОШ = 0,57; $p = 0,04$) [161].

Как показал метаанализ прогрессирования опухолей, проведенный группой EORTC, в подгруппе из 403 пациентов с CIS при применении БЦЖ риск прогрессирования был на 35 % ниже, чем при внутрипузырной ХТ или другой иммунотерапии (ОШ = 0,65; 95 % ДИ = 0,36–1,16; $p = 0,10$) [146] (уровень доказательности 1b). Ни в одном исследовании не было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии БЦЖ и митомидином С по сравнению с монотерапией БЦЖ [162] (уровень доказательности 1).

Таким образом, по сравнению с химиотерапией, применение БЦЖ для лечения пациентов с CIS увеличивает уровень ответа, общий процент пациентов, у которых не развивается рецидив, а также снижает риск прогрессирования опухоли (уровень доказательности 1a).

7.3.4. Лечение экстравезикальной CIS

Для пациентов с CIS существует риск экстравезикального прорастания опухоли: в верхние отделы мочевыводящих путей и в простатическую часть мочеиспускательного канала. По результатам исследования Solsona et al., у 87 из 138 (63 %) пациентов с CIS отмечалось экстравезикальное поражение во время постановки первичного диагноза или во время последующего наблюдения [163]. У пациентов с экстравезикальным поражением отмечались более низкие показатели выживаемости, чем у пациентов с CIS, локализованной в мочевом пузыре [163] (уровень доказательности 3).

В предстательной железе CIS может присутствовать только в эпителиальной выстилке простатической части мочеиспускательного канала или в простатической части протоков [3]. Такие случаи следует отличать от инвазии опухоли в строму предстательной железы, которая относится к стадии T4a и при которой обязательно показана немедленная цистопростатэктомия. Пациентам с CIS в эпителиальной выстилке простатической части мочеиспускательного канала можно назначать внутрипузырные инстилляции БЦЖ. ТУР предстательной железы может улучшить контакт БЦЖ с простатической частью мочеиспускательного канала [3, 164, 165] (уровень доказательности 3). Для пациентов с поражением простатической части протоков имеющихся данных недостаточно для определения четких рекомендаций по лечению. Поскольку отсутствуют достоверные результаты об эффективности консервативного лечения, для таких пациентов следует рассмотреть возможность радикального хирургического лечения [165] (уровень доказательности 3).

Лечение CIS с поражением верхних отделов мочевыводящих путей рассматривается в рекомендациях, посвященных верхним отделам мочевыводящих путей.

7.4. Лечение после неэффективной внутрипузырной терапии

7.4.1. Неэффективность внутрипузырной химиотерапии

Пациенты с рецидивами уротелиальной карциномы мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой после внутрипузырной химиотерапии могут выиграть от введения вакцины БЦЖ [147] (уровень доказательности 1a).

7.4.2. Неэффективность БЦЖ-терапии

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

- А. Всякий раз, когда в процессе наблюдения выявляется опухоль с инвазией в мышечный слой.
- Б. Если низкодифференцированная опухоль без инвазии в мышечный слой присутствует как на 3-м, так и на 6-м месяце терапии [166]. У пациентов с определяемой через 3 мес опухолью дополнительный курс БЦЖ-терапии приводит к полному эффекту более чем в 50 % случаев у больных как с папиллярными опухолями, так и с CIS [37, 166], однако при этом повышается риск прогрессирования [167, 168].
- В. Любое ухудшение состояния на фоне БЦЖ-терапии, несмотря на первичный ответ, например увеличение частоты рецидивов, критерия Т или степени злокачественности опухоли, появление CIS (уровень доказательности 3).

Смена БЦЖ-терапии на внутрипузырную ХТ, аппаратно-ассистированные введения химиопрепаратов или дополнительную иммунотерапию интерфероном альфа-2b может привести к положительному результату у определенных больных с опухолями без инвазии в мышечный слой, для которых БЦЖ-терапия оказалась неэффективной [169–178]. Однако такой опыт ограничен, и данную стратегию следует рассматривать как экспериментальную. Так как у таких больных высокий риск развития опухоли с инвазией в мышечный слой [166–178] (уровень доказательности 3), при неэффективности БЦЖ настоятельно рекомендуется выполнение немедленной цистэктомии для пациентов без соответствующих противопоказаний.

Пациентам, у которых развился рецидив более чем через 1 год после завершения БЦЖ-терапии, можно назначать лечение в соответствии с классификацией риска (см. табл. 6, 7 и 8) [169].

7.5. Рекомендации по адъювантной терапии при опухолях TaT1 и по лечению CIS

	СР
Выбор внутрипузырной терапии следует основывать на группе риска, как показано в табл. 7	А
У пациентов с опухолями TaT1 с низким риском развития рецидива и прогрессирования в качестве полноценной адъювантной терапии рекомендуется выполнение однократного немедленного введения химиопрепаратов	А
У больных с опухолями TaT1 с промежуточным и высоким риском развития рецидива и прогрессирования после однократного немедленного введения химиопрепаратов следует продолжить лечение введением вакцины БЦЖ в течение не менее 1 года или последующими инстилляциями химиопрепаратов	А
Если проводится ХТ, рекомендуется использовать препараты с оптимальным рН и поддерживать их концентрацию во время инстилляции путем уменьшения приема жидкости. Оптимальный режим и длительность ХТ остаются неясными, но ее следует проводить в течение не более 12 мес	В
Пациентам с опухолями TaT1 с высоким риском прогрессирования показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года	А
Пациентам с CIS, локализованной в мочевом пузыре, показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года	А
Пациентам с CIS в эпителиальной выстилке простатической части мочеиспускательного канала можно назначать ТУР предстательной железы с последующими внутрипузырными инстилляциями БЦЖ	С
Немедленная радикальная цистэктомия может быть предложена больным с высоким риском прогрессирования опухоли	С
При неэффективности БЦЖ-терапии пациентам показана цистэктомия	В

Таблица 8. Рекомендации по лечению опухолей TaT1 с учетом стратификации риска

Степень риска	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Рецидивирование	Однократная немедленная инстиляция химиопрепарата	Однократная немедленная инстиляция химиопрепарата с последующими инстиляциями БЦЖ (не менее 1 года) либо химиопрепарата (окончательное решение принимается с учетом риска прогрессирования опухоли)	Однократная немедленная инстиляция химиопрепарата с последующими инстиляциями БЦЖ (не менее 1 года) либо химиопрепарата (окончательное решение принимается с учетом риска прогрессирования опухоли)
Прогрессирование	Однократная немедленная инстиляция химиопрепарата (с возможностью последующих инстиляций химиопрепарата, если при этом у пациента промежуточный риск рецидивирования)	Однократная немедленная инстиляция химиопрепарата с последующей БЦЖ-терапией (не менее 1 года) либо последующими инстиляциями химиопрепарата	Внутрипузырная БЦЖ-терапия в течение не менее 1 года или немедленная цистэктомия

8. ЦИСТЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

Некоторые эксперты считают обоснованным предлагать выполнение немедленной цистэктомии тем больным РМП без инвазии в мышечный слой, у которых отмечен высокий риск прогрессирования. В соответствии с таблицами риска EORTC (см. табл. 6, 7) к таким случаям относятся:

- множественные рецидивные низкодифференцированные опухоли;
- низкодифференцированные опухоли T1;
- низкодифференцированные опухоли с сопутствующей CIS.

Для таких пациентов рекомендуется рассмотреть оба возможных метода лечения: немедленную цистэктомию и консервативное лечение с помощью инстиляций БЦЖ. Следует проинформировать пациентов о преимуществах и рисках, связанных с обоими методами.

Рекомендуют выполнять цистэктомию больным РМП без инвазии в мышечный слой при неэффективности БЦЖ-терапии, как описывалось ранее. Задержка в выполнении цистэктомии у таких больных может лежать в основе ухудшения выживаемости, связанной с заболеванием [179]. У пациентов, которым была выполнена цистэктомия по поводу опухоли без инвазии в мышечный слой, 5-летняя безрецидивная выживаемость превышает 80 % [180–185].

9. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ОПУХОЛЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

По причине риска развития рецидива и прогрессирования пациенты с опухолями мочевого пузыря TaT1 нуждаются в наблюдении; однако частота и длительность цистоскопии и сканирования зависят от индивидуальной степени риска. Используя таблицы риска (см. табл. 6, 7), можно предсказать краткосрочный и долгосрочный риск как развития рецидива, так и прогрессирования у каждого конкретного больного и соответственно адаптировать схему наблюдения [106].

При планировании схемы наблюдения следует учитывать следующие факторы:

- А. Так как задержка с диагностированием и лечением может угрожать жизни больного, быстрое выявление мышечной инвазии и рецидива низкодифференцированной опухоли без инвазии мышечной стенки является решающим.
- Б. Рецидив опухоли в группе низкого риска почти всегда невысокой стадии и высокой степени дифференцировки. Рецидивы небольших неинвазивных (Ta) папиллярных опухолей не представляют непосредственной угрозы для больного, и их раннее выявление не влияет на успех терапии [186–193] (уровень доказательности 2b). Для таких пациентов безопасным методом, уменьшающим бремя лечения, может быть коагуляция небольших папиллярных рецидивов в амбулаторном режиме.

- В. Результат первой за 3 мес после ТУР цистоскопии является очень важным прогностическим фактором развития рецидива и прогрессирования болезни [106, 168, 196, 197] (уровень доказательности 1а). Первую цистоскопию следует выполнять через 3 мес после ТУР всем больным с опухолью мочевого пузыря ТаТ1.
- Г. У пациентов с множественными опухолями и опухолями высокого риска отмечается повышенный риск рецидивирования в верхних отделах мочевыводящих путей [42] (уровень доказательности 3).

Из-за отсутствия неинвазивного метода, способного заменить эндоскопию, для последующего наблюдения используют регулярные цистоскопии (см. раздел 5.5). Проведено недостаточно рандомизированных исследований, изучающих возможность безопасного уменьшения количества цистоскопий в периоде наблюдения, поэтому следующие рекомендации основываются только на ретроспективном опыте.

9.1. Рекомендации по наблюдению за пациентами после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой

	СР
Пациентам с опухолями ТаТ1 низкого риска развития рецидива и прогрессирования следует проводить цистоскопию через 3 мес. Если результаты отрицательные, рекомендуется выполнять следующую цистоскопию через 9 мес и в дальнейшем 1 раз в год на протяжении 5 лет	С
Пациентам с опухолями ТаТ1 высокого риска прогрессирования и пациентам с CIS следует выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 мес наблюдения. Если результаты отрицательные, последующие цистоскопии и цитологические исследования следует повторять каждые 3 мес в течение 2 лет, в последующем каждые 6 мес до 5-го года наблюдения и в дальнейшем 1 раз в год. Рекомендуется проводить сканирование верхних отделов мочевых путей 1 раз в год	С
Пациентам с опухолями ТаТ1 с промежуточным риском прогрессирования (около 1/3 всех пациентов) следует применять схему наблюдения, адаптированную в соответствии с собственными и субъективными факторами	С
Для наблюдения за пациентами с положительными результатами цитологического исследования и без видимой опухоли в мочевом пузыре рекомендуется проводить биопсию наугад или биопсию с ФДИ (при наличии оборудования) и обследование других органов мочевой системы (КТ-урографию, биопсию простатической части мочеиспускательного канала)	В

10. ЛИТЕРАТУРА

- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G et al. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002 Feb;41(2):105–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074395>
- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM et al. European Association of Urology. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol 2004 Aug;46(2):147–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
- Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W et al. For the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma *in situ*. Eur Urol 2005 Sep;48(3):363–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994003>
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2008 Aug;54(2):303–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>
- Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. [access date February 2011]
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Atkins D, Best D, Briss PA et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004 Jun 19;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924–6.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 10;336(7652):1049–51.
<http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.long>
 9. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
 10. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. *Globocan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0*. Lyon: IARCC Press, 2004.
 11. Ferlay J, Randi G, Bosetti C et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 2008 Jan;101(1):11–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971176>
 12. McCahy PJ, Harris CA, Neal E. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):91–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043504>
 13. Zeegers MPA, Swaen GMH, Kant I et al. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population-based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2001 Sep;58(9):590–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511746>
 14. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008 May;65(5):347–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17951336>
 15. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000 Aug;89(3):630–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931463>
 16. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M et al. Tobacco smoke and bladder cancer-in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006 Nov;119(10):2412–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894557>
 17. Puente D, Harge P, Greiser E et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Contr* 2006 Feb;17(1):71–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411055>
 18. Aveyard P, Adab P, Cheng KK et al. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 2002 Aug;90(3):228–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133057>
 19. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn*. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262–265.
<http://www.uicc.org/tnm/>
 20. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR et al. 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 Dec;22(12):1435–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170>
 21. Sauter G, Algaba F, Amin M et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. *WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29–34.
 22. Pan CC, Chang YH, Chen KK et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395527>
 23. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM et al. Prediction of Progression of Non Muscle-Invasive Bladder Cancer by WHO 1973 and 2004 Grading and by FGFR3 Mutation Status: A Prospective Study. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):835–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166262>
 24. May M, Brookman-Amis S, Roigas J et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010 May;57(5):850–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063>
 25. Otto W. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Internationalis*, in press). 2010 Aug.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707791>
 26. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889–98.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095142>
27. Orsola A, Trias I, Raventós CX et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG non-treated patients. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):231–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963635>
 28. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007 Oct;70(4):758–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991551>
 29. Faivre d'Arcier B, Celhay O, Safsaf A et al. T1 bladder carcinoma: prognostic value of the muscularis mucosae invasion (T1a/T1b). A multicenter study by the French Urological Association (CCAFU) *Prog Urol* 2010 Jun;20(6):440–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538209>
 30. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2625–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836779>
 31. Kamat AM. The Case for Early Cystectomy in the Treatment of Nonmuscle Invasive Micropapillary Bladder Carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571>
 32. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002 Sep;168(3):968–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187201>
 33. Witjes JA, Moonen PMJ, van der Heijden AG. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial. *Urology* 2006 Apr;67(4):751–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566990>
 34. Bol MG, Baak J, Buhr-Wildhagen S et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1291–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629345>
 35. Van der Meijden A, Sylvester R, Collette L et al. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment on stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer trials. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1533–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025698>
 36. Van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Kakiashvili DM et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):206–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002439>
 37. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90–107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399418>
 38. Lamm DL, Herr HW, Jakse G et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul–Oct 1998;4(4–5):130–8.
 39. Goessl C, Knispel HH, Millar K et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480–1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
 40. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
 41. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998 Jul;160(1):45–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628602>
 42. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1183–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992362>
 43. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006 Dec;16(12):2670–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953373>
 44. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E et al; Finn Bladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002 2002;41(3):284–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
 45. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international

- consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
46. Glas AS, Roos D, Deutekom M et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003 Jun;169(6):1975–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771702>
 47. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003 Jan;61(1):109–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559279>
 48. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):736–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
 49. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536–41.
 50. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):909–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162285>
 51. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010 Jul–Aug;28(4):441–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610281>
 52. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010 Jun;10(6):787–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553203>
 53. Zwarthoff EC. Detection of tumours of the urinary tract in voided urine. *Scand J Urol Nephrol* 2008 Sep;(218):147–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815929>
 54. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics – where do we stand? *Expert Rev Anticanc* 2008 Jul;8(7):1111–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588456>
 55. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008 Jan;18(1):1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090481>
 56. Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. *Cancer Sci* 2008 Apr;99(4):646–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18377416>
 57. Catto JWF. Old and new urinary markers: Which one is the PSA for bladder cancer? *Eur Urol Suppl* 2008;7:422–5.
 58. Agarwal PK, Black PC, Kamat AM. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol* 2008 Feb;26(1):39–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092171>
 59. Kausch I, Böhle A. Bladder cancer II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 2001 May;39(5):498–506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464029>
 60. Grossman HB, Messing E, Soloway M et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005 Feb;293(7):810–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713770>
 61. Lotan Y, Svatek RS, Malats N. Screening for bladder cancer: a perspective. *World J Urol* 2008 Feb;26(1):13–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18030473>
 62. Grossman HB, Soloway M, Messing E et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006 Jan;295(3):299–305.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418465>
 63. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: Meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008 Nov–Dec;26(6):645–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367109>
 64. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M et al. Systematic review of the clinical effectiveness and costeffectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010 Jan;14(4):1–331.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082749>
 65. Babjuk M, Soukup V, Pesl M et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTapT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008 Apr;71(4):718–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400>
 66. Raitanen MP. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from Finn Bladder studies. *World J Urol* 2008 Feb;26(1):45–50.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180926>
67. Lotan Y, Shariat SF, Grp NS. Impact of risk factors on the performance of the nuclear matrix protein 22 point-of-care test for bladder cancer detection. *BJU Int* 2008 Jun;101(11):1362–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284410>
68. Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. *J Urology* 2006 Sep;176(6):919–26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890655>
69. Nguyen CT, Jones JS. Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance. *World J Urol* 2008 Feb;26(1):51–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058108>
70. Schmitz-Drager BJ, Beiche B, Tirsar LA et al. Immunocytology in the assessment of patients with asymptomatic microhaematuria. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1582–8; discussion 8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17107748>
71. Schlomer BJ, Ho R, Sagalowsky A et al. Prospective Validation of the Clinical Usefulness of Reflex Fluorescence In Situ Hybridization Assay in Patients With Atypical Cytology for the Detection of Urothelial Carcinoma of the Bladder. *J Urol* 2010 Jan;183(1):62–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913822>
72. Bergman J, Reznichak RC, Rajfer J. Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent in situ hybridization on bladder washings. *BJU Int* 2008 Jan;101(1):26–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850364>
73. Van der Aa MNM, Zwarthoff EC, Steyerberg EW et al. Microsatellite Analysis of Voided-Urine Samples for Surveillance of Low-Grade Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Feasibility and Clinical Utility in a Prospective Multicenter Study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial [CEFUB]). *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):659–67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501499>
74. De Bekker-Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC et al. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine: a cost-effective alternative? *BJU Int* 2009 Jul;104(1):41–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500328>
75. Rouprêt M, Hupertan V, Yates DR et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int* 2008 Jun;101(11):1448–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325051>
76. Hong YM, Loughlin KR. Economic Impact of Tumor Markers in Bladder Cancer Surveillance. *Urology* 2008 Jan;71(1):131–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242381>
77. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):8–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309>
78. Brausi M, Collette L, Kurth K et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
79. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010 May;57(5):843–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>
80. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M et al. Significance of bladder biopsies in TaT1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999 Apr;35(4):267–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345>
81. Levi AW, Potter SR, Schoenberg MP et al. Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. *J Urol* 2001 Aug;166(2):457–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458047>
82. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
83. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760–3.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
84. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N et al. Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan;171(1):135–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>
 85. Jichlinski P, Guillou L, Karlson SJ et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study. *J Urol* 2003 Jul;170(1):226–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796694>
 86. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief Ch, 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 Feb;69(2):260–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320660>
 87. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595–606.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004052>
 88. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette–Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):655–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819064>
 89. Daniltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2129–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280742>
 90. Babjuk M, Soukup V, Petrik R et al. 5-aminolaevulinic acid -induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005 Oct;96(6):798–802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153204>
 91. Denziger S, Burger M, Walter B et al. 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 Apr;69(4):675–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445650>
 92. Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):293–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913351>
 93. Stenzl A, Burger M, Fradet Y et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152>
 94. Witjes Ja, Redorta JP, Jacqmin D et al. Hexaminolevulinate-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 Apr;57(4):607–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116164>
 95. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
 96. 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 Mar;165(3):808–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
 97. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
 98. Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
 99. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
 100. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M et al. Results of second-look resection after primary resection of T1

- tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
101. Dalbagni G, Vora K, Kaag M et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765>
 102. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):300–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384>
 103. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):60–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740595>
 104. 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 Mar;45(3):257–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
 105. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>
 106. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. 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 Mar;49(3):466–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
 107. 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 Nov;182(5):2195–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>
 108. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Sep;58(3):433–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646825>
 109. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):499–508.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234>
 110. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette–Guérin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1):68–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316>
 111. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette–Guérin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992047>
 112. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette–Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380817>
 113. Solsona E, Iborra I, Dumont R et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685–89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
 114. Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 1995 Apr;45(4):581–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716838>
 115. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):564–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861485>
 116. Chade DC, Shariat SF, Godoy G et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol* 2010 Jul;184(1):74–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020546806>
 117. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. 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 Jun;171(6 Pt 1):2186–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
 118. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S et al. A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008 Jan;179(1):101–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997459>
 119. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer

- receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):773–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153001>
120. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P et al. Finn Bladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoinmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002 Aug;42(2):167–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589>
 121. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol* 1989 Dec;142(6):1589–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2511340>
 122. Pode D, Alon Y, Horowitz AT et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986 Aug;136(2):482–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525861>
 123. Günther JH, Jurczok A, Wulf T et al. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res* 1999 Jun;59(12):2834–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10383142>
 124. Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002 Jan;167(1):357–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743356>
 125. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):984–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248876>
 126. Böhle A, Leyh H, Frei C et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with nonmuscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebocontrolled phase III multicentre study. *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):495–503.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560257>
 127. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):336–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104>
 128. Engeler DS, Wyler S, Neyer M et al. Feasibility of early intravesical instillation chemotherapy after transurethral resection of the bladder: a prospective evaluation in a consecutive series of 210 cases. *Scan J Urol Nephrol* 2008;42(6):522–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609290>
 129. Solsona E, Iborra I, Ricos JV et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1120–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081851>
 130. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y et al. 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 Nov;86(9):1818–26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10547556>
 131. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH et al. 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 Dec;156(6):1934–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911360>
 132. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000 Jul;53(7):676–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941943>
 133. 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 Jan-Feb;21(1B):765–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841>
 134. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. 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 Apr;53(4):709–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317>
 135. Au JL, Baladament RA, Wientjes MG et al. 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 Apr;93(8):597–604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309436>
136. Kuroda M, Nijima T, Kotake T et al. 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer. The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004 May;45(5):600–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082202>
 137. Shelley MD, Kynaston H, Court J et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette–Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001 Aug;88(3):209–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>
 138. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A metaanalysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
 139. Shelley MD, Wilt TJ, Court J et al. 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 Mar;93(4):485–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>
 140. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette–Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>
 141. Duchek M, Johansson R, Jahnson S et al. Bacillus Calmette–Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>
 142. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette–Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised Finn Bladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):260–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154>
 143. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guérin, and bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate – and high-risk stage TaT1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>
 144. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
 145. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette–Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
 146. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette–Guérin 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 Nov;168(5):1964–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
 147. Huncharek, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 2003 Aug;26(4):402–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902895>
 148. 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–Guérin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004 Oct;27(5):522–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596924>
 149. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette–Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976 Aug;116(2):180–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>

150. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1124–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>
151. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):470–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>
152. Martínez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S et al; 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–Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002 May;89(7):671–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623>
153. Martínez-Pineiro JA, Martínez-Pineiro L, Solsona E et al; Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette–Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumours than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>
154. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E et al. CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette–Guérin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette–Guérin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1398–406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161>
155. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette–Guérin for Ta, T1 bladder tumours 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 Oct;44(4):429–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>
156. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette–Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3):596–600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436>
157. Witjes JA, Palou J, Soloway M et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008 Oct;7(10):667–74.
158. Rodríguez F, Palou J, Martínez R et al. Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations. *Arch Esp Urol* 2008 Jun;61(5):591–6. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709813>
159. Jakse G, Hall R, Bono A et al. and members of the EORTC GU Group. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001 Aug;40(2):144–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>
160. Gofrit ON, Pode D, Pizov G et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette–Guérin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009 May–Jun;27(3):258–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839>
161. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA et al. Bacillus Calmette–Guérin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005 Jul;174(1):86–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584>
162. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):637–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767365>
163. Solsona E, Iborra I, Ricos JV et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol* 1996 Mar;155(3):895–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583601>
164. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2 Suppl 2:8–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309>
165. Palou J, Baniel J, Klotz L et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):50–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>

166. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette–Guérin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003 May;169(5):1706–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
167. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 Mar–Apr;27(2):155–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>
168. Solsona E, Iborra I, Dumont R et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
169. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL et al. Impact of previous bacille Calmette–Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette–Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008 Feb;71(2):297–301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107>
170. Dalbagni G, Russo P, Bochner B et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette–Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006 Jun;24(18):2729–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913>
171. Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P et al. Intravesicle gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. *Urol Oncol* 2008 Nov–Dec;26(6):616–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367121>
172. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacilli Calmette–Guérin therapy. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1098–102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389012>
173. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette–Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000 Mar;163(3):761–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>
174. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette–Guérin. *J Urol* 2009 Oct;182(4):1313–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278>
175. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette–Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006 Jul–Aug;24(4):344–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818189>
176. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R et al. Gemcitabine versus bacille Calmette–Guérin after initial bacille Calmette–Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010 Apr;116(8):1893–900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706>
177. Yates DR, Rouprêt M. Failure of bacille Calmette–Guérin in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer unsuitable for radical cystectomy: an update of available treatment options. *BJU International* 2010 Jul;106(2):162–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201829>
178. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J* 2009 Dec;3(6 Suppl 4):199–205.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019985>
179. Raj GV, Herr H, Serio AM et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>
180. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
181. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the

- bladder: results of surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
182. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, El-Mekresh M et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 year later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
183. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
184. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
185. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006 Sep;68(3):538–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979748>
186. Oge O, Erdem E, Atsu N et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low grade pTa bladder tumour. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):271–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720851>
187. Holmäng S, Andius P, Hedelin H et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumours: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumour markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1124–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257652>
188. Fujii Y, Kawakami S, Koga F et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003 Oct;92(6):559–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511033>
189. Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F et al. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Dec;162(6):1946–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569544>
190. Zieger K, Wolf H, Olsen PR et al. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000 May;85(7):824–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792160>
191. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2106–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771728>
192. Soloway M, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):438–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853794>
193. Gofrit ON, Pode D, Lazar A et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):303–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413659>
194. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of Low Grade Papillary Bladder Tumors. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):2201–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698090>
195. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V et al. Conservative Management of Low Risk Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 2008 Jan;179(1):87–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997444>
196. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1634–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378>
197. 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 Apr;173(4):1008–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758711>

11. СОКРАЩЕНИЯ

Данный список не включает наиболее общепринятые сокращения

БЦЖ – бацилла Calmette–Guérin

ВВУ – внутривенная урография

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЕАУ – Европейская ассоциация урологов

КТ – компьютерная томография

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РМП – рак мочевого пузыря

СВЗ – стандартизированная по возрасту заболеваемость

СР – степень рекомендации

ТУР – трансуретральная резекция

УС – ультразвукография

ФДИ – фотодинамическое исследование

5-ALA (5-aminolaevulinic acid) – 5-аминолевулиновая кислота

CIS – карцинома *in situ*

CUETO – Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (Spanish Oncology Group)

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака

HAL (hexaminolaevulinic acid) – гексаминолевулиновая кислота

ISUP (International Society of Urological Pathology) – Международная ассоциация урологической патологии

PUNLMP (papillary urothelial neoplasms of low malignant potential) – папиллярная уротелиальная опухоль низкого злокачественного потенциала

TNM (tumour, node, metastasis) – опухоль, лимфатические узлы, отдаленные метастазы

UICC (Union for International Cancer Control) – Международный противораковый союз

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по раку мочевого пузыря TaT1 и CIS (без инвазии в мышечный слой) представили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (EAU). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.