

Влияние повторной трансуретральной резекции на частоту рецидивов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

О.А. Халмурзаев, В.Б. Матвеев, С.Б. Петерсон, В.А. Романов, А.Д. Панахов, А.В. Хайленко

Отделение урологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Ойбек Авазханович Халмурзаев oybekkhalmurzaev@mail.ru

Проведен анализ частоты встречаемости рецидивов у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря у пациентов с однократной и повторной трансуретральной резекцией (ТУР). Изучена частота встречаемости рецидивов в течение 5 лет. Также обсуждается целесообразность применения ТУР second look при рестадировании, позволяющая рекомендовать эту методику для рутинной клинической практики.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция мочевого пузыря, second look, частота встречаемости рецидивов, рестадирование

Impact of secondary transurethral resection on recurrence rates in patients with non-muscle-invasive bladder cancer

O.A. Khalmurzaev, V.B. Matveev, S.B. Peterson, V.A. Romanov, A.D. Panakhov, A.V. Khailenko

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,

Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The incidence of recurrences was analyzed in patients with non-muscle-invasive bladder cancer who had undergone primary or secondary transurethral resection (TUR). The 5-year incidence of recurrences was studied. The authors also discuss whether it is reasonable to use second-look (restaging) TUR, which allows this procedure to be recommended for routine clinical practice.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, transurethral resection of the bladder, second look, incidence of recurrences, restaging

Введение

Большое количество рецидивов после первичного оперативного лечения немышечно-инвазивного (НМИ) рака мочевого пузыря (РМП) диктует необходимость поиска возможностей раннего выявления рецидивов и установления истинной стадии заболевания для определения адекватной тактики лечения. По данным Б.П. Матвеева, без проведения лечебных мероприятий частота возникновения рецидивов НМИ РМП после трансуретральной резекции (ТУР) составляет от 50–80 % [1]. Основные причины такого высокого показателя — диффузный характер неопластических изменений уротелия, наличие рака *in situ* (CIS), возможность имплантации опухолевых клеток во время операции и нерадикальное удаление самой опухоли. НМИ РМП является гетерогенным заболеванием. У части пациентов наблюдается длительное безрецидивное течение заболевания, в то же время у определенной категории пациентов отмечается прогрессирование рака в мышечно-инвазивный. В группе высокого риска вероятность рецидива и прогрессии достигает 84 % и 55 % соответственно [2]. Неправильная оценка распространенности опухоли может крайне неблагоприятно сказаться на судьбе пациента. Повторная ТУР, выполненная через 2–6 нед после первой операции, позволяет уменьшить ошибки стадирования

и удалить резидуальную опухоль, выявляемую у 28–74 % больных при повторной резекции [3]. В ряде работ было продемонстрировано положительное влияние повторной ТУР на частоту рецидивов РМП. В данной работе мы проанализировали диагностическое значение повторной ТУР у больных РМП и сравнили частоту рецидивов у пациентов без повторной ТУР и подвергнутых повторной ТУР мочевого пузыря в группах умеренного и высокого риска рецидива по шкале EORTC.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ данных комплексного обследования и лечения 308 пациентов с НМИ РМП, наблюдавшихся и получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2002 по 2009 г. У всех пациентов гистологически подтвержден переходо-клеточный РМП.

Среднее время наблюдения за больными составило $50,1 \pm 22,9$ мес (от 3 до 120 мес, медиана 46,7 мес). Исследование завершено в марте 2012 г. Возраст пациентов варьировал от 38 до 93 лет, средний возраст составил $66,7 \pm 10,9$ года (медиана 67 лет).

Согласно критериям включения набраны 2 группы пациентов: 1-я — с повторной ТУР (second look), 2-я — без применения ТУР second look (табл. 1).

В 1-ю группу вошли 80 пациентов с морфологически верифицированным НМИ РМП Ta-T1N0M0 G₂₋₃, которым после первичной ТУР была выполнена ТУР second look. Показанием к повторной ТУР служили: отсутствие мышечного слоя при плановом гистологическом исследовании препарата, степень анаплазии опухоли G₃, большие размеры опухоли, неуверенность хирурга в радикальности выполненной операции.

При выполнении повторной ТУР резецировались ткани в области ложа ранее удаленной опухоли, а так-

же все подозрительные участки, локализирующиеся в области предыдущей ТУР. Интервал между операциями в нашем исследовании составил от 2 до 8 нед.

Во 2-ю (контрольную) группу включены 228 пациентов с морфологически верифицированным НМИ РМП Ta-T1N0M0 G₂₋₃ без повторной ТУР.

В обеих группах сразу после ТУР при отсутствии противопоказаний проводилась внутрипузырная химиотерапия (ХТ) доксорубицином 50 мг или митомицином С 40 мг. Сроки проведения внутрипузырной ХТ: 1-е сутки или в течение 1-й недели после ТУР. Внутри-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель		1-я группа		2-я группа		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов		80	100	228	100	308	100
Возраст, лет		65,0 ± 9,7		67,27 ± 11,3		66,7 ± 10,9	
Пол:							
мужской		67	83,8	177	77,6	244	79,2
женский		13	16,2	51	22,4	64	20,8
Размер опухоли, см:							
до 1		2	2,5	3	1,3	5	1,6
1–3		25	31,3	103	45,2*	128	41,6
3 и более		53	66,2	122	53,5*	175	56,8
Средний размер опухоли, см		3,6 ± 2,0		3,1 ± 1,6*		3,2 ± 1,7	
Количество опухолей:							
единичная		55	68,8	179	78,5	234	76
множественная		25	31,2	49	21,5	74	24
Стадия T:							
TaN0M0	G ₂	1	1,2	17	7,5*	18	5,8
	G ₃	2	2,5	7	3,1	9	2,9
T1N0M0	G ₂	16	20	128	56,1*	144	46,8
	G ₃	61	76,3	76	33,3*	137	44,5
CIS		4	5	7	3,1	11	3,6
Наличие мышцы		56	70	154	67,5	210	68,2
Лимфатическая инвазия		8	10	13	5,7	21	6,8
Раковые эмболы		10	12,5	9	3,9*	19	6,2

*Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от степени риска рецидивирования

Риск	1-я группа		2-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	80	100	228	100	308	100
Риск развития рецидива:						
промежуточный	64	80	199	87,3	263	85,4
высокий	16	20	29	12,7	45	14,6

пузырную иммунотерапию вакцинной БЦЖ начинали на 4–6-й неделе после ТУР.

Как видно из табл. 1, пациенты 1-й и 2-й групп не имели значимых различий по полу, возрасту и времени наблюдения, что позволяет нам проводить сравнение данных групп.

В 1-й группе опухоли размером более 3 см встречались у 2/3 пациентов, т. е. статистически достоверно чаще ($p = 0,04$), чем во 2-й группе. В 1-й группе средний размер опухолей также оказался статистически достоверно больше ($p = 0,008$), как и больше пациентов со стадией T1G3 ($p = 0,0001$), это объясняется тем, что НМИ РМП высокого риска служит показанием к проведению second look.

Гистологические характеристики опухолей в группах после выполненной первичной ТУР представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, у подавляющего большинства пациентов (91,2 %) опухолевый процесс затрагивал подслизистый слой мочевого пузыря (T1) и лишь у 8,8 % не выходил за пределы слизистой оболочки (Ta). Значимого различия между группами по показателю T не зарегистрировано. Число больных с наличием низкодифференцированного РМП (G_{2-3}) в группах достоверно различались ($p = 0,00001$): в 1-й группе уротелиальный рак с G_2 встречался у 21,3 %, с G_3 — у 78,7 %, во 2-й группе с умеренной и высокой степенью злокачественности соответственно у 63,6 % и 36,4 %.

По наличию в удаленном материале мышечной ткани, подлежащей опухоли, группы существенно не различались после выполненной первичной ТУР: в 1-й группе мышечная ткань присутствовала у 70 %, во 2-й группе — у 67,5 % пациентов.

Лимфатическая инвазия обнаружена в 6,8 % случаев, причем в 1-й группе почти в 2 раза чаще (10 % и 5,7 % соответственно). Наличие в сосудах раковых эмболов в 1-й группе выявляли в 3 раза чаще (12,5 % и 3,9 %). Данное различие статистически значимо ($p = 0,006$).

На основе полученных клинических и морфологических данных (количество опухолей, размер опухолей, стадия T, дифференцировка опухолевых клеток (G), сопутствующий CIS) выделены группы по степеням

риска развития рецидива и прогрессирования согласно рекомендациям EORTC. Все пациенты в нашем исследовании ранее не получали лечение по поводу РМП, соответственно, не имели рецидивов в анамнезе (табл. 2).

При наличии резидуальных опухолей, выявленных после ТУР second look, степень риска возникновения рецидива переоценивали и пациента переводили в соответствующую группу риска. Частота выявления резидуальных опухолей составила 52,5 %. Недооценка стадии зарегистрирована в 8,7 % наблюдений. В случае обнаружения мышечно-инвазивного РМП пациенту было рекомендовано выполнение цистэктомии.

Как видно из табл. 2, все пациенты имели промежуточный и высокий риск развития рецидива (для однородности групп сравнения пациенты с низким риском рецидивирования, встречавшиеся во 2-й группе, в исследование не включались). При помощи подсчета баллов пациенты 1-й и 2-й групп с промежуточным и высоким риском развития рецидива распределились следующим образом 80 и 20 %, 87,3 и 12,7 % соответственно, при этом статистически достоверных различий не выявлено.

Контрольное обследование пациентов проводилось через 3 мес после операции, затем каждые 3 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем каждые 6 мес. При контрольном обследовании проводили цитологическое исследование мочи, смотровую цистоскопию, ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование грудной клетки, скинтиграфию костей скелета с целью выявления рецидива и отдаленных метастазов. В случае обнаружения рецидивирования и прогрессирования заболевания проводилось соответствующее лечение по показаниям. Ранним признавался рецидив, наступивший в течение первого года наблюдения.

Результаты

Общая частота рецидивов среди всех больных, включенных в исследование, составила 40,6 %.

Нами были выявлены статистически достоверные различия между группами в частоте и сроках возникновения ранних и общих рецидивов (табл. 3). В группе ТУР second look ранние рецидивы наблюдались достоверно реже — у 2 (2,5 %), частота общих рецидивов достоверно ниже — у 24 (30 %) пациентов.

Временное распределение рецидивов на протяжении 5 лет наблюдения отображено на рис. 1, в течение 1 года — на рис. 2. Как видно из диаграммы, у большинства пациентов 2-й группы рецидивы возникли уже на первом году наблюдения (16 %), что статистически достоверно чаще, чем в 1-й группе (2,5 %).

При анализе полученных данных установлено, что у пациентов 1-й группы частота рецидивирования статистически достоверно ниже ($p = 0,02$), чем в контрольной группе, причем достоверно ниже и доля

Таблица 3. Частота рецидивов НМИ РМП в группах с повторной ТУР и без повторной ТУР

Показатель	1-я группа		2-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	80	100	228	100	308	100
Частота ранних рецидивов	2	2,5	36	15,8*	38	12,3
Общая частота рецидивов	24	30	101	44,3*	125	40,6
Медиана времени до рецидива, мес	29 (5–43)		17 (3–83)		19 (3–83)	

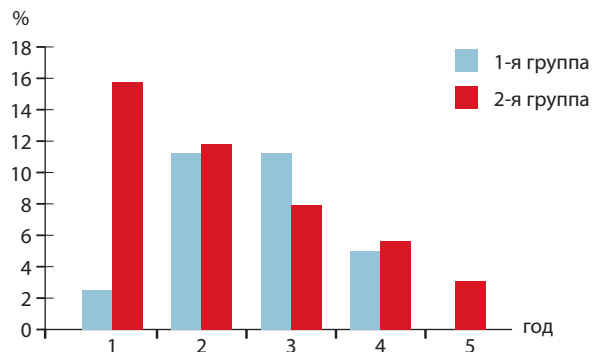
*Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

ранних рецидивов ($p = 0,001$), развившихся в течение первого года наблюдения (см. рис. 2). Медиана времени до наступления рецидива составила 29 и 17 мес, однако различие не достигло достоверного значения.

При анализе частоты рецидивов в зависимости от принадлежности больных к группам риска возникновения рецидива по шкале EORTC были также получены статистически достоверные различия между группами (табл. 4, 5).

Таким образом, статистически достоверные различия в частоте возникновения рецидивов в зависимости от проведения повторной ТУР были получены в группе больных с умеренным и высоким риском рецидивирования по шкале EORTC, также как и в общей группе больных.

В нашем исследовании мы также сравнили группы в зависимости от наличия мышечной ткани в удаленном материале, что может условно свидетельствовать о радикальности удаления опухоли. Как видно из табл. 6, у пациентов без наличия мышечной ткани в операционном материале выполнение ТУР second look достоверно снижает частоту рецидивирования ($p = 0,002$). Само по себе наличие мышечной ткани в удаленном материале без проведения ТУР second look также достоверно сни-

**Рис. 1.** Частота рецидивирования в группах в зависимости от сроков возникновения рецидива**Таблица 4.** Частота рецидивов у пациентов НМИ РМП промежуточного риска рецидивирования

Показатель	1-я группа		2-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	64	100	199	100	263	100
Частота ранних рецидивов	1	1,6	23	11,6*	24	9,1
Общая частота рецидивов	11	17,2	74	37,2*	85	32,3
Медиана времени до рецидива, мес	32 (5–43)		19 (3–78)		22 (3–78)	

*Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.**Таблица 5.** Частота рецидивов у пациентов с НМИ РМП высокого риска рецидивирования

Показатель	1-я группа		2-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	16	100	29	100	45	100
Частота ранних рецидивов	1	6,3	13	44,8*	14	31,1
Общая частота рецидивов	13	81,3	27	93,1	40	88,9
Медиана времени до рецидива, мес	21 (9–42)		13 (3–83)		16 (3–83)	

*Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

жает частоту рецидивирования ($p = 0,008$). Данные различия сохраняются, однако теряют достоверность в группе больных, которым была выполнена повторная ТУР. В то же время наибольшая частота рецидивов (57%) определяется у пациентов при отсутствии мышеч-

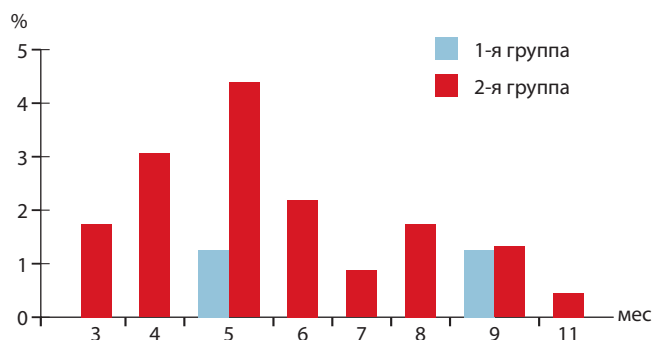
**Рис. 2.** Частота ранних рецидивов в группах в зависимости от сроков возникновения рецидива

Таблица 6. Результаты лечения в зависимости от радикальности первой ТУР (наличие мышцы подлежащей к опухолевым образцам)

Показатель	1-я группа				2-я группа			
	мышца–		мышца+		мышца–		мышца +	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	24	100	56	100	74	100	154	100
Частота ранних рецидивов	1	4,2	1	1,8	14	18,9	22	14,3
Общая частота рецидивов	5	20,8	19	33,9	42	56,8*#	59	38,3
Медиана времени до рецидива, мес	31 (9–43)		28 (5–40)		16 (4–77)		19 (3–83)	

* Статистически достоверные различия между группами, $p < 0,05$; # статистически достоверные различия между перенесшими радикальную и нерадикальную операцию, $p < 0,05$.

ной ткани в операционном материале, которым не была выполнена повторная ТУР (табл. 6).

По результатам ТУР second look у 4 (5 %) пациентов отмечено рестадирование опухоли: переход НМИ РМП в инвазивный. У 3 (3,7 %) пациентов уточнена глубина инвазии и категория Та переведена в Т1. Лимфатическая инвазия обнаружена у 24 (30 %) пациентов, что статистически достоверно чаще ($p = 0,002$), чем после первичной ТУР (10 %).

При возникновении рецидива НМИ РМП в 1-й группе 3 (3,8 %) пациента переведены в Т2. Во 2-й группе при возникновении рецидива у 13 (5,7 %) пациентов выявлена мышечная инвазия.

Обсуждение

Частота выявления резидуальной опухоли при выполнении повторной ТУР после визуально радикальной первой ТУР мочевого пузыря у больных с Т1, по данным литературы, составила от 28 до 74 %, а частота недооценки стадии — от 1,7 до 7,9 %. [2, 4–8]. Согласно нашим данным эти показатели составляют 52,5 % и 8,7 % соответственно. Более низкая частота обнаружения резидуальной опухоли при повторной ТУР среди наших пациентов возможно объясняется крайне агрессивным характером выполнения ТУР в нашем учреждении, а также достаточным хирургическим опытом оперирующих хирургов.

А. Brauers и соавт. [9] оценили частоту рецидивов в течение среднего времени наблюдения 60 мес у пациентов с НМИ РМП, которым выполнена ТУР second look. Авторы отметили, что при радикально выполненной ТУР second look частота рецидивов составила 33 % по сравнению с 57; 75 и 88 % при наличии остаточной опухоли после первичной ТУР в стадии Та, Тis и Т1 соответственно.

Н.В. Негр [10] сообщает о частоте рецидивирования 45 % у 67 больных после повторной ТУР перед БЦЖ-терапией и 80 % у 30 пациентов, которым БЦЖ

была назначена без повторной ТУР. В данном исследовании у всех пациентов были множественные низкодифференцированные опухоли pT1 и у большинства также определялся CIS. Авторами было сделано заключение: повторная ТУР улучшает ответ на БЦЖ-терапию и уменьшает частоту рецидивов опухоли.

Вероятность рецидива через 5 лет у пациентов с промежуточным и высоким риском по шкале EORTC составляет 62 % и 78 % [11]. Общая частота рецидивов в нашей серии наблюдений у пациентов с промежуточным и высоким риском составила 33 % и 88 % соответственно. Рецидивы возникали достоверно реже (7,2 % и 81,3 %) после повторной ТУР мочевого пузыря как в группе умеренного, так и в группе плохого прогноза по сравнению с больными без повторной ТУР, где частота рецидивов составила 37 % и 93 % соответственно.

Ранние рецидивы, возникающие в течение первого года после ТУР, в группе без повторной ТУР также развивались статистически достоверно чаще, чем в группе с ТУР second look: 6,3 % и 44,8 % соответственно; аналогичная картина наблюдалась у пациентов с промежуточным риском (1,6 % и 11,6 % соответственно).

Развитие рецидива и прогрессирование заболевания при НМИ РМП в значительной мере связано со степенью дифференцировки и инвазии опухоли в собственную пластинку слизистой оболочки. Опухоли, имеющие категорию Та, прогрессируют до Т2 в 6–25 % случаев, а опухоли Т1 — в 27–48 % случаев при любой степени дифференцировки [4, 9].

По данным М.О. Grimm и соавт., прогрессия с развитием мышечного инвазивного РМП была обнаружена только у 2 из 78 больных с pT_a и pT₁ после среднего периода наблюдения 61 мес [8].

В ретроспективном исследовании А. Brauers и соавт. [9] увеличение категории Т до pT₂ было обнаружено у 2 из 42 первичных пациентов с pT₁G₂₋₃ с поверх-

ностными опухолями. Ни у одного из 15 пациентов без резидуальной опухоли при повторной резекции не выявлено прогрессии до мышечно-инвазивного РМП при сроке наблюдения 60 мес.

В другом исследовании сравнивается частота прогрессии после БЦЖ-терапии с повторной ТУР и без нее. У 5 из 67 больных после повторной ТУР отмечена прогрессия и у 13 из 30 после однократной ТУР [10].

В нашем исследовании прогрессия была отмечена у 3 (3,8 %) больных в группе повторной ТУР по сравнению с 13 (5,7 %) во второй группе.

Выводы

Выполнение повторной ТУР приводит к снижению частоты рецидивов и прогрессирования заболевания, позволяет более точно оценить стадию опухоли. Повторная ТУР с последующим проведением внутрипузырной ХТ и иммунотерапии снижает частоту и сроки наступления мышечной инвазии. ТУР second look имеет высокие лечебно-диагностические возможности, что позволяет рекомендовать ее выполнение всем пациентам с высоким и промежуточным риском рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2011.
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;49:466–77.
3. Herr H., Dalbagni G. Is «second –look» (re-staging) transurethral resection of bladder tumors a new standard of care? *Arab J Urol* 2011;9:7–10.
4. Herr H.W. A restaging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006; 97:1194–8.
5. Soloway M., Safer M., Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol (Baltimore)* 2002;167:1573–83.
6. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303–14.
7. Schips L., Augustin H., Zigeuner R.E. et al. Is repeat transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59:220–3.
8. 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.
9. Brauers A., Buettner R., Jakse G. Second resection and prognosis in primary high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2001; 165:808–10.
10. Herr H.W. A restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to BCG therapy. *J Urol* 2005;174:2134–7.
11. Dalbagni G. Bladder cancer: Restaging TUR reduces recurrence and progression risk. *Nat Rev Urol* 2010;7(12):649–50.