

20. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):639-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827737>

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных видов новообразований мочевыводящих путей; это седьмой по распространенности вид рака у мужчин и 17-й у женщин. В мировом масштабе стандартизированная по возрасту частота заболевания составляет 9 случаев на 100 000 для мужчин и 2 случая на 1000 000 для женщин (данные за 2008 г.) [1]. В Европейском союзе (ЕС) стандартизированная по возрасту частота заболеваний составляет 27 случаев на 100 000 для мужчин и 6 случаев на 100 000 для женщин [1].

Частота РМП меняется в зависимости от стран и регионов; в Европе максимальная стандартизированная по возрасту частота заболеваний была выявлена в Испании (41,5 для мужчин и 4,8 для женщин), минимальная — в Финляндии (18,1 для мужчин, 4,3 для женщин) [1]. Вариации частично вызваны различной методологией и различным качеством сбора данных, поэтому интерпретировать результаты следует с осторожностью [2, 3].

Смертность в среднем для всего мира с учетом стандартизации по возрасту составляет 3 случая для мужчин и 1 среди женщин на 100 000 человек. В ЕС стандартизированная по возрасту смертность составляет 8 случаев для мужчин и 6 случаев на 100 000 человек для женщин [1]. В 2008 г. РМП был на восьмом месте среди наиболее распространенных причин смерти от рака в Европе [1].

Частота возникновения новых случаев РМП, по некоторым данным, снижается, вероятно, отражая уменьшение воздействия причин этого рака, в основном — курения и воздействия канцерогенов на рабочем месте [4]. Смертность от РМП также снизилась, вероятно, отражая повышение стандартов лечения [5].

Около 75 % пациентов с РМП имеют заболевание, ограничивающееся слизистой оболочкой (стадия Ta, CIS) или подслизистой оболочкой (стадия T1). Эти категории объединяются в группу мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря (без инвазии в мышечный слой) (NMIBC) имеет высокую распространенность, так как он медленно прогрессирует и во многих случаях пациенты выживают в течение длительного срока; для пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) риск смерти от рака выше [3].

3. ФАКТОРЫ РИСКА

Растущее количество свидетельств позволяет предположить, что на частоту возникновения РМП значительное влияние оказывает генетическая предрасположенность, особенно при подверженности другим факторам риска [3,6] Курение табака — важнейший фактор риска РМП, на который приходится почти 50% случаев [3, 7] (УД 3). Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выделяются из организма через почки. Курение табака было учтено как выраженный фактор риска в недавних моделях прогнозирования РМП [8, 9].

Воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов на рабочем месте — второй по важности фактор риска РМП, на который приходится до 10% всех случаев. Такой тип воздействия имеет место в основном на промышленных предприятиях, выпускающих и использующих краски, красители, металл и нефтепродукты [3, 10–12] (УД 3). В развитых промышленных странах этот риск снижается за счет рекомендаций по технике безопасности на рабочем месте, поэтому у рабочих, занятых в химической промышленности, РМП теперь встречается не чаще, чем среди населения в целом [13].

Хотя значимость количества выпиваемой жидкости не ясна до конца, хлорирование питьевой воды и последующие уровни тригалогенметанов потенциально канцерогенны, при этом воздействие примеси мышьяка в питьевой воде повышает риск [3, 14] (УД 3). Связь между крашением волос и риском остается неясной; было сделано предположение о повышенном риске крашения волос для пациентов с медленным ацетилизацией NAT2 [15, 16].

Воздействие ионизирующей радиации сопряжено с повышением риска (УД 3). Предполагается, что циклофосфамид и пиоглитазон имеют слабовыраженную связь с риском РМП [3]. Шистозомоз, хронический эндемический цистит, основанный на повторном инфицировании паразитом из класса трематод, является причиной РМП [3] (УД 3).

4. КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. Определение рака мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой

Папиллярная опухоль, ограниченная слизистой оболочкой, относится к типу Та по классификации TNM. Опухоли, проросшие в собственную пластинку слизистой оболочки, классифицируются как стадия T1. Опухоли типа Та и

T1 могут быть удалены методом трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРП) и поэтому группируются под общим названием НМИ-РМП. В эту группу также включают плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности, которые классифицируют как преинвазивный рак или карциному in situ, CIS (Tis). Однако методы молекулярной биологии и клинический опыт говорят о том, что поражения типа T1 и CIS обладают значительным потенциалом злокачественности. Поэтому термины «НМИ-РМП» и «поверхностный РМП» представляют собой субоптимальные описания. Мы больше не будем пользоваться термином «поверхностный РМП». При использовании термина «НМИ-РМП» в каждом конкретном случае следует указать стадию и степень злокачественности опухоли.

4.2. Классификация TNM

Принятая в 2002 г. Международным противораковым союзом (UICC) классификация TNM получила широкое признание. В 2009 г. вышла обновленная редакция (7-я), однако опухолей мочевого пузыря изменения в ней не коснулись (табл. 4.1) [17].

Таблица 4.1. Классификация рака мочевого пузыря, TNM, 2009

T – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет данных о первичной опухоли
Ta	Неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	Карцинома in situ: «плоская опухоль»
T1	Опухоль распространилась на субэпителиальную соединительную ткань
T2	Опухоль распространилась в мышечный слой T2a – Опухолевая инвазия в поверхностную мышечную ткань (внутренняя половина) T2b – Опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)
T3	Опухоль распространилась в предпузырную жировую клетчатку T3a – Микроскопическая инвазия T3b – Макроскопическая инвазия (по данным лучевых методов диагностики)
T4	Опухолевая инвазия в один из следующих органов: простату, матку, влагалище, стенку тазового дна, брюшную стенку T4a – Опухолевая инвазия в простату, матку или влагалище T4b – Опухолевая инвазия в брюшную стенку или в тазовое дно
N – лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в единичном лимфоузле в малом тазу [гипогастральном (внутреннем подвздошном), запирательном, наружном подвздошном или пресакральном]
N2	Метастазы в нескольких лимфатических узлах в малом тазу (гипогастральных, запирательных, наружных подвздошных или пресакральных)
N3	Метастазы в общем подвздошном лимфатическом узле (узлах)
M – отдаленные метастазы	
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

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

В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международное сообщество урологических патологий (ISUP) опубликовали новую классификацию неинвазивных уротелиальных опухолей [18, 19] (табл. 4.2). Основным вкладом этой классификации заключается в том, что она дает подробное гистологическое описание отдельных стадий анаплазии, используя конкретные цитологические и структурные критерии.

Веб-сайт (www.pathology.jhu.edu/bladder) с иллюстрированными примерами различных стадий развития заболевания был разработан специально для дальнейшего улучшения точности при работе с системой.

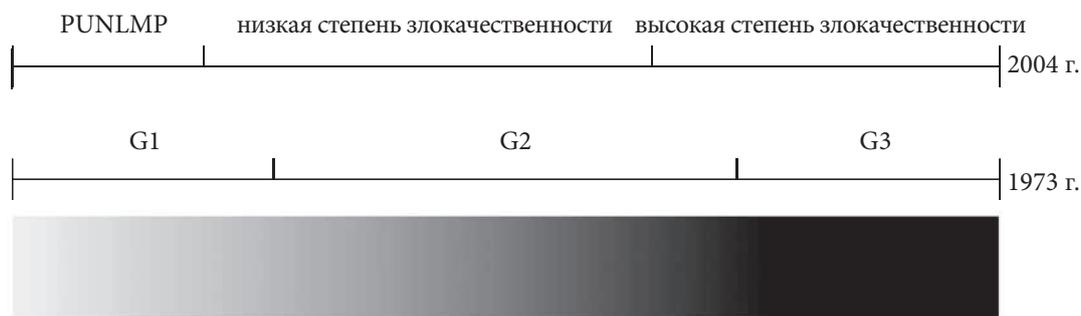
Таблица 4.2. Градация заболевания по ВОЗ 1973 и 2004 гг. [18, 19]

<p>Градация по ВОЗ 1973 г. Уротелиальная папиллома 1-я степень: высокодифференцированная 2-я степень: умеренно дифференцированная 3-я степень: низкодифференцированная</p> <p>Градация по ВОЗ 2004 г. Плоские очаговые изменения Гиперплазия (плоский очаг изменений без атипии или папиллярных аспектов) Реактивная атипия (плоский очаг изменений с атипией) Атипия неизвестной значимости Дисплазия эпителия мочевыводящих путей Уротелиальная карцинома (CIS) высокой степени злокачественности (BC3).</p> <p>Папиллярные опухоли Уротелиальная папиллома (совершенно доброкачественное образование) Папиллярное уротелиальное новообразование низкой степени злокачественности (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP) Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (BC3)</p>

Папиллярные уротелиальные новообразования низкой степени злокачественности (PUNLMP) определяются как очаги изменений, не имеющие цитологических характеристик злокачественности, но демонстрирующие нормальные клетки уротелия в папиллярной (сосочковой) конфигурации, при этом некоторые из них могут быть классифицированы как G1 по классификации

ВОЗ 1973 г. Хотя риск прогрессирования для них пренебрежимо мал, они все же не являются полностью доброкачественными и склонны к рецидивированию. Категория PUNLMP оставлена только для опухолей типа Ta. Промежуточная степень злокачественности (2-я степень) по классификации ВОЗ 1973 г., которая была весьма противоречивой, в редакции 2004 г. удалена [20–22] (см. рис. 4.1). Опубликованные сравнения, однако, не дали четкого подтверждения тому, что классификация ВОЗ 2004 г. обладает лучшей воспроизводимостью, чем классификация 1973 г. [23, 24].

Прогностическое значение обеих систем (ВОЗ 1973 и 2004 гг.) подтверждено. Попытки показать, что прогностическое значение одной из систем лучше по сравнению с другой, однако, привели к противоречивым результатам [20–23, 25–27] (УД 2а). Большая часть клинических исследований, опубликованных на сегодня в связи с опухолями мочевого пузыря типа Ta, T1, были выполнены с применением классификации ВОЗ 1973 г., поэтому следующие рекомендации опираются на эту редакцию. До тех пор пока система ВОЗ 2004 г. не пройдет валидацию посредством большего количества проспективных клинических исследований и не будет включена в прогностические модели, следует использовать обе классификации.



Гистологический спектр переходной-клеточной карциномы [уротелиальная карцинома (УК) и спектр]

Рис. 4.1. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [22]*

4.4. Вариабельность определения стадий и градаций рака одним и тем же исследователем и разными исследователями

Несмотря на хорошо определенные критерии диагностики уротелиальной карциномы, патоморфологи в значительной мере расходятся при постановке диагноза CIS, достигая согласия друг с другом только в 70–80 % случаев [28, 29] (УД 2а). Между исследователями существует вариабельность в классификации опухолей типа Та и отличии их от типа Т1, а также в определении стадии развития опухоли как по классификации 1997, так и 2004 г. В целом согласие по определению типа и стадии опухоли составляет от 50 до 60 % [23, 28–33] (УД 2а). В сложных случаях рекомендуется дополнительное изучение образцов опытным патоморфологом, специализирующимся на урогенитальных тканях.

4.5. Другие перспективные патологические параметры

Недавно прошли оценку и стали учитываться для целей субклассификации и прогнозирования развития опухолей некоторые новые параметры, основанные на патоморфологических исследованиях иссеченных из организма тканей.

У пациентов с опухолями типа Т1 может оцениваться степень проникновения в собственную пластинку слизистой оболочки (определение дополнительной стадии Т1). Прогностическая ценность такой оценки была показана в некоторых ретроспективных групповых исследованиях [34–37] (УД 3); тем не менее такая оценка не рекомендуется в рамках классификации ВОЗ. Сообщается, что наличие лимфососудистой инвазии является неблагоприятным прогностическим фактором в случае опухолей типа Т1 [38] (УД 3). Это обстоятельство следует указывать в морфологических отчетах.

Определение нескольких вариантов уротелиальной карциномы (например, микропапиллярный, гнездовой, плазмцитойдный, саркоматоидный или плоскоклеточный вариант уротелиальной карциномы) представляет собой плохой прогностический фактор, даже если на момент постановки диагноза не было инвазии в мышечный слой [39, 40, 42–44] (УД 3). При наличии таких вариантов сообщалось об отдаленных метастазах даже в случае опухолей типа Т1 [39] (УД 3). Более того, при этом существует значительный риск занижения степени злокачественности опухоли [41] (УД 3).

Многообещающими являются новейшие молекулярные маркеры, в частности маркер статуса мутации FGFR3, но они требуют дальнейшей оценки [20, 37, 45–47].

4.6. Особенности и клиническая классификация CIS

Карцинома *in situ* (CIS) представляет собой плоскую неинвазивную уротелиальную карциному высокой степени злокачественности. Макроскопически CIS во время цистоскопии может оказаться незамеченной или ее можно принять за воспалительный очаг, если не провести биопсию. Она часто многоочаговая и может присутствовать не только в мочевом пузыре, но также в верхних мочевыводящих путях, простатических путях и простатической части уретры [48].

Классификация CIS по клиническому типу [49] следующая.

- Первичная: изолированная CIS в отсутствие ранее или одновременно выявленной папиллярной опухоли или в отсутствие ранее выявленной CIS.
- Вторичная: CIS, выявленная при врачебном контроле у пациентов, имевших ранее другие опухоли (не CIS).
- Одновременная CIS в присутствии любой другой опухоли уротелия в мочевом пузыре.
- Рецидивирующая: повторное появление изолированной CIS после первоначального успешного ответа на внутрипузырное лечение.

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Анамнез пациента

Необходимо установить анамнез пациента, включая всю информацию, которая может ассоциироваться с РМП, включая факторы риска и историю подозрительных симптомов.

5.2. Симптомы

Наиболее частым симптомом при NMIBC является гематурия. Опухоли типа Та, Т1 не вызывают болей в мочевом пузыре и редко сопровождаются симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей (НМВП). Карциному *in situ* можно предположить у пациентов, которые жалуются на такие симптомы, в особенности на раздражение НМВП, не поддающееся симптоматическому лечению.

5.3. Физикальное обследование

Физикальное обследование не позволяет выявить NMIBC.

5.4 Медицинская визуализация

5.4.1 Внутривенная урография и компьютерная томография

Внутривенная урография (ВВУ) используется для того, чтобы определить дефекты заполнения в почечных лоханках, почечных чашках и мочеточниках, а также выявить гидронефроз, который может указывать на присутствие уротелиальных опухолей. Большие экзофитные опухоли могут быть видны как дефекты заполнения в мочевом пузыре. Необходимость проведения регулярного обследования ВВУ при обнаружении опухоли мочевого пузыря ставится под вопрос из-за того, что сколько-нибудь значительные находки при таком методе исследования достаточно редки [50–52] (УД 2a). Частота опухолей верхних мочевыводящих путей невелика (1,8 %), но возрастает до 7,5 % для опухолей, располагающихся в мочепузырном треугольнике [51] (УД 2b). Риск обнаружения рецидива опухоли верхних мочевыводящих путей во время последующего врачебного контроля возрастает в случае многочисленных опухолей и опухолей высокого уровня риска [53] (УД 2b).

Предпочтительным способом медицинской визуализации мочевыводящих путей является урография с помощью компьютерной томографии (КТ). ВВУ может быть альтернативным вариантом, если КТ недоступна. В частности, в случае мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей КТ-урография дает больше информации, чем ВВУ (включая статус лимфоузлов и прилегающих органов). Однако по сравнению с ВВУ КТ-урография имеет недостаток — более сильное облучение.

5.4.2. Ультрасонография

Ультразвуковое исследование (УЗИ) часто используется в качестве начального способа оценки состояния мочевыводящих путей. Это возможно не только потому, что в данном методе не применяются контрастные вещества, но также и потому, что чувствительные датчики улучшили визуализацию верхних мочевыводящих путей.

Трансабдоминальное УЗИ позволяет охарактеризовать новообразования в почках, выявить гидронефроз и показывает внутрипросветные новообразования в мочевом пузыре. Оно позволяет выявить обструкцию верхних мочевыводящих путей с такой же точностью, что и ВВУ [50] (УД 3). Следовательно, УЗИ является полезным средством выявления обструкции у пациентов с гематурией. Однако этим методом нельзя исключить наличие опухолей в верхних мочевыводящих путях.

Методами медицинской визуализации (ВВУ, КТ-урография или УЗИ) нельзя выявить CIS.

5.5. Цитологический анализ мочи

Обследование собранной в результате мочеиспускания мочи или смывов из мочевого пузыря на предмет наличия слущенных раковых клеток имеет высокую чувствительность в случае опухолей высокой степени злокачественности, но для опухолей низкой степени злокачественности метод малочувствителен. Он считается полезным для определения CIS, чувствительность составляет 28–100 % [55] (УД 2b). Цитология полезна, в частности, как вспомогательный анализ при цистоскопии в случае злокачественного образования высокой степени злокачественности или при наличии CIS. Однако в случае рака низкой стадии злокачественности цитологический анализ мочи часто дает отрицательный результат. Положительный результат цитологического анализа мочи, полученной в результате мочеиспускания, может указывать на уротелиальную опухоль в любом месте мочевыводящих путей, от чашек до мочеточников, а также на опухоль мочевого пузыря и проксимального отдела уретры. Однако и отрицательный результат анализа не дает оснований исключать наличие опухоли в мочевыводящих путях.

Интерпретация цитологического анализа зависит от пользователя [56]. На результат оценки могут отрицательно повлиять низкий выход клеток, инфекции мочевыводящих путей, наличие камней или внутрипузырных инстилляций, но у опытного специалиста специфичность превышает 90 % [57] (УД 2b).

Цитологический анализ выполняют на свежем образце мочи с соответствующей фиксацией. Утренняя моча не годится из-за часто выявляемого цитолиза. Обычно достаточно одного мазка из цитоцентрифуги [58].

Если результаты цитологического анализа вызывают подозрение, следует повторить его [59] (УД 3). Если у пациента положительный результат цитологического исследования мочи, но цистоскопия отрицательна, необходимо исключить опухоль верхних мочевыводящих путей (путем КТ-урографии), CIS в мочевом пузыре (путем случайной биопсии или фотодинамической диагностики, ФДД) с целенаправленной биопсией, а также опухоль в простатической части уретры (путем биопсии простатической части уретры).

5.6. Методы молекулярной диагностики мочи

Существуют общие требования к хорошим маркерам рака мочевого пузыря [57]:

- анализ должен быть максимально технически простым, желательно таким, чтобы его могли выполнить при помощи портативного оборудования в месте первичного обращения, результаты должны быть легкодоступны, тест должен быть простым в исполнении и не требовать много времени для обучения выполнению;
- анализ должен быть дешевым;
- анализ должен быть высоконадежным и воспроизводимым;
- анализ должен быть специфичным для отдельных популяций пациентов и клинических ситуаций во избежание ненужной работы в случае ложноположительных результатов, а также быть высокочувствительным для снижения риска пропуска опухоли;
- в клинических условиях крайне важно определить уротелиальный рак высокого уровня риска, прежде чем излечение станет невозможным.

Ввиду невысокой чувствительности цитологического анализа мочи проведены обширные лабораторные исследования, в которых были разработаны многочисленные анализы мочи для выявления РМП [57,60–65]. Учитывая частоту цистоскопии в ходе последующего врачебного контроля, маркеры для выявления рецидивирующего уротелиального рака становятся особенно полезны.

В последнее время появилось много обзоров маркеров, содержащихся в моче [57, 60, 61, 63–73]. Ни один из этих маркеров не был принят в качестве стандартных диагностических или контрольных процедур в практической урологии либо в рекомендациях. Некоторые из анализов мочи, которые проходили оценку в нескольких лабораториях/центрах и в исследованиях с достаточным количеством пациентов, перечислены в табл. 5.1. Для сравнения исследований анализов мочи должны использоваться чувствительность и специфичность, поскольку они не меняются, тогда как положительная и отрицательная предсказательная ценность может варьировать от популяции к популяции с различным числом положительных и отрицательных событий [62, 65].

В отношении существующих анализов можно сделать следующие выводы. Чувствительность обычно выше и за счет более низкой специфичности сравнима с цитологическим анализом мочи [57, 60–73] (УД 3). Доброкачественные образования и БЦЖ влияют на многие анализы для определения маркеров в моче [57, 60–73] (УД 3). Чувствительность и специфичность анализа мочи на маркеры зависит от клинического контекста (скрининг, первичное обнаружение, последующий врачебный контроль при высоком риске и последующий врачебный контроль при среднем или малом риске) [62–65] (УД 3). Например, чувствительность определенного маркера мочи выше при выявлении первичного поражения, нежели в случае рецидива [62] (УД 3). Выбор пациентов объясняет широкий разброс показателей работы маркеров, приведенных в табл. 5.1.

В отличие от других анализов мочи, некоторые ложноположительные результаты теста UroVysion и анализ на микросателлиты могут быть отнесены на счет скрытого периода заболевания и поэтому могут выявлять тех пациентов, у которых впоследствии может развиваться рецидив. Эти анализы могут также быть полезны для прогнозирования ответа на внутрипузырную терапию [74–76] (УД 3). Из всех методов наиболее многообещающим является анализ на микросателлиты [77–79].

Таблица 5.1. Основные маркеры мочи

Маркеры (или описание анализа)	Общая чувствительность, %	Общая специфичность, %	Чувствительность в отношении опухолей высокой степени злокачественности, %	Анализ портативным методом	УД
UroVysion	30–86	63–95	66–70	Нет	3
Анализ на микросателлиты	58–92	73–100	90–92	Нет	1b
Иммуноциты/uCyt +	52–100	63–75	62–92	Нет	3
Нуклеарный матричный белок 22	47–100	55–98	75–83	Да	3
Статистика ВТА	29–83	56–86	62–75	Да	3
ВТА ТРАК	53–91	28–83	74–77	Нет	3
Цитокератины	12–88	73–95	33–100	Нет	3

ВТА (*bladder tumour antigen*) — антиген опухоли мочевого пузыря.

5.7. Практическое применение цитологического и молекулярного анализа мочи

Необходимо учитывать цели молекулярных анализов или цитологических анализов мочи, перечисленные ниже.

5.7.1. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП

Сообщается об использовании портативного тестера на гематурию NMP22 или UroVision при массовом обследовании популяций высокого риска на предмет РМП [80, 81]. Малая частота РМП в популяции и относительная новизна разработки ухудшают применимость данных методов и их экономическую эффективность [65, 80–82]. Регулярное применение в массовом обследовании не рекомендуется.

5.7.2. Обследование пациентов после гематурии или других симптомов, позволяющих предположить наличие РМП (первичное выявление)

В целом принято считать, что ни один анализ не заменит цистоскопию. Однако анализ мочи на цитологию или маркеры могут использоваться в дополнение к цистоскопии для выявления невидимых опухолей, в частности CIS. В этом случае чувствительность к опухолям высокой степени злокачественности и специфичность особенно важны. Цитологический анализ мочи высокоспецифичен, но маркеры мочи не имеют такой специфичности и не рекомендуются для первичного выявления рака. В дальнейших исследованиях будет оценена пригодность маркеров мочи для предварительного (перед цистоскопией) или заместительного (вместо нее) изучения состояния здоровья пациентов с микроскопической гематурией.

5.7.3. Мониторинг NMIBC

Проводились исследования, выясняющие полезность цитологического анализа мочи по сравнению с анализом на маркеры в ходе врачебного контроля пациентов с NMIBC [62, 67, 83, 84].

5.7.3.1. Контрольное обследование больных НМИ-РМП группы высокого риска

Опухоли высокого риска следует выявлять на ранних этапах врачебного контроля, и процент пропущенных опухолей должен быть как можно ниже. Следовательно, наилучшая стратегия для таких пациентов должна заключаться в частом проведении цистоскопии и цитологических анализов. Для этой подгруппы пациентов специфичность важнее чувствительности, поскольку маркеры в моче используются как вспомогательные в дополнение к цистоскопии. Для наблюдения за пациентами с высоким риском Контрольное обследование больных НМИ-РМП группы высокого риска NMIBC не рекомендуется анализ на какие-либо другие маркеры мочи, кроме цитологического анализа.

5.7.3.2. Контрольное обследование больных НМИ-РМП группы промежуточного и низкого риска

Чтобы уменьшить количество цистоскопических процедур, маркеры в моче должны позволять определять рецидив до того, как опухоли станут крупными и многочисленными. Ограничение цитологического анализа мочи состоит в том, что он обладает малой чувствительностью к рецидивам на низкой степени злокачественности. Некоторые из маркеров мочи в этом отношении лучше других, но все еще не позволяют определять половину опухолей с низкой степенью злокачественности, которые выявляются при цистоскопии [62, 65] (УД 3).

Согласно тому, что нам известно к настоящему моменту, никакие маркеры, содержащиеся в моче, не могут заменить цистоскопию во время последующего контроля и не позволяют снизить частоту регулярной цистоскопии. В одном из проспективных исследований продемонстрировано, что знание о положительном результате анализа (анализа на микросателлиты) может улучшить качество контрольной цистоскопии [85] (УД 1b). Это подтверждает вспомогательную роль неинвазивного анализа мочи, который выполняется перед проведением контрольной цистоскопии.

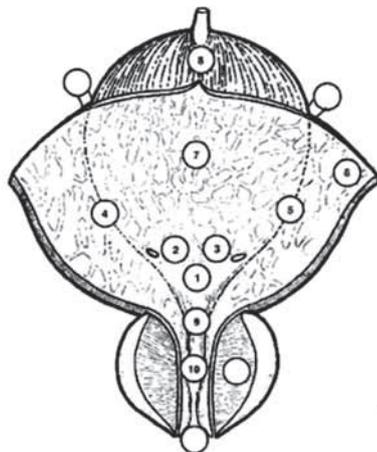
5.8. Цистоскопия

Диагноз папиллярного РМП в конечном итоге зависит от цистоскопического исследования мочевого пузыря и гистологической оценки резецированного материала. CIS диагностируют по сочетанию цистоскопии, цитологического анализа мочи и гистологического исследования материала нескольких биопсий мочевого пузыря [86].

Цистоскопию первоначально проводят амбулаторно. Гибкий инструмент и применение наружной внутриуретральной анестезирующей смазки позволяют добиться лучших результатов, особенно у мужчин [87]. Чтобы не пропустить опухоль, нужно тщательно обследовать весь уретеральный мочевой пузырь.

Если опухоль мочевого пузыря уже визуализировалась в проведенных ранее исследованиях, диагностическую цистоскопию можно не проводить, так как пациенту все равно будет выполняться операция ТУР.

Обязательно следует тщательно описать все выявленные факты. Следует указывать местоположение, размер, количество и внешний вид обнаруженных новообразований (папиллярные или солидные), а также описывать аномалии слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схему мочевого пузыря (рис. 5.1).



1 – треугольник	6 – передняя стенка
2 – устье правого мочеточника	7 – задняя стенка
3 – устье левого мочеточника	8 – дно
4 – правая стенка	9 – шейка
5 – левая стенка	10 – задняя уретра

Рис. 5.1. Схема мочевого пузыря

5.9. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря Ta, T1

Знание результатов цитологического анализа перед проведением операции ТУР может положительно сказаться на лечении пациента. Цель операции ТУР в случае опухолей типа Ta, T1 состоит в том, чтобы правильно провести диагностику у пациента и убрать все видимые образования. Эта процедура крайне важна для диагностики и лечения РМП.

Операцию ТУР следует проводить, соблюдая следующую схему:

- вмешательство начинается с тщательной двуручной пальпации под общей или спинальной анестезией;
- если пациент мужчина, то резектоскоп вводят под визуальным контролем, осматривая всю уретру;
- проводят осмотр всей уротелиальной выстилки мочевого пузыря;
- при показаниях — биопсия простатической части уретры;
- при показаниях — «холодная» биопсия различных участков мочевого пузыря;
- резекция опухоли.

5.9.1. Резекция опухоли

Стратегия резекции зависит от размера опухоли:

- мелкие опухоли (менее 1 см) могут иссекаться целиком, включая всю опухоль и часть нижележащей стенки мочевого пузыря;
- более крупные опухоли иссекают по частям, включая экзофитную часть опухоли, нижележащую стенку мочевого пузыря с мышцей-детрузором и края области иссечения. Этот подход дает хорошую информацию о вертикальной и горизонтальной протяженности опухоли и помогает обеспечить полноту иссечения [89] (УД 3);
- глубокая резекция необязательна в случае небольших опухолей НСЗ (G1), у пациентов, у которых ранее встречались опухоли НСЗ (G1) Ta;
- пациентам, у которых пред выполнением операции ТУР прощупывались уплотнения, необходимо повторить двуручную пальпацию после резекции;
- оформляется протокол, в котором следует описать все предыдущие этапы процедуры, а также степень и полноту резекции;

- заполняется бланк патоморфологического исследования;
- патоморфологу следует передать образцы из различных зон биопсии и участки резецированных тканей в отдельных контейнерах с соответствующими этикетками, чтобы специалист мог поставить верный диагноз;
- во избежание разрушения тканей во время операции ТУР следует по возможности избежать прижигания.

Полная и правильно проведенная операция ТУР крайне важна для того, чтобы достичь хорошего прогноза [90]. Было подтверждено, что отсутствие мышцы-детрузора в образцах ассоциируется со значительно более высоким риском продолженного роста опухоли и ранним рецидивом [91] (УД 2b). Учебные программы для врачей должны включать обучение методике ТУР. Было показано, что опыт проведения хирургических операций может улучшить результаты ТУР [92].

5.10. Амбулаторная фульгурация

У пациентов, имеющих в анамнезе небольшие опухоли НСЗ/G1 Та, прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивов в амбулаторных условиях может уменьшить тяжесть лечения и представляет собой один из вариантов лечения [93] (УД 3).

5.11. Биопсия мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала

Карцинома *in situ* может представлять собой бархатистый на вид участок красноватого цвета, неотличимый от воспаления. Однако CIS может быть и вовсе невидимой.

Из всех замеченных аномальных участков уротелия рекомендуется брать биопсию холодными щипцами или резекционной петлей. Биопсию слизистой, имеющей нормальный вид, так называемую произвольную (картирующую) биопсию, следует проводить пациентам с положительным результатом цитологического анализа мочи, у которых не видны опухоли мочевого пузыря, в дополнение к клиническому исследованию верхних мочевыводящих путей и постановке диагноза. Рекомендуется брать образцы из мочепузырного треугольника, верхушки пузыря, а также из правой, левой, передней и задней стенки мочевого пузыря. При наличии соответствующего оборудования полезным методом выбора участков для такой биопсии может стать метод фотодинамической диагностики (ФДД), см. раздел 5.12.2.1.

Пациентам с опухолями типа Та, Т1 не рекомендуется проводить случайную биопсию (картирование). Вероятность обнаружения CIS, особенно в опухолях низкого уровня риска, чрезвычайно мала (менее 2 %) [94] (УД 2a). Материал, полученный случайной или направленной биопсией, необходимо отправить для гистопатологической оценки в отдельных контейнерах, как указывалось ранее.

У мужчин с NMIBC, как сообщается, в процесс могут быть вовлечены простатическая часть уретры и протоки железы. Раоу и соавт. [95] показали, что у 128 мужчин с РМП типа Т1G3 частота CIS в простатической части уретры составляла 11,7% (УД 2b). Риск вовлечения простатической части уретры и протоков железы в процесс представляется более высоким, если опухоль расположена в мочепузырном треугольнике или в шейке мочевого пузыря, при наличии CIS в пузыре и многочисленных опухолей [96, 97] (УД 3). При подозрениях на наличие CIS в мочевом пузыре или при положительном результате цитологического анализа и при отсутствии в то же время признаков опухоли в мочевом пузыре, если визуализируются аномалии уретры в простатической части, рекомендуется выполнить биопсию простатической уретры. Биопсию берут с помощью резекционной петли из аномального участка и из преколликулярной области (между положением «на 5 ч» и «на 7 ч»). В случае первичного NMIBC, когда нет оснований подозревать прорастание в строму, можно выполнить «холодную» биопсию с помощью щипцов.

5.12. Новые методики трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР)

5.12.1. Новые методики резекции

По сравнению с монополярной резекцией биполярная система электрокоагуляции может уменьшить риск осложнений (например, прободения пузыря из-за стимуляции запирающего нерва) [99] (УД 3). Однако пользу от применения такой системы еще предстоит оценить в проспективном исследовании.

5.12.2. Новые методики визуализации опухоли

Стандартные процедуры цистоскопии и ТУР проводятся при обычном («белом») освещении. Однако использование такого освещения может привести к тому, что некоторые новообразования оказываются невидимыми, поэтому были разработаны новые методы.

5.12.2.1. Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия)

Фотодинамическая диагностика (ФДД) выполняется с использованием фиолетового освещения после введения в мочевой пузырь 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) или гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Было подтверждено, что биопсия и резекция с использованием флуоресцентного метода более чувствительны, чем обычные процедуры, при выявлении злокачественных опухолей, в частности CIS [100, 101] (УД 2а). Согласно систематическим обзорам и мета-анализам, ФДД обладает более высокой чувствительностью по сравнению с эндоскопией при обычном освещении в объединенной оценке анализов как на уровне пациента (92 против 71 %), так и на уровне биопсии (93 против 65 %) [101].

Специфичность ФДД ниже, чем для эндоскопии при обычном освещении (63 по сравнению с 81 %) [101]. Ложноположительные результаты возможны в случае воспаления, недавней трансуретральной резекции и в первые 3 мес после инстилляции в мочевой пузырь культуры БЦЖ [102, 103] (УД 3). Проспективные рандомизированные исследования оценки воздействия ТУР с использованием ALA-флуоресценции на частоту рецидивирования заболевания дали противоречивые результаты [101, 104, 105].

Крупное многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивалась операция ТУР с помощью HAL-флуоресценции и стандартная операция ТУР, сообщает об абсолютном снижении на < 9 % частоты рецидивов в течение 9 мес в группе HAL. Медиана времени до развития рецидива улучшилась с 9,4 мес при использовании обычного освещения до 16,4 мес в группе HAL за среднее время наблюдения 53 и 55 мес соответственно [106, 107] (УД 1b).

Согласно данным мета-анализа контролируемых данных, сравнивающих ТУР с применением HAL и стандартная ТУР, сообщает о повышении выявления опухолевых изменений во всех группах риска, но абсолютное снижение частоты рецидивирования на < 10% в течение 12 мес наблюдалось только в группе HAL [108] (УД 1а). Благоприятное воздействие флуоресцентной цистоскопии с применением HAL на частоту рецидивирования у пациентов с ТУР и ранней внутривезикулярной химиотерапией не нашло подтверждения в проспективном рандомизированном исследовании [109].

Все еще предстоит продемонстрировать ценность флуоресцентной цистоскопии для улучшения исходов в отношении частоты прогрессирования, выживаемости и клинической эффективности.

Фотодинамическая диагностика рекомендуется пациентам, у которых есть основания подозревать наличие опухолей высокой степени злокачественности, например при направлении на биопсию больных с положительным цитологическим анализом или с опухолями высокой степени злокачественности в анамнезе. Дополнительные затраты на оборудование для проведения ФДД также следует учитывать.

5.12.2.2. Узкополосная визуализация

В методе узкополосной визуализации (УПВ) контраст между нормальным уротелием и гиперваскуляризированной раковой тканью повышается за счет фильтрации белого света в двух полосах пропускания (1415 и 540 нм), которые поглощаются гемоглобином. Первоначальные исследования продемонстрировали улучшенное выявление рака с помощью УПВ-контролируемой биопсии и резекции (УД 3). Эти факты должны быть подтверждены в крупных многоцентровых исследованиях.

5.13. Повторная резекция

В литературе продемонстрирован значительный риск остаточных опухолей в случае удаления новообразований типа Ta, T1 методом ТУР [90, 111] (УД 2а). Персистенция заболевания после резекции опухолей типа T1 наблюдалась у 33–53% пациентов после резекции опухоли типа TaG3 у 41,4 % [111–117].

Кроме того, при первичной резекции стадия заболевания часто пересматривается. Вероятность того, что опухоль T1 была недооценена и при повторной резекции будет обнаружен мышечно-инвазивный рак, составляет от 4 до 25 %. В некоторых сериях радикальных цистэктомий этот риск возрастает до 50 %, хотя в этих исследованиях участвовали только отобранные пациенты [112, 120] (УД 2а). Лечение опухолей высокой степени злокачественности типа Ta, T1 и опухолей типа T2 совершенно различное, поэтому правильное установление стадии опухоли очень важно.

Было показано, что повторная ТУР может повысить безрецидивную выживаемость [114, 115] (УД 2а). В целом повторная операция ТУР показана в следующих случаях:

- после не полностью проведенной первичной ТУР;
- если в образце после первичной резекции в образце не было мышечной ткани, кроме случаев опухолей типа TaG1 и в случае первичной CIS;
- во всех случаях опухолей T1;
- во всех случаях опухолей G3, кроме первичных CIS.

Консенсуса по поводу стратегии и сроков вторичной операции ТУР нет. Большинство авторов рекомендуют резекцию спустя 2–6 нед после первичной операции ТУР. Процедура должна включать резекцию участка первичной опухоли.

5.14. Морфологическое заключение

Морфологическое исследование образца, полученного методом ТУР, и биопсий — существенный этап принятия решений по поводу диагностики и лечения РМП.

Высокое качество резецированных и переданных на исследование тканей крайне важно для правильной патоморфологической оценки. Для правильной оценки категории Т нужно достаточное количество мышечной ткани. Отдельные биопсии и участки опухоли должны передаваться на исследование в отдельных контейнерах и с отдельными этикетками. Патоморфологи должны получить от урологов бланки на исследование с указанием достаточной клинической информации касательно каждого образца, включая местоположение.

В патоморфологическом отчете следует указать:

- местоположение оцениваемого образца (информация из бланка, заполняемого урологом);
- степень злокачественности каждого очага поражений;
- глубина инвазии опухоли (Т-стадия);
- наличие CIS;
- наличие мышцы-детрузора в образце;
- наличие лимфососудистой инвазии (ЛСИ);
- наличие необычных гистологических форм.

Рекомендуется тесное сотрудничество между урологами и патоморфологами.

5.15. Рекомендации по первичной диагностике НМИ-РМП

Первичный диагноз	СР
Следует учитывать анамнез пациента и записывать всю важную информацию, которая может ассоциироваться с РМП, включая факторы риска и подозрительные симптомы.	А
УЗИ почек и мочевого пузыря может использоваться в ходе первичного обследования пациентов с гематурией	С
При первичной постановке диагноза РМП КТ-урографию (или ВВУ) следует выполнять только в некоторых случаях (например, если опухоль расположена в мочепузырном треугольнике)	В
Цистоскопия рекомендована всем пациентам, симптоматика которых позволяет предположить РМП. Заменять цистоскопию цитологическим анализом или другим неинвазивным анализом не рекомендовано	А
Цистоскопия должна описывать все макроскопические характеристики опухоли (местоположение, размер, количество и внешний вид) и аномалии слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схему мочевого пузыря	С
Рекомендуется использовать цитологический анализ мочи, полученной путем естественного мочеиспускания, для прогнозирования наличия опухолей высокой степени злокачественности перед проведением операции ТУР	С
Цитологический анализ выполняют на свежем образце мочи с соответствующей фиксацией. Утренняя моча не годится из-за часто выявляемого цитолиза.	С

ТУР	
<p>Операцию ТУР следует проводить, систематически соблюдая следующую схему:</p> <ul style="list-style-type: none"> • двуручная пальпация под анестезией; • введение резектоскопа под визуальным контролем с осмотром всей уретры; • осмотр всей уротелиальной выстилки мочевого пузыря; • биопсия, начиная с простатической части уретры (если показана); • «холодная» биопсия различных участков мочевого пузыря (если показана); • резекция опухоли; • двуручная пальпация после резекции; • оформление протокола; • заполнение бланка для патоморфологической исследования 	С

Выполнение резекции небольших папиллярных опухолей (менее 1 см) одним цельным участком, включая часть нижележащей стенки мочевого пузыря	В
Для опухолей более 1 см резекцию следует выполнять поэтапно, с включением мышечной ткани	В
Из любого аномального на вид уротелия необходимо взять биопсию. Биопсию нормальной на вид слизистой (мочепузырный треугольник, купол пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется только в том случае, когда цитологический анализ положителен или если экзофитная опухоль выглядит как непапиллярная	С
Биопсия простатического участка уретры рекомендуется для тех случаев, когда опухоль расположена в шейке пузыря, если имеется или подозревается CIS, имеется положительный результат цитологического анализа без признаков опухоли в мочевом пузыре или при наличии видимых аномалий в простатической части уретры. Если биопсия не была сделана в ходе первичной процедуры, ее следует выполнить в ходе вторичной резекции	С
Биопсию простатической уретры берут из аномального участка и преколликкулярной области (между положением «на 5 ч» и «на 7 ч»). В случае первичных мышечно-неинвазивных опухолей, когда нет оснований подозревать прорастание в строму, можно выполнить «холодную» биопсию с помощью щипцов	С
При наличии соответствующего оборудования биопсия под контролем флуоресцентной диагностики (ФДД) должна выполняться вместо произвольных биопсий при подозрении на CIS мочевого пузыря или опухолей высокой степени злокачественности (например, при положительном цитологическом анализе, рецидиве опухоли при ранее диагностированных опухолях высокой степени злокачественности).	В
Образцы из различных биопсий и участки резецированных тканей должны направляться патоморфологу в отдельных контейнерах и с отдельными этикетками	С
В протоколе ТУР следует описать все этапы процедуры, а также степень и полноту резекции	С
В целом повторная операция ТУР показана в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> • после не полностью проведенной первичной ТУР; • если в образце после первичной резекции не было мышечной ткани, кроме случаев опухолей типа TaG1 и в случае первичной CIS; • во всех случаях опухолей T1; • во всех случаях опухолей G3, кроме первичных CIS 	
При выполнении повторной ТУР промежуток между первичной и вторичной операцией должен составлять 2–6 нед	С
Классификация и морфологическое заключение или исследование	
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM	А
Для гистологической классификации следует пользоваться обеими классификациями ВОЗ 1973 и 2004 гг. Пока система ВОЗ 2004 г. не пройдет валидацию большим количеством проспективных клинических исследований и не будет включена в прогностические модели, следует использовать обе классификации	А
При использовании термина «NMIBC» в каждом конкретном случае следует указать степень злокачественности и градацию опухоли	А
В отчете патоморфолога следует указать местоположение опухоли, ее степень злокачественности, глубину инвазии, наличие CIS и то, присутствует ли в образце участок мышцы-детрузора	А
В ответе патоморфолога следует указывать наличие ЛСИ или необычных гистологических находок	С

6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕСИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6.1. Опухоли Ta, T1

Классическим способом категоризации пациентов с опухолями типа Ta, T1 с наличием одновременной CIS или без нее является разделение их на группы риска, на основании факторов прогноза, полученных при мультивариантном анализе. На основании данной методики выделяют пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска [122]. При использовании этих групп обычно не делается различий между риском рецидива и риском прогрессирования заболевания. Хотя прогностические факторы могут указывать на высокий риск рецидива, риск прогрессирования бывает, в то время как другие опухоли могут иметь высокий риск как прогрессирования, так и рецидива.

Для отдельного прогнозирования кратковременного и длительного рисков рецидива и прогрессирования заболевания у больных группа по лечению рака мочевого пузыря Европейской организации по изучению и лечению рака разработала шкалы и таблицы рисков [123]. Эти таблицы основаны на базе данных EORTC, включающей 2569 пациентов с РМП Ta T1 стадии из 7 исследований EORTC-GUCG. Пациенты, у которых диагностировали только CIS, не включали в эту базу. 78% процентов пациентов было выполнено внутрипузырное лечение, в основном химиотерапия. Однако им не проводилась повторная ТУР или поддерживающие инстилляции БЦЖ.

Балльная шкала оценки основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах:

- количество опухолей;
- размер опухолей;
- предыдущая частота рецидивов;
- категория T
- наличие сопутствующей CIS;
- степень злокачественности опухоли.

В табл. 6.1 представлена шкала оценки, применяемая к различным факторам при расчете общего балла оценки рецидива и прогрессирования. В табл. 6.2 показаны стратифицированные общие баллы, приведенные в исходной статье [123], по четырем категориям, которые отражают различные вероятности рецидива и прогрессирования на 1-м и 5-м году (УД 2а).

Таблица 6.1. Шкала оценки риска прогрессирования и рецидивирования

Коэффициент	Рецидивирование	Прогрессирование
Количество опухолей		
Одна	0	0
2–7	3	3
>8	6	3
Диаметр опухоли, см		
<3	0	0
>3	3	3
Предыдущая частота рецидивов в год		
Первичная опухоль	0	0
<1	2	2
>1	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
Сопутствующая CIS		
Нет	0	0
Да	1	6
Степень (по классификации ВОЗ 1973 г.)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общий балл	0-17	0-23

Таблица 6.2. Вероятность рецидива и прогрессирования заболевания в соответствии с общей суммой баллов

Балл по рецидиву	Вероятность рецидивирования в течение 1 года		Вероятность рецидивирования в течение 5 лет	
	%	(95 % ДИ)	%	(95 % ДИ)
0	15	(10*19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Балл по прогрессированию	Вероятность прогрессирования в течение 1 года		Вероятность прогрессирования в течение 5 лет	
	%	(95 % ДИ)	%	(95 % ДИ)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Примечание. Электронные калькуляторы для табл. 6.1 и 6.2, обновленные для телефонов iPhone, iPad-устройств, работающих на ОС Android (телефонов и планшетов), доступны по адресу: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Шкала оценки в баллах для пациентов, получающих лечение БЦЖ, которая предсказывает кратковременные и долговременные риски рецидива и прогрессирования, была опубликована организацией Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Испанская группа по онкологической урологии). Она основывается на анализе 1062 пациентов из четырех проводимых CUETO клинических исследований, в которых сравнивались различные внутривезикулярные варианты лечения БЦЖ. Пациенты получали 12 инстилляций на протяжении 5–6 мес, у них не проводилось немедленных послеоперационных химиотерапевтических процедур или повторной ТУР. Шкала оценки основывается на семи прогностических факторах:

- пол;
- возраст;
- предыдущая частота рецидивов;
- количество опухолей;
- категория T;
- ассоциируемая CIS;
- степень развития опухоли.

Использование таблиц 6.1 и 6.2 показывает, что расчетный риск рецидива ниже, чем тот, что получен по таблицам EORTC. Для прогрессирования вероятность ниже только в случае пациентов с высоким уровнем риска (УД 2а). Более низкий риск в таблицах CUETO может быть связан с использованием БЦЖ, которая является более эффективной формой инстилляционной терапии. Прогностическое значение шкалы EORTC была подтверждена на группе больных CUETO, получивших лечение вакциной БЦЖ и контрольной группе больных, находившихся под длительным наблюдением [125, 126] (УД 2а). Калькулятор риска по данным CUETO можно найти на сайте: <http://www.aeu.es/Cueto.html>.

Для отдельных популяций пациентов были описаны дополнительные прогностические факторы. Женский пол и CIS в области простатической уретры являются важными прогностическими факторами у пациентов с опухолями типа T1G3, которым проводился вводный курс БЦЖ [95] (УД 2b). Рецидив после 3 мес был наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования опухолей T1G2 при лечении методом ТУР [127] (УД 2b). Прогностическое значение патологических факторов, в частности выделение подстадий T1 и необычных патоморфологических вариантов, обсуждается в других разделах (см. раздел 4.5). Требуется дополнительная работа по установлению роли молекулярных маркеров в улучшении предсказательной точности существующих в настоящее время таблиц риска [125, 128].

Особое внимание следует уделять пациентам с опухолями типа T1G3 в случае псевдодивертикула мочевого пузыря, так как в стенке дивертикула отсутствует мышечный слой.

6.2. Карцинома *in situ*

Без лечения около 54% случаев карцином *in situ* у пациентов прогрессирует с инвазией в мышечный слой [130] (УД 3). К сожалению, отсутствуют надежные прогностические факторы, которые могли бы использоваться для предсказания течения заболевания и указания наиболее опасных случаев. Публикации опираются на ретроспективный анализ небольших серий пациентов, и заключения неоднородны. Некоторые исследования сообщают о том, что прогноз ухудшается в случае одновременного наличия CIS и опухолей T1 [131, 132], в случае широко распространенных CIS [133] и CIS в области простатической уретры [95] (УД 3).

В различных публикациях продемонстрировано, что ответ на внутривезикулярное лечение БЦЖ или химиотерапию является важным прогностическим фактором для оценки последующей прогрессии и смерти в результате РМП [124–127]. У 10–20% больных с полным ответом на терапию в последующем регистрируют прогрессирование с развитием мышечно инвазивного РМП, а у не ответивших на внутривезикулярную терапию эта доля достигает 66%. (УД 2а).

6.3. Рекомендации по стратификации пациентов в группы риска

Исходя из доступных прогностических факторов, в частности из данных, приведенных в таблицах риска EORTC, эксперты рекомендуют стратифицировать пациентов по трем группам риска, что облегчит рекомендации по лечению.

В табл. 6.3 приведены определения этих групп риска с учетом вероятностей из таблиц EORTC, относящихся к рецидивированию, и в особенности к прогрессированию. Рекомендации сходные, но не идентичны тем, которые предоставлены Международной группой по вопросам рака мочевого пузыря [137].

Для индивидуального предсказания риска рецидива или прогрессирования опухоли по исходу различных сроков после операции ТУР настоятельно рекомендуется использовать таблицы рисков EORTC и соответствующий калькулятор.

Таблица 6.3. Стратификация по группам риска

Стратификация по группам риска	Характеристики
Опухоли с низким уровнем риска	Первичные единичные типа Ta, G1 NC3 - низкая степень злокачественности < 3 см, без CIS
Опухоли с промежуточным уровнем риска	Все опухоли, не входящие в две смежные категории (между категориями низкого и высокого риска)
Опухоли с высоким уровнем риска	Любые из указанных ниже: <ul style="list-style-type: none">• опухоли типа T1;• опухоли типа G3 BC3 - высокая степень злокачественности;• CIS;• многочисленные и крупные (> 3 см) опухоли типа Ta G1G2 (в данном случае должны быть представлены все состояния)

6.3.1 Рекомендации по стратификации NMIBC (табл. 6.4)

Таблица 6.4. Стратификация NMIBC

Рекомендации	СР
Стратифицируйте пациентов по трем группам риска в соответствии с таблицей 6.4	В
Применяйте таблицы риска EORTC и соответствующие калькуляторы для индивидуального прогнозирования риска рецидива опухоли и ее прогрессирования спустя различное время после ТУР	В

7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ КУРЕНИЯ

Было подтверждено, что курение повышает риск прогрессирования и рецидива опухоли. Кроме того, сообщается, что у ранее куривших больных РМП регистрировали лучший ответ на лечение, если они бросали курить [138–142] (УД 2–3). Всем курильщикам с подтвержденным NMIBC следует рекомендовать бросить курить.

8. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

8.1. Внутрипузырная химиотерапия

Хотя современная операция ТУР сама по себе в состоянии полностью удалить опухоли стадии Та, Т1, не смотря на это эти опухоли рецидивируют и могут прогрессировать в МИРМП. Высокая вариабельность в частоте рецидива в 3-месячный срок указывает на то, что ТУР оказывается неполной или провоцирует рецидив у значительной доли пациентов [90]. Следовательно, необходимо назначать адьювантную терапию всем больным.

8.1.1. *Однократное немедленное применение послеоперационной внутрипузырной химиотерапии*

Раннее однократное применение химиотерапии, как было показано, действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР и за счет абляционного эффекта (хеморезекции) остаточных опухолевых клеток в месте резекции, а также за счет уничтожения мелких незамеченных опухолей [143–146] (УД: 3).

В трех больших мета-анализах, включавших от 1476 до 3103 больных продемонстрировано, что одно немедленное проведение химиотерапии после ТУР значительно снижает частоту рецидивирования с 11,7 до 13,0 % по сравнению с ТУР без химиотерапии [147–149] (УД 1а). Хотя ни в одном из мета-анализов не давался ответ на вопрос, для какой категории пациентов немедленная химиотерапия была наиболее полезной, некоторые недостаточно подкрепленные данные из двух подгрупповых анализов [150, 151] позволяют предположить, что немедленная химиотерапия наиболее эффективна в случае типов опухолей с минимальной тенденцией к рецидивированию, т.е. в случае одиночных первичных или мелких опухолей. Митомицин С, эпирубицин и доксорубицин продемонстрировали эффективность. Прямого сравнения препаратов не проводили. [147–149] (УД 1а).

В одном из подгрупповом и в одном комбинированном анализе продемонстрировано, что немедленное применение химиотерапии может влиять на рецидивирование даже в том случае, если в дальнейшем проводят адьювантные инстилляции [152, 153] (УД 2а). В противоположность этому значительное количество отложенных во времени повторных сеансов внутрипузырной химиотерапии могут также уменьшить рецидивы, связанные с имплантацией опухоли [145, 152, 153]. Тем не менее весьма вероятно, что немедленный сеанс химиотерапии может быть более эффективен в отношении предотвращения рецидивирования, нежели любые отдельные сеансы, назначаемые после немедленной химиотерапии [145, 154]

(УД 3). Ясно, что необходимо больше исследований, которые бы сравнивали режимы немедленной и отложенной химиотерапии.

Предотвращением имплантации опухолевых клеток нужно начать заниматься в первые часы после того, как эти клетки появятся. Уже через несколько часов клетки прочно имплантируются и покрываются межклеточным матриксом.

(УД 3). Во всех исследованиях, посвященных внутрипузырной инстиляции химиопрепарата, сеансы проводились в течение 24 ч после операции. Для достижения максимальной эффективности немедленного сеанса следует предусмотреть гибкие методики, которые позволят начать химиотерапию как можно раньше, в палате пробуждения или даже непосредственно в операционной.

Немедленное проведение послеоперационной химиотерапии отменяется в случае любой явной или подозреваемой интра- или экстраперитонеальной перфорации, вероятность которых увеличивается в случае обширных резекций ТУР, а также в ситуациях кровотечения, которые требуют ирригации мочевого пузыря. Сестринскому персоналу следует дать четкие указания относительно контроля выпуска химиопрепарата из мочевого пузыря по окончании сеанса химиотерапии. В случае экстравазации препарата у пациентов наблюдались тяжелые осложнения [158].

8.1.2. *Дополнительные адьювантные внутрипузырные инстилляциии химиопрепаратов*

Потребность в последующей адьювантной внутрипузырной терапии зависит от прогноза. У пациентов с низким уровнем риска однократная немедленная инстиляция химиопрепарата снижает риск рецидива и считается стандартным вариантом лечения [147] (УД 1а). До последующего рецидива этим пациентам не следует назначать никакого другого лечения. Для других категорий пациентов, однако, однократная немедленная инстиляция химиопрепарата является недостаточным вариантом лечения из-за значительной вероятности рецидива и (или) прогрессирования.

В большом мета-анализе, включавшем 3703 больных из 11 рандомизированных исследований продемонстрировано высокозначимое сокращение на 44% шансов на рецидив в течение года в пользу химиотерапии по сравнению с ТУР без химиотерапии. Это соответствует абсолютной разнице в 13–14 % по количеству пациентов с рецидивами. В противоположность химиотерапии в двух

мета-анализах было показано, что БЦЖ терапия может уменьшить риск прогрессирования опухоли [160,161] (УД 1a) (см. раздел 8.2.1). Кроме того, поддерживающая терапия с помощью БЦЖ оказалась значительно более успешной в предотвращении рецидивов, нежели режимы лечения с применением митомицина С (ММС) или эпирубицина [162–164] (см. раздел 8.2.1) (УД 1a). Однако БЦЖ вызывает значительно больше побочных эффектов, нежели химиотерапия [164] (УД 1a).

По поводу длительности и частоты сеансов химиотерапии согласие не достигнуто. Систематический обзор РКИ со сравнением различных режимов внутривезикулярной химиотерапии приводит к заключению о том, что идеальная длительность и интенсивность сеансов остаются неопределенными из-за противоречивых данных [165]. Имеющиеся данные не подтверждают целесообразности лечения длительностью более 1 года (УД 3).

8.1.3. Оптимизация эффективности внутривезикулярной химиотерапии

Имеются некоторые многообещающие данные относительно повышения эффективности ММС с использованием микроволновой гипертермии (Synergo) или электрофореза (EMDA) у пациентов с опухолями высокого риска. Однако имеющиеся в настоящий момент данные свидетельства ограничены. Количество пациентов в проспективных исследованиях с использованием микроволновой гипертермии было невелико, с неполными данными о прогрессировании. В одном из исследований 212 пациентов сравнивали применение БЦЖ с последовательным применением БЦЖ и ММС методом электрофореза, при этом в группе электрофореза была обнаружена значительная положительная динамика в отношении рецидива и прогрессирования [166, 167] (УД 2b). Так или иначе, оба метода все еще считаются экспериментальными.

В одном РКИ с использованием ММС было показано, что изменение рН мочи, снижение мочеотделения и буферизация внутривезикулярного раствора снижают частоту рецидивов [168] (УД 1b). В другом исследовании сообщалось, что часовой сеанс ММС был более эффективен, чем 30-минутный, но сравнения эффективности 1 и 2 ч инстилляций не проводили [169] (УД 3).

В другом РКИ с использованием эпирубицина было документально зафиксировано, что концентрация препарата важнее длительности сеанса [170] (УД 1b). С учетом этих данных, которые требуют подтверждения, выглядит обоснованной рекомендация пациентам не употреблять жидкость утром в день сеанса химиотерапии, а также рекомендация растворять препарат в буферном растворе с оптимальным рН.

8.2. Внутривезикулярная иммунотерапия БЦЖ

8.2.1. Эффективность БЦЖ

Пять мета-анализов подтвердили, что БЦЖ после ТУР превосходит одиночную операцию ТУР или сочетание ТУР с химиотерапией для предотвращения рецидива мышечно-неинвазивных опухолей [162, 171–174] (УД: 1a). Недавно были проведены три РКИ, посвященных опухолям промежуточно- и высокого уровня риска. БЦЖ сравнивался с комбинацией эпирубицина и интерферона [175], с ММС [176] и только с эпирубицином [163]. Все эти исследования подтвердили превосходство БЦЖ в отношении предотвращения рецидивов опухолей (УД 1a). Эффект этот длительный [163, 176] и был также обнаружен в отдельном анализе пациентов с опухолями среднего уровня риска [163].

В одном мета-анализе [162] оценивались индивидуальные данные по 2820 пациентам, участвовавшим в девяти РКИ, в которых сравнивалась эффективность ММС и БЦЖ. В исследованиях с использованием БЦЖ в качестве поддерживающего лечения отмечалось 32% снижение риска рецидива при использовании БЦЖ по сравнению с ММС ($p < 0,0001$) в сравнении с 28% повышением риска рецидива ($p = 0,006$) у пациентов, получавших лечение БЦЖ, в исследованиях без поддержки БЦЖ.

В двух мета-анализах продемонстрировано, что лечение с помощью БЦЖ предотвращает или, по меньшей мере, отсрочивает риск прогрессирования опухоли [160, 161] (УД 1a). В мета-анализе, проведенном группой EORTC-GUGC, оценили данные 4863 больных (81,6 % с папиллярными опухолями и 18,4 % с первичной или одновременно протекающей CIS), участвовавших в 24 РКИ. Использовались пять разных штаммов БЦЖ, и в 20 из этих исследований использовались те или иные виды поддерживающего лечения с помощью БЦЖ. За медиану времени наблюдения в 2,5 года, у 260 из 2658 пациентов (9,8%), получавших лечение БЦЖ, наблюдалось прогрессирование опухоли, по сравнению с 304 из 2205 (13,8 %) в контрольных группах (только ТУР, ТУР + внутривезикулярная химиотерапия или ТУР + другая иммунотерапия). Это означает, что поддерживающее лечение с помощью БЦЖ снижает риск прогрессирования опухолевого процесса на 27% ($p = 0,0001$). Схожее снижение риска прогрессирования наблюдается и у пациентов с папиллярными опухолями типа Ta, T1, и у пациентов с CIS. В недавно опубликованном РКИ с длительным периодом наблюдения продемонстрировано значительно меньшая частота отдаленного метастазирования и лучшая об-

щая и опухолево-специфическая выживаемость у больных, которым применяли БЦЖ терапию, по сравнению с эпирубицином [163] (УД 1b). С другой стороны, мета-анализ индивидуальных данных по пациентам не смог подтвердить сколько-нибудь статистически значимой разницы между ММС и БЦЖ в отношении прогрессирования, выживаемости и причины смерти [162].

Противоречивые результаты в результатах исследований могут объясняться различными характеристиками пациентов, длительностью времени наблюдения, методологией и статистической силой исследований. Однако большинство исследований показывает, что применение БЦЖ (включая поддерживающее лечение) приводит к уменьшению риска прогрессирования в случае опухолей высокого и среднего риска.

В двух других мета-анализах было высказано предположение о том, что некоторый сдвиг в пользу пациентов, получавших лечение БЦЖ, может быть вызван тем, что в исследования включались пациенты, которым ранее проводилась внутрипузырная химиотерапия [177, 178]. В наиболее недавно опубликованных мета-анализах, однако, БЦЖ терапия с поддерживающим режимом была более эффективна, чем ММС, у пациентов, которые ранее получали химиотерапию [162] (УД 1a).

8.2.2. *Оптимальный режим БЦЖ-терапии*

Первичные сеансы БЦЖ проводятся по классической эмпирической 6-недельной схеме, предложенной Моралесом в 1976 г. [179]. Для оптимальной эффективности БЦЖ следует назначать в поддерживающем режиме [(160–162, 174] (УД 1a). В мета-анализе группы EORTC-GU польза была выявлена только для тех пациентов, которые получали БЦЖ в поддерживающем режиме. Использовались различные режимы поддерживающего лечения, начиная с 10 сеансов на протяжении 18 нед до 27 сеансов на протяжении 3 лет. Мета-анализ не смог определить, какой из режимов поддерживающего лечения БЦЖ был лучшим [161]. В своем мета-анализе Böhle и соавт. пришли к выводу, что, по меньшей мере, год поддерживающего лечения с помощью БЦЖ необходим для того, чтобы проявилось преимущество БЦЖ в сравнении с ММС для предотвращения рецидива или прогрессирования [160, 174] (УД 1a).

Оптимальное количество начальных инстилляций и оптимальная частота поддерживающих сеансов остаются неизвестными [181]. Однако в РКИ с участием 1355 пациентов EORTC продемонстрировано, что при полноценном дозировании БЦЖ 3-летний курс поддерживающего лечения снижает частоту рецидивов по сравнению с БЦЖ терапией в течение года у пациентов с опухолями высокого, но не среднего риска. Разницы в прогрессировании или общем выживании не обнаружили [178] (УД 1b).

Польза от двух дополнительных лет поддерживающего лечения у пациентов с высоким уровнем риска должна быть взвешена относительно дополнительных расходов и неудобства для пациента.

8.3.2. *Токсичность БЦЖ*

Внутрипузырное лечение с помощью БЦЖ ассоциируется с большим количеством побочных эффектов по сравнению с внутрипузырной химиотерапией [164] (УД 1a). Однако серьезные побочные эффекты случаются менее чем у 5% пациентов и эффективно лечатся практически во всех случаях [182] (УД 1b). Было показано, что график поддерживающего лечения не ассоциируется с повышенным риском побочных эффектов по сравнению с вводным курсом лечения [182]. Побочные эффекты, требовавшие прекращения лечения, чаще наблюдали на первом году лечения [183].

Основные осложнения могут появиться после системной абсорбции лекарственного препарата. Следовательно, нужно учитывать противопоказания к внутрипузырному применению БЦЖ. Абсолютными противопоказаниями к применению БЦЖ являются:

- первые 2 нед после ТУР;
- наличие у пациентов макрогематурии;
- травма при катетеризации;
- наличие у пациентов симптомов инфекции мочевыводящих путей.

Лейкоцитурия, микроскопическая гематурия или асимптомическая бактериурия не являются противопоказаниями к применению БЦЖ, и в этих случаях нет необходимости проводить профилактику антибиотиками [184–186] (УД 3).

БЦЖ следует использовать с осторожностью (относительные противопоказания) у пациентов со сниженным иммунитетом (после иммуносупрессии, при наличии ВИЧ-инфекции) [187], хотя в некоторых небольших исследованиях показано, что у пациентов с подавленным иммунитетом применение БЦЖ было столь же эффективно и не сопровождалось увеличением осложнений по сравнению с пациентами с нормальным иммунным статусом [188, 189] (УД 3).

Лечение побочных эффектов применения БЦЖ должно соответствовать их типу и выраженности. Рекомендации для индивидуальных ситуаций предоставлены Международной группой по раку мочевого пузыря (IVCG) и испанской группой [190, 191] (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Варианты лечения побочных эффектов, ассоциированных с БЦЖ терапией [190,192,193]

Варианты лечения местных побочных эффектов (взято у группы IBCG с изменениями)	
Симптомы цистита	Если спустя несколько дней симптомы ослабевают: продолжать сеансы БЦЖ
	Если симптомы сохраняются или усиливаются: a. Отложить сеансы применения БЦЖ. b. Провести посев мочи. c. Начать эмпирическое лечение антибиотиками
	Если симптомы продолжают проявляться даже при лечении антибиотиками: d. При положительном результате посева — антибиотики согласно чувствительности. e. При отрицательном результате посева— хинолоны и, возможно, анальгетики и противовоспалительные в виде внутрипузырных инстилляций 1 раз в день в течение 5 дней (при необходимости повторить цикл) [194]
	Если симптомы не проходят: противотуберкулезные средства и глюкокортикоиды
	Если нет реакции на лечение и (или) отмечается сморщивание мочевого пузыря: радикальная цистэктомия
Гематурия	Провести посев мочи для исключения геморрагического цистита, если имеются другие симптомы
	Если гематурия продолжается, выполнить цистоскопию для оценки наличия опухоли мочевого пузыря
Симптоматический гранулематозный простатит	Симптомы проявляются редко: выполнить посев мочи
	Хинолоны: если хинолоны не будут эффективны: изониазид (300 мг/сут) и рифампицин (600 мг/сут) в течение 3 мес
	Прекратить внутрипузырную терапию
Эпидидимоорхит	Выполнить посев мочи, назначить хинолоны
	Прекратить внутрипузырную терапию
	Орхидэктомия при абсцессе или если нет реакции на лечение
Варианты лечения в случае системных побочных эффектов	
Общее плохое самочувствие, лихорадка	Обычно проходит само в течение 48 ч с назначением жаропонижающих или без них
Артралгия и (или) артрит	Редкое осложнение, считается результатом аутоиммунной реакции
	Артралгия: лечение НПВС
	Артрит: НПВС. Если реакции нет или она частичная, перейти на глюкокортикоиды, высокодозные хинолоны или противотуберкулезные препараты [192]
Постоянная лихорадка с высокой температурой (выше 38,5 °С в течение более чем 48 ч)	Прекратить сеансы лечения БЦЖ навсегда
	Немедленная оценка состояния: посев мочи, анализы крови, рентген грудной клетки
	Быстрое лечение более чем двумя антимикробными препаратами, пока проводится диагностическое оценивание
	Консультация с инфекционистом Предотвращение: начало БЦЖ-терапии не ранее чем через 2 нед после ТУР (если нет признаков или симптомов гематурии)
БЦЖ-сепсис	Прекращение БЦЖ
	В случае тяжелой инфекции: • высокие дозы хинолонов или изониазида, рифампицина и этамбутола, 1,2 г/сут на протяжении 6 мес; • раннее назначение глюкокортикоидов в высоких дозах на все время проявления симптомов. Возможно применение эмпирических неспецифических антибиотиков, действующих на грамотрицательные бактерии и (или) энтерококки
Аллергические реакции	Антигистамины и противовоспалительные средства
	Следует рассматривать назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина в случае, если симптомы не проходят
	Терапию следует отложить до прекращения аллергической реакции

8.2.4. Оптимальная доза БЦЖ

Для уменьшения токсичности БЦЖ предлагается давать пациенту сниженную дозу препарата при каждом сеансе.

В исследовании CUETO сравнение лечения полной дозой и 1/3 полной дозы БЦЖ у 500 пациентов не показало различий в эффективности. Однако предполагается, что полная доза БЦЖ более эффективна при наличии мультифокальных опухолей (УД 1b). Хотя о токсичности при уменьшении дозы сообщало меньшее количество пациентов, частота проявлений тяжелой системной токсичности была одинаковой в группах стандартной и сниженной дозы. Та же испанская группа показала в проспективном РКИ, что 1/3 стандартной дозы БЦЖ может быть минимально эффективной при опухолях с промежуточным уровнем риска. Дальнейшее снижение дозы до уровня 1/6 привело к уменьшению эффективности предотвращения рецидивов, но не привело к уменьшению токсичности [197] (УД 1b).

Однако EORTC не нашел никаких различий в токсичности между 1/3 и полной дозой БЦЖ, при этом треть дозы ассоциировалась с более высокой частотой рецидивов, в особенности при условии, что ее проводили пациентам в течение только года после операции [178] (УД 1b).

8.5.2. Штаммы БЦЖ

Отсутствуют однозначные доказательства того, что различным штаммам БЦЖ присуща разная клиническая эффективность.

8.2.6. Показания к БЦЖ-терапии

Хотя БЦЖ и является очень эффективным видом лечения, имеется консенсус в отношении того, что не всем пациентам с НМИ РМП следует назначать лечение БЦЖ в связи с риском токсичности. Решающее значение при выборе лечения имеет риск для пациента.

- БЦЖ не изменяет течения заболевания в случае опухолей низкого риска и может считаться избыточным вариантом лечения для пациентов данной категории.
- У пациентов с опухолями высокого риска, которым не проводилась радикальная цистэктомия, показано лечение полной дозой БЦЖ в течение 1–3 лет. Польза от второго и третьего годов поддерживающего лечения в отношении предотвращения рецидивов у пациентов с высоким риском должна быть взвешена относительно дополнительных расходов и неудобства для пациента.
- У пациентов с опухолями промежуточного риска полнодозовая терапия БЦЖ на протяжении 1 года более эффективна, чем химиотерапия для предотвращения рецидива. Однако она связана с большим количеством побочных эффектов, чем химиотерапия. Поэтому в качестве варианта остаются БЦЖ в поддерживающем режиме и внутривезикулярная химиотерапия. Окончательный выбор определяется риском рецидива и прогрессирования для конкретного пациента и эффективностью и побочными эффектами выбранного режима лечения.

8.3. Особенности лечения CIS

8.3.1. Тактика лечения

Если вместе с НМИ РМП наблюдается CIS, терапию следует определять, исходя из наличия инвазивной опухоли. Выявление CIS вместе с опухолями типа Ta, T1 повышает риск рецидива и прогрессирования таких опухолей [123, 124] и делает дальнейшее лечение обязательным. Стратегия лечения в целом опирается на критерии, приведенные в разделах 8.1, 8.2, 8.4 и 9.

CIS нельзя вылечить только эндоскопической процедурой. гистологический диагноз CIS должен сопровождаться дальнейшим лечением, либо сеансами внутривезикулярной БЦЖ, либо радикальной цистэктомией (УД 4). Отсутствует консенсус по вопросу о том, проводить ли консервативное (внутрипузырное) лечение БЦЖ или же прибегать в этом случае к агрессивной терапии (радикальной цистэктомии). Не хватает рандомизированных исследований инстилляционной терапии и ранней радикальной цистэктомии в качестве немедленного первичного лечения. Показатели опухоли-специфической выживаемости после ранней радикальной цистэктомии в случае CIS отличные, но при этом 45–50% пациентов получают избыточное лечение [198] (УД 3).

8.3.2. Когортные исследования

В ретроспективных оценках состояния пациентов с CIS при внутривезикулярной химиотерапии полный ответ регистрировали у 48% пациентов, а при использовании БЦЖ этот показатель составил 72–93% [130–133, 199] (УД 2a). До 50% больных с полным ответом на терапию могут спрессионировать с появлением инвазивного РМП или экстрапузырного распространения [133, 180, 199, 200] (УД 3).

8.3.3. *Проспективные рандомизированные исследования*

К сожалению, у пациентов только с CIS было проведено всего несколько рандомизированных клинических исследований. Таким образом, возможность определить различие в результатах лечения и надежность заключений сомнительна.

Мета-анализ клинических испытаний по сравнению внутрипузырного применения БЦЖ и внутрипузырной химиотерапии (ММС, эпирубицин или адриамицин) у пациентов с CIS продемонстрировал значительное улучшение частоты ответов после применения БЦЖ и уменьшение на 59 % риска не эффективности БЦЖ терапии (ОШ = 0,41, $p = 0,0001$). В клинических исследованиях, где проводилось сравнение БЦЖ и ММС, продолжительность эффективности БЦЖ была меньше, но БЦЖ в поддерживающем режиме превосходит ММС (ОШ = 0,57, $p = 0,04$) (УД 1а).

В мета-анализе EORTC-GUCG, посвященном оценке частоты прогрессирования (подгруппа из 403 пациентов с CIS) БЦЖ снижала риск прогрессирования на 35 % по сравнению с внутрипузырной химиотерапией или другой иммунотерапией (ОШ = 0,65, ДИ 95 %, 0,36–1,16, $p = 0,10$) [161] (УД 1b). Ни в одном клиническом исследовании не было продемонстрировано превосходство комбинации БЦЖ и ММС по сравнению с одной лишь БЦЖ [202].

Резюмируя, можно сказать, что по сравнению с химиотерапией БЦЖ терапия в случае CIS повышает частоту полных ответов, процент полностью выздоровевших пациентов и уменьшает риск прогрессирования опухоли (УД 1а).

8.3.4. *Лечение экстравезикальной CIS*

Пациенты с CIS подвержены высокому риску экстравезикального роста опухоли в верхних мочевыводящих путях и в простатической части уретры. Solsona и соавт. обнаружили, что у 87 из 138 пациентов (63%) с CIS внепузырные проявления рака наблюдались еще во время первичного осмотра или же в ходе последующего контроля [203]. Выживаемость пациентов с внепузырным развитием рака хуже, чем у тех, кто имеет CIS только в мочевом пузыре [203] (УД 3).

В простате CIS может присутствовать только в эпителиальной выстилке простатической уретры или в протоках предстательной железы [198]. Эти ситуации могут сопровождаться инвазией опухоли в строму простаты, что соответствует стадии T4a, при которой обязательной является немедленная радикальная цистопростатэктомия.

Пациенты с CIS в эпителиальной выстилке простатической уретры могут получать в качестве лечения внутрипузырные инстилляций БЦЖ. Трансуретральная резекция простаты может улучшить контакт БЦЖ с простатической уретрой [87, 198, 204] (УД 3).

У пациентов с вовлечением протоков предстательной железы были продемонстрированы многообещающие результаты, но только в небольших исследованиях, поэтому данных недостаточно для выдачи четких рекомендаций относительно лечения [205]. Однозначных результатов при применении консервативной терапии не получили, в связи с чем основным методом является радикальное оперативное лечение [204] (УД 3). Лечение CIS в верхних мочевыводящих путях обсуждается в рекомендациях, посвященных уротелиальным карциномам верхних мочевыводящих путей.

8.4. *Лечение в случае неудачной внутрипузырной терапии*

8.4.1. *Неэффективность внутрипузырной терапии*

У пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, спрессиовавших после химиотерапии, БЦЖ-терапия может быть эффективной. Предыдущая химиотерапия не влияет на эффективность инстилляций БЦЖ [162] (УД 1а).

8.4.2. *Рецидивы и случаи неэффективного внутрипузырного применения БЦЖ (табл. 8.2)*

Таблица 8.2. Категории неэффективного лечения при внутрипузырном применении БЦЖ (начало)

<p>Рецидив после БЦЖ терапии</p> <p>Любой случай обнаружения мышечно-инвазивной опухоли в период наблюдения. БЦЖ рефрактерные опухоли.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Если мышечно-неинвазивная папиллярная опухоль высокой степени злокачественности присутствует при осмотре через 3 мес. Дальнейшее консервативное лечение с помощью БЦЖ ассоциируется с высоким риском прогрессирования [134, 207] (УД 3).2. Если присутствует CIS (без сопутствующей папиллярной опухоли) на 3-м и 6-м месяцах контроля. У пациентов, у которых выявлена CIS на 3-м месяце контроля, дополнительный курс БЦЖ может привести к полному излечению более чем 50 % случаев [48] (УД 3).
--

Таблица 8.2. Категории неудачного лечения при внутрипузырном применении БЦЖ (окончание)

3. Если во время лечения БЦЖ будет выявлено наличие опухоли высокой степени злокачественности*. Рецидив высокой степени злокачественности после БЦЖ Рецидив опухоли высокой степени злокачественности/3-й степени (по ВОЗ 2004/1973) после завершения поддерживающего курса БЦЖ, несмотря на первоначальный ответ [208] (УД 3)*.

Непереносимость БЦЖ

Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют проводить лечение с помощью БЦЖ до завершения вводного курса [191]

* Случаи, когда у пациента во время лечения БЦЖ или после него у пациента рецидивирует рак низкой степени развития, не считаются неудачным исходом лечения БЦЖ.

8.4.3 Лечение после не эффективности БЦЖ терапии и рецидивов после применения БЦЖ

Рекомендации по лечению приведены в табл. 8.3. Они отражают категории, упомянутые в табл. 8.2, и характеристики опухоли на момент возникновения рецидива.

Пациенты, у которых лечение БЦЖ потерпело неудачу, вряд ли будут демонстрировать отклик на дальнейшее лечение БЦЖ; следовательно, предпочтительным вариантом лечения остается радикальная цистэктомия. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что лечение БЦЖ подходит для случаев рецидивирующих опухолей невысокой степени злокачественности и даже для некоторых случаев опухолей высокой степени злокачественности (УД 3). Кроме того, существует несколько стратегий сохранения мочевого пузыря, которые могут быть разделены на такие категории, как иммуно-, химио-, приборная и сочетанная терапия [211]. Переход от БЦЖ к этим опциям может дать ответ у больных после не эффективности БЦЖ терапии при мышечно-неинвазивном РМП [209, 212–221] (УД 3).

Существуют ограниченные доказательства того, какой из вариантов наиболее благоприятен. В одном из исследований показано, что гемцитабин превосходит ММС у пациентов, которым ранее проводилась иммунотерапия с помощью БЦЖ (УД 2) [222]. Однако любые другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, в настоящее время должны рассматриваться как онкологически менее эффективные, если у пациента зарегистрировали прогрессирование на фоне БЦЖ терапии [134, 206, 207] (УД 3).

Мало что известно об оптимальном лечении пациентов с опухолями высокого риска, которые не смогли завершить курс лечения БЦЖ из-за его непереносимости. Инстилляцией гемцитабином или ММС в сочетании с гипертермией представляются хорошим вариантом для таких пациентов [166, 222] (УД 3).

8.5. Рекомендации по адьювантному лечению опухолей стадии Ta, T1 и рака *in situ* (CIS) (табл. 8.3)

Таблица 8.3. (Начало)

Рекомендации	СР
Курильщикам с подтвержденным НМИ-РМП следует рекомендовать бросить курить	В
Для опухолей, с предполагаемым низким или средним риском, рекомендуется один немедленный сеанс химиотерапии	А
В случае опухолей с низким риском одна немедленная инстилляция химиотерапии рекомендуется в качестве законченного адьювантного лечения	А
У пациентов с опухолями стадии Ta среднего риска после одной немедленной инстилляции химиотерапии следует выполнить годичный курс полного курса лечения БЦЖ или продолжить курс химиотерапии сроком на 1 год	А
Пациентам с опухолями высокого риска показана полная дозовая внутрипузырная терапия БЦЖ длительностью от 1 до 3 лет	А
Пациенты с CIS в эпителиальной выстилке простатической уретры могут получать в качестве лечения внутрипузырные инстилляцией БЦЖ с предшествующей трансуретральной резекцией простаты	С
Для пациентов, у которых риск прогрессирования опухоли очень высок (таблица 9.1), следует рассмотреть вариант немедленной радикальной цистэктомии	С
Пациентам, у которых БЦЖ терапия была неэффективна, показана радикальная цистэктомия	В

Таблица 8.3. (Окончание)

Для пациентов, у которых зарегистрирована не эффективность БЦЖ терапии и им не может быть выполнена радикальная цистэктомия, вариантом лечения является химиотерапия гемцитабином или ММС в сочетании с гипертермией	С
Внутрипузырная химиотерапия	
В течение 24 ч после ТУР должна быть выполнена одна немедленная инстилляционная химиотерапии	С
Одну немедленную инстилляцию химиотерапии следует отменить в любом случае открытой/подозреваемой внутри- либо внебрюшинной перфорации (после обширной ТУР) или при наличии кровотечения, которое требует ирригации мочевого пузыря	С
Оптимальный график последующей внутрипузырной химиотерапии и ее длительность четко не определены и не должны превышать 1 года	С
Если назначается внутрипузырная химиотерапия, рекомендуется использовать препарат при его оптимальном рН и поддерживать концентрацию препарата во время сеанса путем ограничения приема жидкости	В
Каждый сеанс должен длиться 1–2 ч	С
Внутрипузырная иммунотерапия с помощью БЦЖ	
Абсолютные противопоказания к проведению внутрипузырной терапии БЦЖ: • первые 2 нед после ТУР; • наличие у пациентов макрогематурии; • травма в ходе катетеризации; • у больных с симптоматической инфекцией	С
Лечение побочных эффектов внутрипузырного применения БЦЖ должно соответствовать их типу и выраженности. См. табл. 8.1	С

9. РАДИКАЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ В СЛУЧАЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

Если показана радикальная цистэктомия до получения гистологического подтверждения прогрессирования в мышечно-инвазивную опухоль, то по срокам она может быть либо немедленной (сразу же после установления диагноза НМИ-РМП), либо ранней (после неэффективности БЦЖ).

Есть несколько причин, по которым для ряда пациентов с НМИ-РМП следует рассматривать возможность радикальной цистэктомии.

- Установление стадии опухолей T1 посредством ТУР малонадежно, и 27–51% пациентов после радикальной цистэктомии ставится диагноз опухоли более высокой стадии [98, 119, 223–234] (УД 3).
- У некоторых пациентов с мышечно-неинвазивными опухолями заболевание прогрессирует в мышечно-инвазивную форму.
- Ретроспективно было показано, что пациенты с высоким риском НМИ-РМП, которые подвергаются скорее ранней, нежели отсроченной радикальной цистэктомии в связи с рецидивом опухоли после первоначального лечения методом ТУР и БЦЖ, имеют лучшие показатели выживаемости [235] (УД 3).

Потенциальная польза радикальной цистэктомии должна быть взвешена относительно риска, смертности и воздействия на качество жизни. Обоснованным является предложение немедленной радикальной цистэктомии пациентам с теми мышечно-неинвазивными опухолями, у которых выявлен максимальный риск прогрессирования опухоли [39,95,123,124] (УД 3), включая следующие состояния:

- многочисленные и (или) крупные опухоли (> 3 см) T1, высокой степени злокачественности (BC3) (G3);
- опухоли T1, BC3 (G3) с одновременной CIS;
- ранний рецидив опухолей T1, BC3 (G3);
- T1G3 и CIS в простатической уретре;
- наличие необычной гистологии уротелиальной карциномы (см. раздел 4.5);
- лимфососудистая инвазия;
- неработающий мочевой пузырь.

Пользу и риск немедленной и отсроченной цистэктомии следует обсудить с пациентами. Пациентов нужно информировать о пользе и рисках обоих подходов. Индивидуальные факторы, например пол, возраст или местоположение опухоли в (псевдо)дивертикуле, должны учитываться в связи с тем, что у женщин прогноз хуже, у опухолей высокого риска существует пожизненный риск прогрессирования после БЦЖ, а дивертикул представляет собой потенциальный риск опухоли [129].

Настоятельно рекомендуется радикальная цистэктомия у пациентов с опухолями, рефрактерными к БЦЖ, как упоминалось выше. Задержка в проведении радикальной цистэктомии может привести к уменьшению опухолево-специфической выживаемости [236] (УД 3). У пациентов, которым радикальная цистэктомия проводилась на момент гистологического определения рака без инвазии в мышечный слой, показатель 5-летней опухолево-специфической выживаемости превышает 80% [237–242] (УД 3).

Таблица 9.1. Рекомендации по лечению опухолей Ta, T1 в соответствии со стратификацией по уровню риска

Категория риска	Определение	Рекомендации по лечению
Опухоли с низким риском	Первичные, единичные, Ta, HC3/G1 менее 3 см, без CIS	Одна немедленная инстилляция химиотерапии
Опухоли с промежуточным уровнем риска	Все случаи, не попадающие в категорию низкого или высокого риска	Один немедленный сеанс химиотерапии с последующим продолжением – химиотерапия либо в течение 1 года, либо не более 1 года полной дозой БЦЖ
Опухоли с высоким риском	Любые из указанных ниже: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли T1; • опухоли G3 (BC3); • CIS; • многочисленные, рецидивирующие и крупные (более 3 см) опухоли Ta G1G2 (все эти условия должны присутствовать) 	Внутрипузырная полная дозовая БЦЖ-терапия в течение 1–3 лет или цистэктомия (опухолях высочайшего риска)
Подгруппа опухолей высочайшего риска	T1G3, ассоциированная с сопутствующей CIS мочевого пузыря, многочисленные и (или) рецидивирующие опухоли T1G3 и (или) крупные опухоли T1G3, T1G3 в сочетании с CIS в простатической уретре, необычная гистология уротелиальной карциномы, ЛСИ	Следует рассмотреть выполнение радикальной цистэктомии
	Неэффективность БЦЖ	Рекомендуется радикальная цистэктомия

Таблица 9.2. Рекомендации по лечению больных с рецидивами и после неэффективности БЦЖ терапии и рецидивов после применения БЦЖ

Категория	Рекомендации по лечению	СР
Опухоли, рефрактерные к БЦЖ терапии	1. Радикальная цистэктомия. 2. Стратегии, направленные на сохранение мочевого пузыря, у пациентов, которым цистэктомия не может быть проведена по тем или иным причинам	В
Рецидив высокой степени злокачественности после БЦЖ	1. Радикальная цистэктомия. 2. Повторный курс БЦЖ. 3. Стратегии сохранения мочевого пузыря	С
Рецидив после БЦЖ с невысоким риском после первичной опухоли промежуточного уровня риска	1. Повторный курс БЦЖ или химиотерапии. 2. Радикальная цистэктомия	С

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

Из-за риска рецидива и прогрессирования пациенты с опухолями мочевого пузыря стадии Ta, T1 и с CIS должны проходить регулярное обследование. Однако частота и длительность цистоскопии и диагностических процедур должно соответствовать индивидуальной степени риска для пациентов. Используя таблицы риска, можно предсказать кратко- и долгосрочные риски рецидивирования и прогрессирования у отдельных пациентов и соответствующим образом адаптировать график обследования [123].

При планировании графика обследования и его методов нужно учитывать следующие аспекты.

- Своевременное выявление мышечно-инвазивных и рецидивирующих мышечно-неинвазивных опухолей ВС3/G3 является критически важным, поскольку задержка с постановкой диагноза и лечением может представлять угрозу для жизни.
- Рецидивирующие опухоли в группе низкого риска почти всегда представлены ранней стадией и опухолями низкой степенью злокачественности.

Мелкие неинвазивные (Ta) папиллярные рецидивы НС3/G1 не представляют немедленной опасности для пациента, и их раннее выявление не является существенно важным для успешного лечения [243–250] (УД 2b). Хорошим и безопасным решением для снижения терапевтической нагрузки может быть амбулаторное прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных опухолей [93] (УД 3). Некоторые авторы отстаивают даже временное активное наблюдение в определенных случаях [249–251] (УД 3).

- Первая цистоскопия спустя 3 мес после ТУР является очень важным прогностическим фактором рецидивирования и прогрессирования [123, 127, 134, 252–254] (УД 1a). Всем пациентам с опухолями стадии Ta, T1 и CIS следует обязательно провести первую цистоскопию 3 мес спустя после ТУР.
- Вероятность рецидива у больных с опухолями низкого риска с 5 летним безрецидивным периодом мала [253] (УД 3). Можно рассмотреть прекращение цистоскопии или замену ее на менее инвазивные методы лечения [254].
- У больных с опухолями среднего и высокого риска рецидив после 10 лет безрецидивного периода не является чем-то необычным [255] (УД 3). Следовательно, рекомендуется пожизненное контрольное обследование.
- Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей с высокой степенью злокачественности [53] (УД 3).
- Положительный результат анализа мочи положительно сказывается на качестве выполняемой после него контрольной цистоскопии [85] (УД 1b), что подтверждает вспомогательную роль анализов мочи во время периода наблюдения.

Неинвазивные методики, которые могли бы заменить цистоскопию при обследовании отсутствуют, в связи с чем обследование должно обязательно включать регулярную цистоскопию (см. раздел 5.8). Нет достаточного количества рандомизированных исследований, которые бы изучали возможность безопасного уменьшения частоты цистоскопии. Рекомендации, представленные в табл. 10.1, основываются в основном на ретроспективном опыте.

10.1. Рекомендации по контрольному обследованию больных после трансуретральной резекции опухолей мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой (табл. 10.1)

Таблица 10.1. Контрольное обследование пациентов после трансуретральной резекции (начало)

Рекомендации	СР
Контрольное обследование в случае опухолей Ta, T1 и CIS основывается на регулярной цистоскопии	A
Пациентам с опухолями низкого риска необходимо выполнять цистоскопию через 3 мес. после операции. Если результат будет отрицательным, следующее вмешательство рекомендовано проводить через 9 мес, а затем ежегодно на протяжении 5 лет	C
Пациентам с опухолями высокого риска необходимо выполнять цистоскопию и анализ мочи на цитологию через 3 месяца после операции. При отрицательном результате следующая цистоскопия и цитологический анализ должны проводиться через каждые 3 мес в течение 2 лет, а затем каждые 6 мес до достижения 5-летнего периода, после этого — ежегодно	C

Таблица 10.1. Контрольное обследование пациентов после трансуретральной резекции (окончание)

Регулярные (ежегодные) визуализации верхних мочевыводящих путей (КТ-ВВУ или ВВУ) рекомендуются в случае опухолей высокого риска	С
В случае выявления подозрительных опухолевых образований при амбулаторной цистоскопии или положительном результате цитологического исследования мочи рекомендовано эндоскопическое исследование с биопсией мочевого пузыря под наркозом	В
При положительном цитологическом исследовании мочи в отсутствие видимых опухолей в мочевом пузыре во время контрольного обследования рекомендовано выполнить мультифокальную биопсию или биопсию с ФДД (если имеется такое оборудование) и обследование внепузырных областей ((КТ-урография, биопсия простатической уретры)	В

11. ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
<http://www.iarc.fr/en/publications/eresources/cancerbases/index.php>
2. 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>
3. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
4. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):1-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497988>
5. 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>
6. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2011 Nov;20(21):4268-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750109>
7. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011 Aug;306(7):737-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>
8. Martini T, Mayr R, Lodde M, et al. Validation of RiskCheck Bladder Cancer®, version 5.0 for risk- adapted screening of bladder cancer. *Urol Int* 2013;91(2):175-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860006>
9. Mir MC, Stephenson AJ, Grubb RL 3rd, et al. Predicting risk of bladder cancer using clinical and demographic information from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial participants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 Dec;22(12):2241-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089460>
10. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010 Apr;102(9):1428-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618>
11. Rushton L, Huchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 2012 Jun;107 Suppl 1:S3-S7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710676>
12. 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>
13. Pesch B, Taeger D, Johnen G, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 2013 Oct 16. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129706>
14. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011 Jun;128(11):2695-708.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20715171>

15. Koutros S, Silverman DT, Baris D, et al. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England bladder cancer study. *Int J Cancer* 2011 Dec;129(12):2894-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678399>
16. Ros MM, Gago-Dominguez M, Aben KK, et al. Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands. *Cancer Causes Control* 2012 Jul;23(7):1139-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581032>
17. 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/>
18. 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/985017019>.
19. 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.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/index.php>
20. 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>
21. 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):835-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166262>
22. 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>
23. May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in Non-invasive 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>
24. van Rhijn BW, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1052-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765886>
25. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011 Feb;107(3):404-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707791>
26. Pellucchi F, Freschi M, Ibrahim B, et al. Clinical reliability of the 2004 WHO histological classification system compared with the 1973 WHO system for Ta primary bladder tumors. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2194-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019037>
27. Cao D, Vollmer RT, Luly J, et al. Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Sep;76(3):593-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381131>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. 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>

32. 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>
33. Comp erat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology* 2013 Dec;63(6):756-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102813>
34. Orsola A, Trias I, Ravent os 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, discussion 238.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963635>
35. Andius P, Johansson SL, Holm ang 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>
36. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012 Feb;61(2):378-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036775>
37. van Rhijn BW, Liu L, Vis AN, et al. Prognostic value of molecular markers, sub-stage and European Organisation for the Research and Treatment of Cancer risk scores in primary T1 bladder cancer. *BJU Int* 2012 Oct;110(8):1169-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448597>
38. 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>
39. Kamat AM. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571>
40. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol* 2012 Dec;43(12):2124-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939957>
41. Comperat E, Roupret M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010 Dec;42(7):650-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080874>
42. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 2012 Nov;25(11):1534-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766788>
43. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007 Jul;70(1):69-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17656211>
44. Hansel DE, Amin MB, Comp erat E, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):321-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088996>
45. Frstrup N, Ulh oi BP, Birkenkamp-Demtr oder K, et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J Pathol* 2012 May;180(5):1824-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449953>
46. Palou J, Algaba F, Vera I, et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Gu erin. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):829-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926620>
47. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol* 2012 Jan;187(1):310-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099989>
48. 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>

49. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998 Jul-Oct;4(4-5):130-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227218>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>
56. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002 Mar;41(3):284-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
57. 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>
58. Burton JL, Goepel JR, Lee JA. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. *J Clin Pathol* 2000 Sep;53(9):718-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041065>
59. Nabi G, Greene D, O'Donnell MO. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol* 2004 Apr;57(4):365-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047737>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. 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>
64. 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>
65. 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.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905609000554>
66. Catto JWF. Old and new urinary markers: Which one is the PSA for bladder cancer? *Eur Urol Suppl* 2008 Feb;7:422-5.
[http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/eursup/article/S1569-9056\(07\)00237-0/abstract](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/eursup/article/S1569-9056(07)00237-0/abstract)
67. 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>
68. 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>

69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. Bergman J, Reznicek 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>
77. Van der Aa MN, 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. 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>
82. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S, et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol* 2010 Nov-Dec;28(6):686-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062653>
83. 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>
84. Babjuk M, Soukup V, Pesl M, et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT_{ap}T₁ bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008 Apr;71(4):718-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400>
85. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010 Jan;183(1):76-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254>
86. 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>
87. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009 Aug;104(4):506-9;discussion 509-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239453>

88. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int* 2012 Jul;110(1):84-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122739>
89. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727>
90. 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 Ta T1 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>
91. 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>
92. Mariappan P, Finney SM, Head E, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012 Jun;109(11):1666-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044434>
93. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698090>
94. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 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>
95. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):118-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115>
96. 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>
97. 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>
98. Huguet J, Crego M, Sabaté S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005 Jul;48(1):53-9;discussion 59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252>
99. Gupta NP, Nayyar R, Hemal AK, et al. Outcome analysis of robotic pyeloplasty: a large single-centre experience. *BJU Int* 2010 Apr;105(7):980-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874304>
100. 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>
101. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262078>
102. 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>
103. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinic acid fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int* 2010 Mar;105(6):789-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725>

104. 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>
105. Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2011 Mar;117(5):938-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351082>
106. 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>
107. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012 Jul;188(1):58-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22583635>
108. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013 Nov;64(5):846-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602406>
109. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle- invasive bladder cancer. *BJU Int* 2013 Dec;112(8):1096-104.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053153>
110. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010 Sep;76(3):658-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223505>
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int* 2013 Aug 23. [Epub до выхода печатного издания]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988813>
118. 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>
119. 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>
120. 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>

121. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. 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>
122. 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>
123. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
124. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2195-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>
125. 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>
126. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):423-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621906>
127. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009 Jun;73(6):1313-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362341>
128. Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. *Urol Ann* 2011 Sep;3(3):119-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976923>
129. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1761-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532771>
130. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):499-508.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234>
131. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin 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>
132. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992047>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. 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>
137. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2158-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014799>
138. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):713-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794974>

139. Rink M, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):724-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22925575>
140. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012 Dec;188(6):2120-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083868>
141. Serretta V, Altieri V, Morgia G, et al. Cigarette smoking status at diagnosis and recurrence in intermediate-risk non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Urology* 2013 Feb;81(2):277-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374781>
142. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013 Jun 19. [Epub до выхода печатного издания]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104>
143. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep;46(5):1158-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299>
144. 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>
145. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005 Sep;174(3):1115-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094076>
146. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>
147. 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>
148. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013 Apr;11(4):477-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584348>
149. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013 Sep;64(3):421-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830475>
150. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen 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>
151. 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>
152. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):934-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853578>
153. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemo-immunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002 Aug;42(2):167-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589>
154. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1233-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632538>

155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-6. Discussion 686-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
161. 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>
162. 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>
163. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Longterm 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>
164. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157>
165. 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>
166. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):81-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531502>
167. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 Jan;7(1):43-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389183>
168. 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>
169. Giesbers AA, Van Helsdingen PJ, Kramer AE. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol* 1989 Feb;63(2): 176-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495144>
170. 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 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004 May;45(5): 600-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082202>

171. 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>
172. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006 Jun;67(6):1216-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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 Ta, T1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):260-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154>
177. 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>
178. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU Cancers Group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013 Mar;63(3):462-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>
179. Morales A, Eiding 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014 Jan;65(1):69-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233>
184. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* 2012 Feb;187(2):435-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154>
185. Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt B):E658-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883017>

186. Zhao LC, Meeks JJ, Helfand BT, et al. Screening urine analysis before bacille Calmette-Guérin instillation does not reduce the rate of infectious complications. *BJU Int* 2012 Jun;109(12):1819-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077819>
187. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3):596-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436>
188. Palou J, Angerri O, Segarra J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guèrin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 2003 Nov;76(10):1514-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657696>
189. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette- Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol* 2006 Aug;176(2): 482-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813873>
190. 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. [Статья на испанском языке]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709813>
191. 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.
[http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00110-3/abstract](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)00110-3/abstract)
192. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int* 2006 Apr;26(6):481-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220289>
193. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymoorchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667898>
194. Palou J, Rodríguez-Villamil L, Andreu-Crespo A, et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol* 2001;33(3):485-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230277>
195. Martínez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002 May;89(7):671-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623>
196. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005 Oct;174 (4 Pt 1):1242-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>
197. 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-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1398-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161>
198. 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>
199. 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>
200. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guèrin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009 May-Jun;27(3):258-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839>
201. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guerin 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>
202. 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>

203. 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>
204. 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>
205. Palou Redorta J, Schatteman P, Huguét Pérez J, et al. Intravesical instillations with bacillus calmette guérin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006 May;49(5):834-8; discussion 838.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>
206. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003 May;169(5):1706-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
207. 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>
208. 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>
209. 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>
210. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, et al. Factors affecting response to bacillus Calmette- Guérin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol* 2011 Sep;186(3):817-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050>
211. 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>
212. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette- Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006 Jun;24(18):2729-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913>
213. 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>
214. 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-Guerin therapy. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1098-102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389012>
215. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin 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>
216. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2009 Oct; 182(4):1313-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278>
217. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin 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>
218. 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>
219. 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>

220. 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):S199-205.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019985>
221. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jan;1:CD009294.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002>
222. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 2010 Feb;28(4):543-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841330>
223. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int* 2012 Sep;110(6):804-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321341>
224. Chalasani V, Kassouf W, Chin JL, et al. Radical cystectomy for the treatment of T1 bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. *Can Urol Assoc J* 2011 Apr;5(2):83-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470529>
225. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2011 Sep;45(4):251-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388337>
226. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):898-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244604>
227. Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, et al. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. *Urology* 2008 Feb;71(2):302-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308108>
228. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):146-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624657>
229. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, et al. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):33-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552951>
230. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):137-49;discussion 149-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197>
231. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004 Jul;172(1):70-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201740>
232. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994 Jan;151(1):31-5;discussion 35-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254828>
233. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995 Sep;76(5):833-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625187>
234. Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* 2004 Jul-Aug;22(4):290-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15283885>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>

239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. 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>
252. Holmäng S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow-up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1634-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378>
253. 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>
254. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):290-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
255. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):503-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119022>