

## Повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря и результаты лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

А.В. Семенов, А.А. Косулина

Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики  
ГОУ ВПО Ивановская ГМА Минздравсоцразвития России

Контакты: Андрей Владимирович Семенов andrey.semenov@mail.ru

Проведен комплексный анализ целесообразности применения повторной трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря (МП) в рутинной практике лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИ РМП) на основании уточнения влияния повторной ТУР МП на время безрецидивной выживаемости и оценки прогностического значения данной методики. В проспективное исследование были включены 2 группы больных НМИ РМП (T1N×M0 G<sub>1-3</sub>), сформированные в зависимости от объема проведенного им хирургического лечения (однократная и повторная ТУР МП) при медиане наблюдения 26 мес. Терапевтический эффект ТУР МП, проведенной через 4–6 нед после первичной, был отмечен только для пациентов групп низкого и среднего риска рецидивирования. Также были продемонстрированы возможности использования повторной ТУР для прогнозирования риска раннего рецидива и выбора оптимальной хирургической тактики лечения больных НМИ РМП, позволяющие рекомендовать ее введение в рутинную клиническую практику.

**Ключевые слова:** немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря, безрецидивная выживаемость, рестадирование, риск рецидивирования

### Repeat transurethral resection of the bladder and the results of treatment in patients with non-muscle invasive bladder cancer

A. V. Semenov, A. A. Kosulina

Department of Oncology, Radiotherapy, and Radiodiagnosis, Ivanovo State Medical Academy,  
Ministry of Health and Social Development of Russia

A comprehensive analysis was made to study whether it was expedient to use repeat transurethral resection (TUR) of the bladder to treat patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) in routine practice, by clarifying the impact of repeat TUR of the bladder on relapse-free survival time and estimating the prognostic value of this procedure. A prospective study enrolled 2 groups of patients with NMIBC (T1N×M0 G<sub>1-3</sub>) made up according to the scope of surgical treatment (single and repeat TUR of the bladder) with a median follow-up of 26 months. The therapeutic effect of TUR carried out 4–6 weeks after primary TUR was noted only in patients at low and moderate risk for recurrence. The possibilities of using repeat TUR are also shown to predict risk for early recurrence and to choose the optimal surgical policy for patients with NMIBC, which make it possible to recommend its incorporation into routine clinical practice.

**Key words:** non-muscle invasive bladder cancer, repeat transurethral resection of the bladder, relapse-free survival, restaging, risk for recurrence

#### Введение

Несмотря на низкие показатели онкологической запущенности, в настоящее время немышечно-инвазивный (НМИ) рак мочевого пузыря (РМП) остается одной из актуальных онкоурологических проблем вследствие ежегодного прироста показателей заболеваемости до 2 %.

Для определения тактики ведения пациентов с НМИ РМП признанным стандартом считается проведение первичной лечебно-диагностической (диагностико-терапевтической) трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря (МП) [1]. Целями вмешательства являются: верификация диагноза и стадирование опухоли (определение категории Т, диффе-

ренцировка), определение возможных рисков рецидивирования и прогрессии на основании полученных морфологических данных (количество опухолевых очагов, их диаметр, наличие сопутствующей карциномы *in situ*), удаление видимых новообразований [1]. Но в силу ряда объективных и субъективных причин при выполнении стандартной ТУР МП достичь вышеперечисленных целей удается не всегда. Частота рецидивов после ТУР МП чрезвычайно высока (45,0–80,0 %), в том числе в первый год наблюдения выявляется до 61,0 % рецидивов [2]. Примерно в 10 % случаев при ТУР стадии оказываются заниженными, что ведет к неадекватной оценке рисков рецидивирования и прогрессии и неправильной тактике ведения

Таблица 1. Распределение больных по группам и частоты рецидивирования в зависимости от избранной хирургической тактики

Группа риска РР	Однократная ТУР МП			Повторная ТУР МП			Итого
	n	Количество рецидивов		n	Количество рецидивов		
		абсолютное	относительное, %		абсолютное	относительное, %	
Низкий риск	10	4	40,0	8	1	12,5	18
Промежуточный риск	10	8	80,0	10	4	40,0	20
Высокий риск	15	8	53,3	17	9	52,9	32
<i>Итого</i>	35	20	57,1	35	14	40,0	70

больных [3]. К объективным причинам, снижающим эффективность применения стандартной ТУР МП в белом свете при РМП, следует отнести мультифокальность поражения слизистой оболочки МП, характерную для этого заболевания, к субъективным — плохую визуализацию опухоли в условиях гематурии, недостаточный радикализм выполнения ТУР [4]. Разработаны некоторые приемы, позволяющие снизить риск рецидивов РМП. Для выявления невидимых в белом свете пораженных участков слизистой оболочки ТУР дополняют фотодинамической цистоскопией в синем свете после предварительного введения фотосенсибилизатора, что позволяет визуализировать и удалить 14–32% опухолей, не визуализированных при стандартной ТУР МП [5]. Для устранения субъективных факторов в технике ТУР экспертами Европейской ассоциации урологов унифицирована техника проведения ТУР: рекомендуется использовать максимальную резекцию единым блоком при диаметре опухоли < 1 см, более крупные опухоли удаляются фракционно. Только присутствие волокон мышечной стенки МП в удаленном при ТУР материале позволяет признать операцию радикальной [6].

В 1996 г. Н.В. Негг [7] предложил проведение повторной ТУР МП для определения радикальности и дополнительного удаления остаточной опухоли. Стратегия и сроки проведения данной операции до сих пор строго не определены, но большинство авторов рекомендуют проводить ее в пределах 2–6 нед, когда стенка МП восстановится после первой ТУР.

Потенциальные лечебные, диагностические и прогностические возможности повторной ТУР МП активно изучаются, но недостаточно освещены. Ранее было продемонстрировано, что проведение повторной ТУР МП может увеличить время безрецидивной (БРВ) и беспрогрессивной выживаемости [6, 8–10], обеспечить рост числа рестадирированных опухолей в сторону более агрессивных на 4–10%; оптимизировать прогноз прогрессии опухоли у пациентов на основе учета повторного гистологического результата [11]. отече-

Таблица 2. Результаты морфологического изучения ткани МП, удаленной при повторной ТУР

Группа риска РР	Количество повторных ТУР	Уротелиальная карцинома верифицирована	
		n	%
Низкий риск	8	–	–
Промежуточный риск	10	3	30,0
Высокий риск	17	9	54,7
<i>Итого</i>	35	12	34,3

ственные публикации по данному вопросу крайне скудны и содержат в основном анализ результатов исследований зарубежных авторов.

**Цель исследования** — комплексный анализ целесообразности применения повторной ТУР МП в рутинной практике лечения больных РМП на основании уточнения влияния повторной ТУР МП на время БРВ и оценки прогностического значения данной методики.

**Материалы и методы**

В исследование включены 72 пациента, проходивших обследование и лечение в урологическом отделении Ивановского ООД в период с января 2005 по январь 2011 г. по поводу НМИ РМП (T1NxM0 G<sub>1-3</sub>). Из них 27 (37,5%) женщин и 45 (62,5%) мужчин, медиана возраста 62 и 61 год соответственно, продолжительность наблюдения составила от 3 до 62 мес (медиана наблюдения 26 мес). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от объема хирургического лечения: однократная ТУР МП и повторная ТУР МП в сроки 4–6 нед. В течение суток после первой ТУР всем больным проводилась однократная внутрипузырная инстилляция доксорубицина. На основании клинической картины и морфологических данных

первой ТУР в соответствии с рекомендациями рабочей группы EORTC [7] наблюдаемые больные были разделены на 3 группы по риску развития рецидива (РР): низкого (РР ≤ 0,15), промежуточного (РР > 0,15, но < 0,61) и высокого (РР ≥ 0,61). Количественное распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

При возникновении рецидива пациент исключался из исследования. Ранним признавался рецидив, наступивший в течение первого года наблюдения. Сравнивалось время БРВ больных разных степеней риска в зависимости от избранного метода лечения (однократная ТУР МП против двукратной ТУР МП) по методу Каплана—Майера, различия выживаемости в группах определялись с помощью теста Кокса—Ментеля.

Группа пациентов, подвергнутых повторной ТУР, в зависимости от результата гистологического исследования была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю вошли пациенты с отсутствием раковых клеток в гистологическом материале, во 2-ю — пациенты с наличием клеток переходно-клеточного рака в образце. Количественное распределение больных по данным подгруппам представлено в табл. 2. Анализ результатов повторного морфологического исследования удаленных тканей МП позволил произвести коррекцию распределения пациентов по группам риска РР. При наличии резидуальных опухолевых очагов, вероятно, не удаленных при первой резекции, степень риска возникновения рецидива у пациента пересчитывалась и он переводился в соответствующую группу риска или исключался из исследования при констатации мышечно-инвазивного (МИ) РМП.

Для уточнения прогностического значения положительного результата повторного гистологического исследования было проведено сравнение частот верного прогноза возникновения рецидива в течение первого года наблюдения у больных представленных групп, основанного на оценке результата гистологического исследования после двукратной ТУР МП и группы контроля (однократная ТУР МП) с помощью двустороннего теста точного критерия Фишера. Оценивались относительный риск верности прогноза возникновения рецидива на первом году наблюдения, диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность методики.

**Результаты и обсуждение**

Наше исследование не показало достоверных различий в БРВ между группами однократной и повторной ТУР МП (рис. 1;  $p = 0,353$ ). Мы связываем данный факт с гетерогенностью включенных пациентов, нивелирующей различия и обуславливающей необходимость формирования групп больных, однородных по риску РР. При низком риске РР БРВ больных РМП была достоверно выше в группе повторной ТУР МП,

чем у пациентов с однократной ТУР МП (рис. 2;  $p = 0,043$ ). При промежуточном риске РР мы не получили достоверных различий в БРВ больных РМП в зависимости

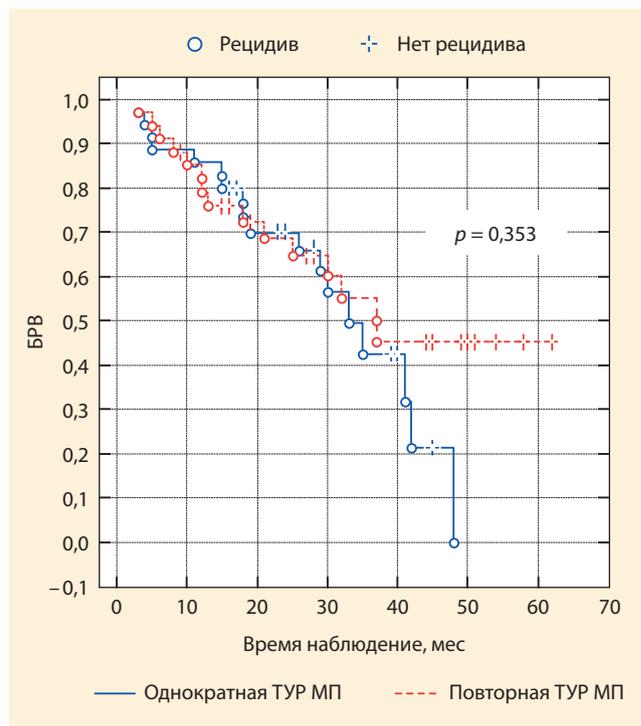


Рис. 1. БРВ больных НМИ РМП в зависимости от хирургической тактики (по методу Каплана—Майера)

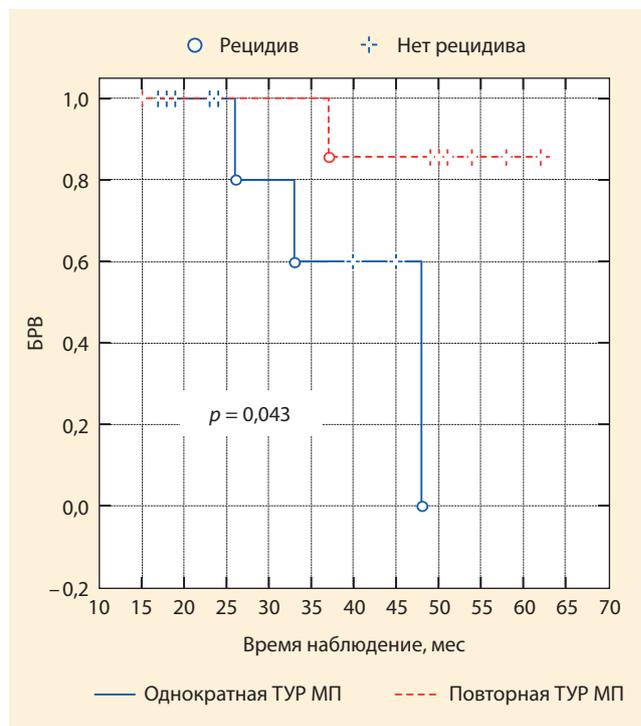
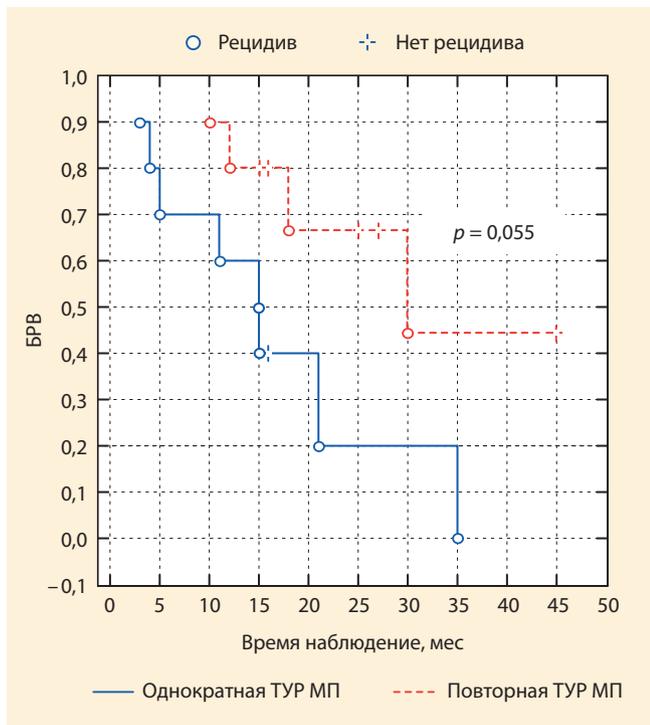
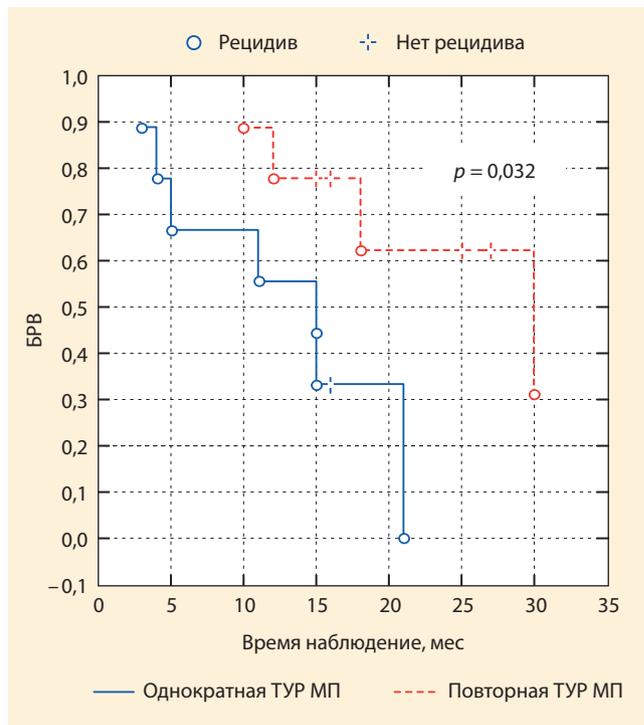


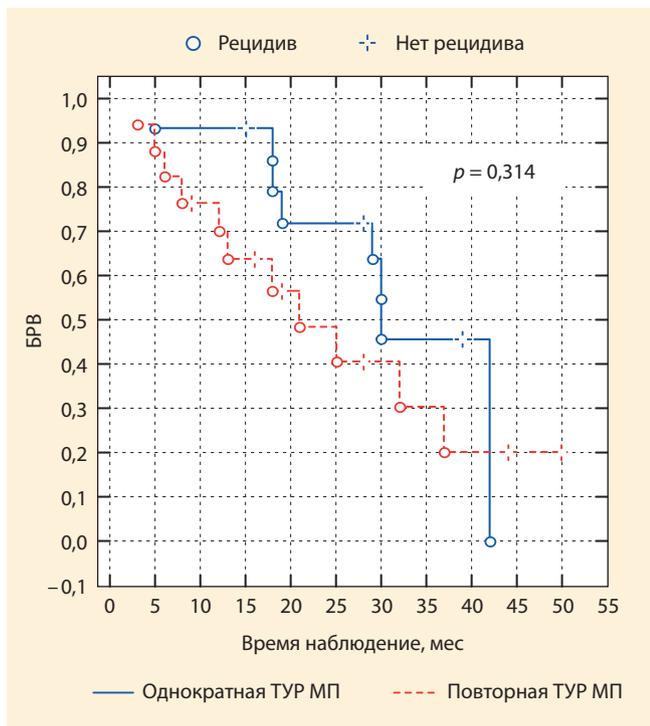
Рис. 2. БРВ больных НМИ РМП группы низкого риска РР в зависимости от хирургической тактики (по методу Каплана—Майера)



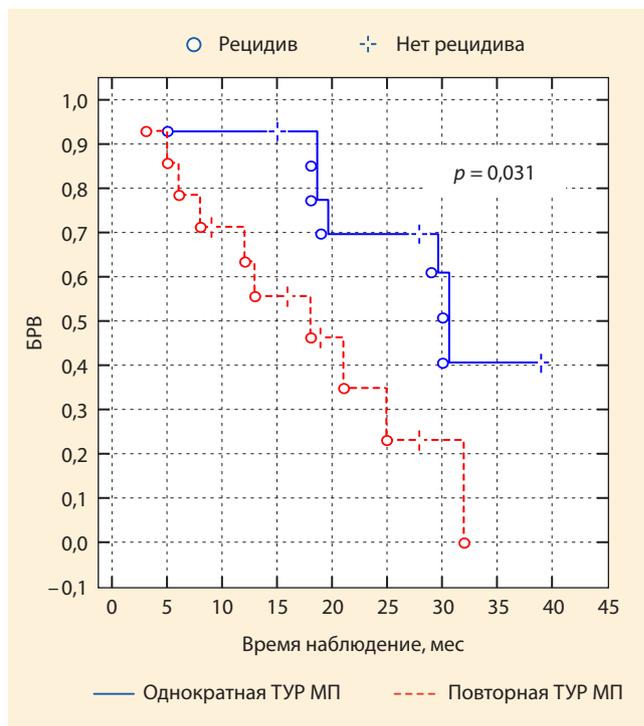
**Рис. 3.** БРВ больных НМИ РМП группы промежуточного риска РР в зависимости от тактики хирургического лечения в течение всего срока наблюдения (по методу Каплана—Майера)



**Рис. 4.** БРВ (до 30 мес наблюдения) больных НМИ РМП группы промежуточного риска РР в зависимости от хирургической тактики (по методу Каплана—Майера)



**Рис. 5.** БРВ больных НМИ РМП группы высокого риска РР в зависимости от хирургической тактики в течение всего срока наблюдения (по методу Каплана—Майера)



**Рис. 6.** БРВ (до 30 мес наблюдения) больных НМИ РМП группы высокого риска РР в зависимости от хирургической тактики (по методу Каплана—Майера)

от тактики применения ТУР за весь период наблюдения (см. рис. 3;  $p = 0,055$ ). Однако при анализе БРВ за 30 мес наблюдения были отмечены достоверные преимущества в БРВ у пациентов с повторной ТУР МП (см. рис. 4;  $p = 0,032$ ). Достоверных различий в БРВ между группами у пациентов с высоким риском РР не получено (см. рис. 5;  $p = 0,314$ ). Более того, в период наблюдения до 30 мес пациенты с однократной ТУР МП живут до рецидива значимо дольше, чем при выполнении повторной ТУР МП (см. рис. 6;  $p = 0,031$ ).

Сравнительный анализ БРВ больных по группам риска РР показал преимущества применения повторных ТУР МП у пациентов низкого и промежуточного риска РР. Этот факт можно объяснить тем, что повторная ТУР МП повышает радикализм предыдущей и улучшает качество стадирования — в результате избранного дизайна исследования из групп низкого и промежуточного риска РР исключались пациенты с высоким риском РР или МИ РМП, ранее включенные в нее ошибочно. Всего в сторону большей агрессии опухоли было рестадировано 4 (11,4%) пациента: у 2 из них при повторной резекции были выявлены резидуальные опухоли (переведены в группы высокого риска РР), еще у 2 больных — МИ РМП (исключены из анализа, позже им была выполнена радикальная цистэктомия, период наблюдения 48 и 26 мес соответственно — без рецидива). Напротив, с большой долей вероятности мы можем утверждать, что группа больных с однократной ТУР МП сохранила свою гетерогенность, в ней могли находиться пациенты с более высоким риском РР вследствие ошибок стадирования на первичном этапе. В пользу данного умозаключения свидетельствуют результаты сравнительного анализа частоты рецидивирования у больных промежуточного риска РР между группами: у больных группы однократной ТУР этот показатель достигает 80% против 40% в группе больных, перенесших повторные резекции.

Клетки уротелиального рака в ткани МП, удаленной после повторной ТУР, были выявлены только у 12 из 35 пациентов с промежуточным и высоким риском РР. Различия в частоте возникновения рецидива на первом году наблюдения в изучаемых подгруппах были достоверны ( $p < 0,01$ ). Определено, что относительный риск возникновения раннего рецидива у больных с положительным гистологическим результатом после повторной ТУР МП равен 2,56, диагностическая чувствительность данного метода прогнозирования составила 76,10%, специфичность — 74,50%, эффективность — 75,05%.

### Заключение

Комплексный анализ целесообразности повторной ТУР МП у больных НМИ РМП позволяет утверждать, что:

- диагностические (рестадирующие) возможности ТУР МП, проведенной через 4–6 нед после первичной, достоверны и универсальны для всех пациентов с НМИ РМП;
- использование повторной ТУР для прогнозирования риска раннего рецидива служит достаточно точным и надежным способом выбора оптимальной хирургической тактики лечения больных НМИ РМП;
- лечебный эффект повторной ТУР МП статистически достоверно подтвержден только для пациентов групп низкого и среднего риска РР, следовательно, для пациентов с высоким риском РР необходимо избирать более агрессивную оперативную тактику лечения, не дожидаясь очередного рецидива.

Из всего вышеописанного можно заключить, что повторная ТУР МП является многофункциональным оперативным вмешательством, имеющим свои преимущества для каждой группы пациентов с НМИ РМП, и это позволяет рекомендовать ее введение в рутинную клиническую практику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41(2):105–12.
2. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3):466–77.
3. 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;41(5):523–31.
4. 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.
5. Witjes J.A., Douglass J. The role of hexaminolevulinatе fluorescence cystoscopy in bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:542–9.
6. Divrik T., Yildirim U., Eroglu A.S. et al. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol* 2006; 175:1258–61.
7. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162:74–6.
8. 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;165(3):808–10.
9. Schips L., Augustin H., Zigeuner R.E. et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59(2):220–3.
10. 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; 170(2 Pt 1):433–7.
11. Herr H.W., Donat M. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006; 97:1194–8.