

5. РЕЦИДИВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

5.1. Неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска

Частота рецидива и прогрессирования неинвазивного РМП сильно коррелирует с несколькими факторами, включенными в калькулятор риска EORTC. Согласно этому калькулятору, риск прогрессирования в течение 5 лет составляет от 6 до 45% при опухолях высокого риска. Однако в проспективных многоцентровых исследованиях частота прогрессирования была статистически ниже, чем считалось ранее, даже с учетом наличия сопутствующей карциномы *in situ*. Это, возможно, связано с выполнением повторной резекции до включения в исследование и включения в протокол поддерживающей терапии [1]. Например, в недавно опубликованном мета-анализе показано, что БЦЖ-терапия предотвращает риск рецидива опухоли [2, 3]. В двух других мета-анализах обнаружено, что БЦЖ-терапия снижает риск прогрессирования опухоли [4, 5], но при этом отсутствуют различия в общей или канцер-специфической выживаемости по сравнению с таковой у пациентов, получавших только внутрипузырную терапию [4–6].

Как отмечается в рекомендациях Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП, у отдельных пациентов есть основания для выполнения радикальной цистэктомии [7].

Недооценка стадии опухолей Ta–T1, в 35–62 % случаев отмеченная в большой серии выполненных цистэктомий, объясняется персистенцией или рецидивом опухолей из-за отсутствия второго или повторного ТУР и неoadъювантной терапии [8–10]. ТУР позволяет диагностировать от 24 до 49 % опухолей стадии T2, которые первоначально были определены как неинвазивные [11, 12]. Прогрессирование до ИРМП статистически значительно снижает канцер-специфическую выживаемость. В анализе 19 исследований, включавших 3088 пациентов, канцер-специфическая выживаемость у пациентов с прогрессированием РМП до инвазивного составила 35%, что статистически значительно ниже по сравнению с больными с первичным ИРМП. Это подчеркивает необходимость раннего радикального лечения, например радикальной цистэктомии при неэффективности внутрипузырной терапии [7, 13, 14].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП, целесообразно предлагать радикальную цистэктомию больным неинвазивным РМП с наивысшим риском прогрессирования [13]. Факторы риска включают:

- множественные и/или крупные (> 3 см) опухоли высокой степени злокачественности (G3);
- опухоли высокой степени злокачественности стадии T1 с сопутствующей карциномой *in situ*;
- рецидив РМП высокой степени злокачественности (G3) стадии T1;
- опухоли стадии T1G3 и карциному *in situ*;
- микропапиллярный тип уротелиального карциномы.

Низкий уровень прогрессирования болезни главным образом наблюдается у больных с небольшими (< 3 см) опухолями и без сопутствующей CIS. В 20% случаев зафиксировано прогрессирование болезни в течение 5 лет, и приблизительно у 90 % пациентов мочевого пузыря интактен в течение 10 лет наблюдения [11] (УД 2). Однако, по опубликованным недавно результатам проспективного многоцентрового исследования, уровень прогрессирования был значительно ниже, чем отмечалось ранее, даже с учетом наличия сопутствующей CIS. Эти результаты, вероятно, объясняются сочетанием двух факторов: выполнением повторной резекции до включения в исследование и проведением поддерживающего лечения в рамках исследования [12] (УД 1b).

Несмотря на то что число больных с первичными опухолями стадии Ta–T1 и показания к выполнению цистэктомии при таких опухолях не были определены в крупных исследованиях, 10-летняя безрецидивная выживаемость достигает приблизительно 80 % и, таким образом, не отличается от выживаемости больных, которым проводится ТУР и поддерживающая БЦЖ-терапии [7, 9, 15, 16] (УД 3).

Радикальная цистэктомия также строго рекомендуется пациентам с РМП, резистентным к БЦЖ-терапии согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП:

- выявление ИРМП при контрольной цистоскопии;
- выявление неинвазивного РМП высокой степени злокачественности через 3 и 6 мес;
- рецидив РМП высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии (больше рецидивов, переход стадии Ta в стадию T1, появления карциномы *in situ*).

У пациентов с рецидивом РМП, возникшим в течение 2 лет после проведения им первичного ТУР и БЦЖ-терапии, прогноз лучше, чем у больных с первично инвазивным раком, что свидетельству-

ет в пользу проведения цистэктомии при первом рецидиве даже в случае наличия поверхностной опухоли (УД 3; СР С) [14].

В настоящее время доступны несколько стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на иммуно-, химио-, терапию с помощью устройств и комбинированную терапию [17]. Тем не менее опыт применения таких подходов ограничен, и необходимо считать, что радикальная цистэктомия превосходит по онкологическим показателям все остальные методы [18–20].

5.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного РМА (табл. 5.1)

Таблица 5.1. Рекомендации по лечению рецидива

Рекомендации	СР
При РМП стадии Т1 высокого риска прогрессирования (высокая степень злокачественности, мультифокальность, карцинома in situ, размер опухоли, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП [7]) вариантом лечения считается немедленная радикальная цистэктомия	С
Радикальное лечение необходимо предлагать всем больным РМП стадии Т1, у которых неэффективна внутривезикулярная терапия	В

5.3. Литература

- Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b 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>
- Shelley MD, Court JB, Kynaston H, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003231.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917955>
- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. 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 Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr; 63(4):682-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
- Malmström PU, 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>
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6. Arnhem, The Netherlands.
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
- 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>
- 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>

11. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001 Mar;165(3):808-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
12. Herr WH. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999 Jul;162(1):74-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379743>
13. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol 2011 Sep;60(3):493-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
14. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001 Oct;166(4):1296-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>
15. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience. Urology 2002 Feb;59(2):227-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391>
16. Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. Urology 2007 Jan;69(1):78-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621>
17. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2012 Dec;62(6):1088-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>
18. 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>
19. 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>
20. 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 non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>

6. НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

6.1. Введение

Стандартом лечения ИРМП считается выполнение радикальной цистэктомии. Однако данный «золотой стандарт» обеспечивает 5-летнюю выживаемость только у 50 % больных [1–5]. В связи с этим, начиная с 1980-х гг., для улучшения подобных неудовлетворительных результатов используют периоперационную ХТ. Несмотря на результаты крупных рандомизированных исследований III фазы и научных данных высокого уровня в поддержку неoadъювантной ХТ, она по-прежнему редко применяется [6, 7].

ХТ, которую проводят пациентам с операбельным переходно-клеточным РМП и отсутствием данных о поражении ЛУ до выполнения запланированного хирургического лечения, имеет ряд преимуществ и недостатков.

- ХТ проводится на ранних этапах, когда, как предполагается, вероятность распространения микрометастазов низкая;
- потенциальное отражение чувствительности к химиопрепаратам *in vivo*;
- переносимость ХТ и комплаентность больных до выполнения цистэктомии лучше, чем после ее осуществления;
- может наблюдаться ответ на неoadъювантную терапию, после которой определяются благоприятные патологические характеристики, преимущественно в виде достижения стадии pT0, отсутствия поражения ЛУ и отрицательного края резекции;
- выполнение отсроченной цистэктомии может ухудшить результаты лечения больных с нечувствительными к проведению ХТ опухолями [8, 9], хотя в опубликованных исследованиях по отрицательному влиянию отсроченной цистэктомии оценивали только пациентов, не получавших химиотерапию. К настоящему времени не проводилось исследований или крупных серий, в которых было бы показано, что отсроченное проведение цистэктомии из-за проведения неoadъювантной ХТ оказывает отрицательное влияние на выживаемость.