

Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

С.А. Красный¹, И.Л. Масанский²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной;

²УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»; Республика Беларусь, 220089 Минск, проспект Независимости, 64

Контакты: Игорь Леонидович Масанский masansky@mail.ru

Цель исследования — сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной трансуретральной резекции (МБТУР) и стандартной трансуретральной резекции (сТУР) в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и изучение их влияния на отдаленные показатели рецидивирования и прогрессирования заболевания.

Материалы и методы. В совокупности 914 пациентов с диагнозом первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря были пролечены методом трансуретральной резекции мочевого пузыря в Минском городском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2016 г. Для окончательного анализа выполнена бесповторная стратифицированная многоступенчатая случайная выборка из общей базы пациентов. Рандомизация была проведена по полу, возрасту, категории T, степеням дифференцировки опухолей, группам риска по шкале EORTC. В общей сложности отобраны 273 пациента: 136 в группу нового метода МБТУР (основная группа) и 137 в группу сТУР (контрольная группа). Основой нового метода МБТУР является использование импульсов тока высокой частоты, подаваемых на активный электрод резектоскопа, управляя в процессе операции их импульсной последовательностью и длительностью отдельных импульсов в интервале от 0,1 до 1 с. Были проанализированы 5-летние результаты хирургического лечения.

Результаты. При применении нового метода МБТУР не зарегистрировано периоперационных осложнений и случаев конверсии. Послеоперационные осложнения наблюдались с меньшей частотой в основной группе по сравнению с контрольной. Наблюдалось статистически значимое преимущество нового метода МБТУР по показателям медианы времени до развития рецидива ($p = 0,032$) и прогрессирования ($p = 0,001$), 5-летней безрецидивной выживаемости ($p = 0,0001$) и выживаемости до прогрессирования ($p = 0,001$), 5-летней опухолевоспецифической выживаемости ($p = 0,033$) и общей выживаемости ($p = 0,045$) пациентов.

Заключение. Новый метод МБТУР немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря более эффективен по сравнению с методом сТУР в снижении риска интра- и послеоперационных осложнений и в то же время был применим во всех клинических случаях, независимо от локализации опухоли в мочевом пузыре, ее размера, васкуляризации, характера роста. Новый метод МБТУР также значительно улучшил отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с диагнозом первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, стандартная трансуретральная резекция, моноблочная трансуретральная резекция

Для цитирования: Красный С.А., Масанский И.Л. Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(3):102–12.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-102-112

Comparison of the safety and efficacy of the new method of en-bloc and conventional monopolar transurethral resection in the management of primary non-muscle-invasive bladder cancer

S.A. Krasny¹, I.L. Masanskiy²

¹N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus;

²Minsk City Clinical Oncologic Dispensary; 64 Nezavisimosti Prospekt, Minsk 220089, Republic of Belarus

Objective: to compare the safety and efficacy of the new method of en-bloc transurethral resection (TUR) and conventional TUR in management of primary non-muscle-invasive bladder cancer, and investigate long-term effects on tumour recurrence and progression.

Materials and methods. A total of 914 patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer were treated using TUR of bladder at the Minsk City Clinical Oncologic Dispensary in 2005 to 2016. For final analysis the data was underwent many-stage random sampling. Randomization was stratified according to sex and age, category T, tumour grade, EORTC risk groups. In total, 273 patients were selected: 136 in the new method of en-bloc TUR group (a study group) and 137 in the conventional TUR group (a control group). The new method of en-bloc TUR is based on using impulses of high-frequency current applied to the active electrode of the resectoscope. The impulse sequence and individual impulse duration within the interval from 0.1 to 1 second are controlled in the course of the operation. Five-year follow-up data of operative management were analyzed.

Results. In event of the new method of en-bloc TUR there were no perioperative complications and no cases of conversion to conventional TUR. Postoperative complications were less frequently observed in the new method group compared with conventional TUR group. There were significant differences with major priority to the new method of en-bloc TUR in median time to recurrence ($p = 0.032$) and progression ($p = 0.001$), 5-year survival to recurrence ($p = 0.0001$) and progression ($p = 0.001$), 5-year cancer-specific survival ($p = 0.033$) and overall survival ($p = 0.045$) of patients.

Conclusion. The new method of en-bloc TUR of non-muscle-invasive bladder cancer was more effective than conventional TUR in reducing rates of intra- and postoperative complications, and at the same time was applicable in all clinical cases, regardless of the tumor location in the bladder lumen, its size, vascularization, and growth pattern. The new method of en-bloc TUR also significantly improved the long-term cancer treatment results in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, conventional transurethral resection, en-bloc transurethral resection

For citation: Krasny S.A., Masanskiy I.L. Comparison of the safety and efficacy of the new method of en-bloc and conventional monopolar transurethral resection in the management of primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):102–12.

Введение

Рак мочевого пузыря занимает 2-е место по частоте встречаемости среди онкоурологических заболеваний и 7-е — среди всех злокачественных новообразований у мужчин [1]. К немышечно-инвазивным относят опухоли, не прорастающие мышечный слой мочевого пузыря, а именно папиллярные (Ta, T1) и преинвазивную (Tis) карциномы. Особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НИРМП) являются, с одной стороны, редкое развитие метастазов на фоне высоких показателей выживаемости, с другой — большой процент развития рецидивов и прогрессии в мышечно-инвазивную форму опухоли [2]. Высокая частота местного рецидивирования заболевания требует длительного интенсивного наблюдения за пациентами и частого проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур, курсов химио- и иммунотерапии, что приводит к ощутимым экономическим затратам, делая НИРМП одним из самых дорогостоящих в плане диагностики и лечения среди всех злокачественных новообразований [3].

Современным и активно разрабатываемым методом хирургического лечения НИРМП является так называемая моноблочная трансуретральная резекция (МБТУР) опухолей, которая во многом лишена недостатков метода стандартной трансуретральной резекции (сТУР) мочевого пузыря. К настоящему времени описано большое количество хирургических техник выполнения данного вида операции. В качестве используемой энергии предложены монополярный и биполярный электроды высокой частоты, различные типы лазеров (гольмиевый, тулиевый, калий-титанил-фосфатный), водоструйная препаровка [4–6].

Несмотря на неоспоримые преимущества МБТУР над сТУР в отношении безопасности, соблюдения онкологических принципов оперирования, качества получаемого для последующего морфологического исследования операционного материала, различий между двумя методами в показателях безрецидивной выживаемости пациентов как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после операций получено не было [7–9]. При этом считается, что все известные методы МБТУР, в отличие от сТУР, могут быть применены только в 60–70 % случаев НИРМП [10]. Таким образом, до настоящего времени в лечении НИРМП не были изучены возможности метода МБТУР, который во всех клинических случаях позволил бы обеспечить абластичное удаление опухолей любой формы, размеров и локализации в пределах стенки мочевого пузыря, включая поражения зон устьев мочеточников, без применения общей анестезии и мышечной релаксации, с контролируемым риском послеоперационных осложнений. Также остаются открытыми вопросы влияния МБТУР на отдаленные (не менее 5 лет наблюдения) онкологические результаты лечения пациентов с НИРМП, а именно на безрецидивную выживаемость, выживаемость до прогрессирования, опухолевоспецифическую и общую выживаемость.

Цель исследования — изучение безопасности и эффективности нового метода МБТУР мочевого пузыря в лечении пациентов с НИРМП в сравнении с методом сТУР.

Материалы и методы

Для проведения исследования использовали ретроспективную базу данных, содержащую все случаи

трансуретрального хирургического лечения пациентов с первичным НИРМП методом трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря на базе онкохирургического отделения № 3 Минского городского клинического онкологического диспансера за период с 2005 по 2016 г. Из анализа были исключены случаи повторных ТУР мочевого пузыря по поводу рецидива либо резидуальных опухолей, сопутствующих синхронных и метакронных опухолей верхних мочевых путей, макроскопически неполная ТУР мочевого пузыря, случаи подтвержденной мышечной инвазии, выполнения цистэктомии. Всего отобраны 914 пациентов, 136 из которых были прооперированы с применением нового метода МБТУР [11].

Для формирования групп сравнения и последующего окончательного анализа проведена бесповторная стратифицированная многоступенчатая случайная выборка из общего числа пациентов: деление на группы (МБТУР (основная группа) и сТУР (контрольная группа)) и подгруппы (пол, возраст, группы риска по шкале EORTC) [12] с последующим отбором по таблице случайных чисел. В результате в контрольную группу вошли 137 пациентов, у которых опухоли были удалены методом сТУР. Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Основная и контрольная группы статистически не различались по полу, возрасту, категориям Т [13], степеням гистологической дифференцировки опухолей (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973), группам риска рецидивирования и прогрессирования по шкале EORTC, длительности сроков наблюдения. В группе МБТУР статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, встречались множественные опухоли ($p = 0,023$), а также опухоли большего размера ($p = 0,0001$). При этом в контрольной группе опухоли чаще локализовались на боковых стенках мочевого пузыря ($p = 0,012$) и значительно реже встречалось поражение устьев мочеточников ($p = 0,002$).

Все сТУР выполнялись 4 онкологами-хирургами, имеющими достаточный опыт проведения эндоурологических операций. МБТУР выполнены 1 хирургом по общим для всех пациентов с НИРМП показаниям с использованием стандартной техники, которая была описана нами ранее [11]. Операции пациентам в обеих группах проводились в литотомическом положении, под спинальной анестезией, с помощью монополярного резектоскопа с постоянным (контрольная группа), а также постоянным и периодическим (основная группа) промыванием. Все МБТУР выполнены без применения общей анестезии и миорелаксантов, тогда как из-за выраженности обтурационного синдрома у 26 (18,9 %) пациентов контрольной группы операцию удалось завершить только под общей анестезией с использованием миорелаксантов короткого действия.

Курсы адъювантной иммуно- или химиотерапии были проведены 26 (19,1 %) пациентам основной и 18 (13,1 %) пациентам контрольной группы ($p = 0,069$). При этом однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий влияния проведенной адъювантной терапии на медиану времени до развития рецидивов заболевания в основной ($p = 0,196$) и контрольной ($p = 0,676$) группах.

Наблюдение за пациентами выполняли с использованием цистоскопии и ультразвукового исследования. За рецидив принимали выявление гистологически верифицированной опухоли в мочевом пузыре или в простатическом отделе уретры. Прогрессирование устанавливали в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом пузыре либо появления регионарных или отдаленных метастазов. Пациенты без рецидива или прогрессирования были цензурированы датой последнего контроля.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS® 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Все количественные признаки представляли в виде медианы и квартилей (Me (Q25; Q75)) и обрабатывали с применением U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения с помощью Z-критерия Колмогорова–Смирнова выявило отличия от нормального ($p < 0,05$). Анализ статистических различий качественных переменных проводили с помощью χ^2 -теста с поправкой Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера. Оценку выживаемости и длительности периода наблюдения выполняли по методу Каплана–Майера. Сравнение данных осуществляли с использованием *log-rank*-теста. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$, где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для расчета кумулятивного риска развития рецидива и прогрессирования использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки пропорциональных рисков применяли метод максимального правдоподобия (*log-likelihood*, -2LL в SPSS). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе ни в одном случае не было конверсии в сТУР. Результаты лечения пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 2. Наличие мышечных волокон детрузора в удаленном препарате подтверждено морфологами в 98,5 % случаев после выполнения МБТУР и только в 48,2 % случаев после сТУР ($p = 0,0001$). Положительный край резекции выявлен в 0,8 % случаев в основной группе и в 16,9 % – в контрольной ($p = 0,00001$). Послеоперационные осложнения регистрировали значительно чаще в контрольной группе ($p = 0,007$), при этом

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	p
Пол, n: Sex, n:			
мужской male	96	96	0,926
женский female	40	41	
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	60,5 (53,0–70,75)	63,0 (53,5–71,0)	0,419
Медиана времени наблюдения (диапазон), мес Median follow-up duration (range), months	69,5 (50,25–99,75)	73,0 (45,0–109,0)	0,564
Категория Т, n (%): T-category, n (%):			
Ta	13 (9,5)	14 (10,2)	0,837
T1	123 (90,4)	123 (89,8)	0,956
Гистологическая дифференцировка опухоли, n (%): Histological differentiation of the tumor, n (%):			
G ₁	49 (36,1)	58 (42,3)	0,692
G ₂	67 (49,3)	61 (44,6)	0,753
G ₃	20 (14,6)	18 (13,1)	0,891
Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении: Size of the exophytic part of the tumor in the largest dimension:			
медиана (диапазон), см median (range), cm	2,9 (2,0–3,5)	2,0 (1,5–2,9)	
≤1 см, n (%)	11 (8,1)	26 (18,9)	0,0001
>1 и ≤3 см, n (%)	74 (54,4)	90 (65,7)	
>3 см, n (%)	51 (37,5)	21 (15,4)	
Характер роста опухоли, n (%): Character of tumor growth, n (%):			
солитарный solitary	97 (71,3)	114 (83,2)	0,039
мультифокальный (максимум 8) multifocal (8 maximum)	39 (28,7)	23 (16,8)	
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):			
передняя стенка anterior wall	11 (8,1)	9 (6,6)	0,721
боковые стенки lateral walls	60 (44,1)	95 (69,1)	0,012
задняя стенка и верхушка posterior wall and the apex	26 (19,1)	17 (12,4)	0,036
шейка и треугольник Льюто neck and the trigone	9 (6,6)	9 (6,6)	0,812
устье мочеточника ureter lumen	30 (22,1)	7 (5,1)	0,002
Распределение опухолей по группам риска по шкале EORTC, n (%): Distribution of tumors per risk groups according to the EORTC scale, n (%):			
low	4 (2,9)	6 (4,4)	0,731
intermediate	8 (5,7)	8 (5,8)	0,971
high	111 (81,6)	114 (83,2)	0,914
highest	13 (9,6)	9 (6,6)	0,712

Таблица 2. Результаты лечения пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Results of treatment of patients in the treatment and control groups

Показатель Characteristic	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	p
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	2 (1,4)	16 (19,5)	0,007
Наличие волокон детрузора в препарате, n (%) Presence of detrusor fibers in the sample, n (%)	134 (98,5)	66 (48,2)	0,0001
Количество операций с оценкой состояния края резекции, n (%) Number of surgeries with evaluation of the resection margin, n (%)	129 (94,9)	89 (65,0)	0,0001
Положительный край резекции, n (%) Positive resection margin, n (%)	1 (0,8)	15 (16,9)	0,00001
Число пациентов с рецидивом заболевания за 5 лет наблюдения, n (%) Number of patients with recurrence in 5 years of follow up, n (%)	50 (36,7)	88 (64,2)	0,0001
Из них пациенты с 2 и более рецидивами заболевания, n (%) Among them patients with 2 or more recurrences, n (%)	20 (40)	41 (46,6)	0,01
Рецидив в зоне резекции первичной опухоли, n (%) Recurrence in the zone of resection of the primary tumor, n (%)	7 (14,0)	78 (88,6)	0,0001
Медиана времени до развития рецидива (диапазон), мес Median time to recurrence (range), months	17,5 (11,0–34,25)	12,0 (6,25–25,75)	0,032
Число пациентов с прогрессированием заболевания за 5 лет наблюдения, n (%) Number of patients with disease progression in 5 years of follow up, n (%)	4 (2,94)	19 (13,87)	0,002
Медиана времени до прогрессирования (диапазон), мес Median time to progression (range), months	53,5 (21,75–67,25)	23,0 (14,0–42,0)	0,001
5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year recurrence-free survival, %	62,1 ± 4,5	34,3 ± 4,3	0,0001
5-летняя выживаемость до прогрессирования, % 5-year progression-free survival, %	97,2 ± 1,6	86,4 ± 3,1	0,001
5-летняя опухолевоспецифическая выживаемость, % 5-year tumor-specific survival, %	99,2 ± 0,8	91,6 ± 2,6	0,033
5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	89,2 ± 2,8	75,4 ± 3,7	0,045

в основной группе ранних послеоперационных осложнений не отмечено ни у одного пациента. В основной группе у статистически значимо меньшего числа пациентов развились рецидивы ($p = 0,0001$) и прогрессирование заболевания ($p = 0,002$), а также оказались значимо большими медианы времени до развития рецидива ($p = 0,032$) и прогрессирования ($p = 0,001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Новый метод МБТУР по сравнению со сТУР мочевого пузыря позволил получить статистически значимо более высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости ($p = 0,0001$), 5-летней выживаемости

до прогрессирования ($p = 0,001$), 5-летней опухолевоспецифической выживаемости ($p = 0,033$) и общей выживаемости ($p = 0,045$) пациентов с НИРМП. Показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования за 5 лет наблюдения в зависимости от характеристик первичной опухоли в основной и контрольной группах представлены в табл. 3 и 4. Преимущества в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов основной группы оказались статистически значимыми при солитарном ($p = 0,001$) и мультифокальном ($p = 0,0001$) характерах роста опухолей, локализации на боковой стенке ($p = 0,017$),

Таблица 3. Безрецидивная выживаемость пациентов за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах в зависимости от характеристик первичной опухоли

Table 3. Recurrence-free survival in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups depending on the characteristics of primary tumor

Характеристика опухоли Tumor characteristic	5-летняя безрецидивная выживаемость, % 5-year recurrence-free survival, %		p
	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	
Характер роста: Growth character:			
солитарный solitary	62,0 ± 5,3	40,5 ± 4,9	0,001
мультифокальный multifocal	62,0 ± 8,1	4,6 ± 4,5	0,0001
Локализация: Localization:			
передняя стенка anterior wall	90,0 ± 9,5	44,4 ± 16,6	0,059
боковые стенки lateral walls	55,4 ± 6,8	38,5 ± 5,3	0,017
задняя стенка и верхушка posterior wall and the apex	63,9 ± 10,5	25,2 ± 10,9	0,004
шейка и треугольник Льюто neck and the trigone	100	14,8 ± 13,3	0,001
устье мочеточника ureter lumen	52,5 ± 9,8	14,3 ± 13,2	0,002
Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении, см: Size of the exophytic part of the tumor in the largest dimension, cm:			
≤1	100	51,9 ± 10,1	0,020
>1 и ≤3	64,3 ± 6,1	32,3 ± 5,2	0,0001
>3	49,8 ± 7,4	16,4 ± 9,9	0,005
Степень гистологической дифференцировки опухоли (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973): Histological differentiation grade (per the World Health Organization, 1973):			
G ₁	74,1 ± 6,5	36,4 ± 6,7	0,0001
G ₂	56,0 ± 6,5	34,0 ± 6,4	0,003
G ₃	44,3 ± 14,6	26,7 ± 11,8	0,026
Группа риска по шкале EORTC: EORTC risk group:			
low	66,7 ± 27,2	25,0 ± 20,4	0,284
intermediate	87,5 ± 11,7	37,5 ± 17,1	0,035
high	62,3 ± 4,8	35,1 ± 4,7	0,0001
highest	43,3 ± 16,1	20,8 ± 17,1	0,137

задней стенке и верхушке мочевого пузыря ($p = 0,004$), шейке и треугольнике Льюто ($p = 0,001$), в проекции устья мочеточника ($p = 0,002$), при размере опухолей менее 1 см ($p = 0,02$), от 1 до 3 см ($p = 0,0001$), а также более 3 см ($p = 0,005$). Пациенты основной группы по сравнению с пациентами контрольной также имели статистически значимо более высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при G₁ ($p = 0,0001$), G₂ ($p = 0,003$) и G₃ ($p = 0,026$) степенях гистологической

дифференцировки удаленных опухолей, а также в группах промежуточного ($p = 0,035$) и высокого ($p = 0,0001$) риска по шкале EORTC. Кроме этого, анализируемый показатель заметно выше был у пациентов основной группы по сравнению с контрольной при локализации первичной опухоли на передней стенке и опухолях, относящихся к низкой и наивысшей группам риска по шкале EORTC, однако данные различия не являются статистически значимыми.

Таблица 4. Выживаемость пациентов до прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах в зависимости от характеристик первичной опухоли

Table 4. Survival prior to progression in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups depending on the characteristics of primary tumor

Характеристика опухоли Tumor characteristic	5-летняя выживаемость до прогрессирования, % 5-year progression-free survival, %		p
	Основная группа (n = 136) Treatment group (n = 136)	Контрольная группа (n = 137) Control group (n = 137)	
Характер роста: Growth character:			
солитарный solitary	96,0 ± 2,3	86,7 ± 3,3	0,011
мультифокальный multifocal	100	85,0 ± 8,1	0,023
Степень гистологической дифференцировки опухоли (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973): Histological differentiation grade (per the World Health Organization, 1973):			
G ₁	100	96,2 ± 2,7	0,379
G ₂	98,5 ± 1,5	85,9 ± 4,6	0,005
G ₃	83,0 ± 11,3	56,0 ± 12,8	0,025
Группа риска по шкале EORTC: EORTC risk group:			
low	100	100	—
intermediate	100	87,5 ± 11,7	0,317
high	99,1 ± 0,9	87,3 ± 3,3	0,001
highest	77,9 ± 14,1	63,5 ± 16,9	0,178

Анализ показателя выживаемости пациентов до прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной ТУР мочевого пузыря в основной и контрольной группах выявил статистически значимые преимущества нового метода МБТУР при солитарном ($p = 0,011$) и мультифокальном ($p = 0,023$) характерах роста первичных опухолей, при G₂ ($p = 0,005$) и G₃ ($p = 0,025$) степенях гистологической дифференцировки опухолей, а также в группе высокого риска по шкале EORTC ($p = 0,001$).

Кумулятивный риск развития рецидива и прогрессирования НИРМП с высокой степенью статистической значимости был ниже у пациентов основной

группы по сравнению с таковым в контрольной группе (табл. 5, рис. 1, 2).

Обсуждение

По данным литературы, 5-летний показатель частоты рецидивов у пациентов с НИРМП составляет 50–70 %, а прогрессирования заболевания — 10–30 % [14]. Основным методом лечения НИРМП до настоящего времени остается ТУР мочевого пузыря, поскольку она обладает малой травматичностью и большим диапазоном диагностических и лечебно-оперативных возможностей [15]. ТУР мочевого пузыря относится

Таблица 5. Кумулятивный риск рецидивирования и прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах

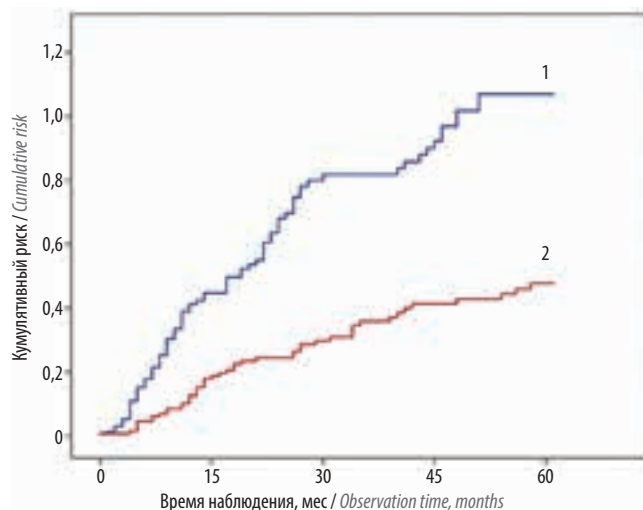
Table 5. Cumulative risk of recurrence and progression in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups

Показатель кумулятивного риска Cumulative risk	Основная группа (n = 136) (95 % доверительный интервал) Treatment group (n = 136) (95 % confidence interval)	Контрольная группа (n = 137) (95 % доверительный интервал) Control group (n = 137) (95 % confidence interval)	p
Рецидивирования Recurrence	0,45 (0,35–0,61)	1,04 (0,83–1,29)	0,0001
Прогрессирования Progression	0,03 (0,01–0,07)	0,14 (0,09–0,23)	0,001

к одной из наиболее распространенных операций в урологии, и от качества ее выполнения зависит частота развития рецидивов НИРМП [16, 17]. Однако результаты такой операции в лечении даже немышечно-инвазивного рака остаются неудовлетворительными. Высокая частота развития рецидивов после ТУР мочевого пузыря может быть связана с диффузным характером неопластических изменений в слизистой оболочке мочевого пузыря, наличием участков карциномы *in situ*, возможностью имплантации опухолевых клеток во время эндоскопической операции и ее радикальностью, так как в ходе этого вмешательства явно нарушаются базовые онкологические принципы [14]. Существует несколько суррогатных маркеров, позволяющих оценить радикальность выполнения ТУР мочевого пузыря, такие как наличие мышц детрузора в препарате, состояние края резекции, морфологические результаты рестадирующей ТУР мочевого пузыря и, наконец, частота развития рецидива заболевания в месте выполнения первичной ТУР, достигающая по результатам некоторых исследований 81 % от общего числа всех выявленных рецидивов НИРМП [19]. Современные технологии, улучшающие визуализацию и обнаружение опухолей в процессе выполнения ТУР мочевого пузыря (PDD, NBI, IMAGE 1 S, confocal laser endomicroscopy и др.), по мнению ряда авторов, не оказали значимого влияния на результаты лечения пациентов с НИРМП [20].

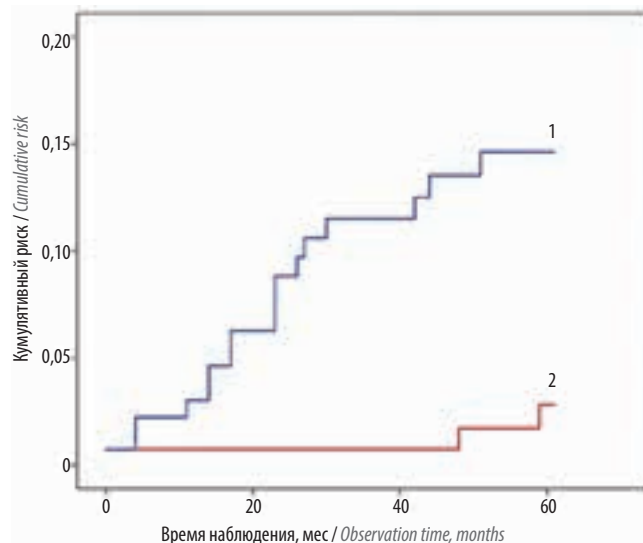
С учетом значительного риска оставления резидуальных опухолей, а также риска недооценки стадии заболевания в отношении мышечно-инвазивного РМП после первичной ТУР [21] повторная рестадирующая ТУР мочевого пузыря была внесена в рекомендации большинства урологических сообществ [16]. В последних систематических обзорах указывается, что резидуальные опухоли при рестадирующей ТУР мочевого пузыря выявляют у 67 % пациентов с НИРМП категории Та и у 71 % категории Т1. При этом данные о влиянии рестадирующей ТУР мочевого пузыря на показатели частоты рецидивов и опухолевоспецифической смертности также остаются весьма противоречивыми [21]. Более того, на практике рекомендации в отношении рестадирующей ТУР мочевого пузыря выполняются урологами не более чем в 25–75 % случаев [22].

Считается, что адьювантная химио- и особенно иммунотерапия НИРМП после выполнения визуально полной ТУР опухоли способны улучшить онкологические результаты лечения [14]. Однако по тем или иным причинам далеко не всем пациентам, которым это лечение показано, удается его провести в необходимом объеме. Так, в хорошо спланированном североамериканском мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании только 16 % пациентов получили полный 3-летний курс иммунотерапии [23].



1 – Пациенты контрольной группы ($n = 137$); кумулятивный риск 1,04; 95 % ДИ 0,83–1,29 / Patients in the control group ($n = 137$); cumulative risk is 1.04; 95 % CI 0.83–1.29
2 – Пациенты основной группы ($n = 136$); кумулятивный риск 0,45; 95 % ДИ 0,35–0,61 / Patients of the treatment group ($n = 136$); cumulative risk is 0.45; 95 % CI 0.35–0.61

Рис. 1. Кумулятивный риск рецидивирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах. ДИ – доверительный интервал
Fig. 1. Cumulative risk of recurrence in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups. CI – confidence interval



1 – Пациенты контрольной группы ($n = 137$); кумулятивный риск 0,14; 95 % ДИ 0,09–0,23 / Patients in the control group ($n = 137$); cumulative risk is 0.14; 95 % CI 0.09–0.23
2 – Пациенты основной группы ($n = 136$); кумулятивный риск 0,03; 95 % ДИ 0,01–0,07 / Patients of the treatment group ($n = 136$); cumulative risk is 0.03; 95 % CI 0.01–0.07

Рис. 2. Кумулятивный риск прогрессирования за 5 лет наблюдения после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря в основной и контрольной группах. ДИ – доверительный интервал
Fig. 2. Cumulative risk of progression in 5 years of follow up after primary transurethral resection of the bladder in the treatment and control groups. CI – confidence interval

В похожем европейском исследовании 50 % пациентов, рандомизированных на 3-летний поддерживающий курс

иммунотерапии, получали назначенное лечение не более 1 года ввиду его неэффективности [24]. По нашим данным, адъювантную терапию в 2 группах в совокупности удалось провести только 16,1 % пациентов, что не оказало статистически значимого влияния на онкологические результаты лечения.

При этом ТУР мочевого пузыря ассоциирована с высоким риском периоперационных осложнений, таких как перфорация стенки мочевого пузыря, стриктура устья мочеточника при его резекции, интраоперационные и послеоперационные кровотечения и развитие обтураторного синдрома [25]. Известно, что для уменьшения количества осложнений и повышения качества операций методом сТУР требуется длительная отработка хирургом своих практических навыков [17].

Метод МБТУР впервые был предложен в 1980 г. в качестве попытки преодоления потенциальных недостатков сТУР мочевого пузыря [26]. Интерес к операции среди урологов значительно возрос за последние 10 лет в связи с совершенствованием эндоскопического оборудования и развитием новых технологий в эндоурологии. Главная цель МБТУР мочевого пузыря при НИРМП определена как улучшение качества резекции, уменьшение количества периоперационных осложнений, частоты развития рецидивов и повторных ТУР мочевого пузыря [10]. Результаты последних исследований показали, что МБТУР увеличивает частоту выявления в препарате мышц детрузора (>95 %), позволяет получить материал для морфологического исследования более высокого качества, снижает частоту периоперационных осложнений [10]. Однако проведенные проспективные рандомизированные исследования не смогли продемонстрировать преимуществ известных методов МБТУР над сТУР мочевого пузыря в общей частоте рецидивов, которая оказалась сходной при обоих видах вмешательства и составила около 20 % за 2-летний период наблюдения [8, 9]. По нашему мнению, причинами этого являются объективные ограничения в воспроизводимости известных методов МБТУР. По заключению экспертов группы по уротехнологиям Европейской ассоциации урологов (ESUT) выполнение МБТУР приблизительно в 30 % случаев НИРМП может создавать технические проблемы и требовать модификации методики либо конверсии в стандартную операцию [27]. В мультицентровом европейском исследовании, проводившем сравнение безопасности, эффективности и исходов лазерной и электрорезекции опухолей мочевого пузыря единым блоком, авторы указывают на то, что у 41 (26,3 %) из 156 пациентов в процессе операции выполнена конверсия в сТУР [28]. Другие авторы утверждают, что расположение опухоли в области устья мочеточника делает ее удаление единым блоком весьма опасным в плане травмы

и последующего развития стриктуры при облитерации устья мочеточника [29], что полностью опровергается результатами применения нового метода МБТУР в нашем исследовании. В более крупном метаанализе авторы также сделали вывод о том, что МБТУР, в отличие от сТУР, может быть применена только в 60–70 % всех случаев НИРМП [10].

Качество резекции мочевого пузыря у пациентов с НИРМП, которое демонстрирует новый метод МБТУР, достигается описанными ранее [11] физическими характеристиками применяемого режима электрорезекции с опорой на анатомофизиологические особенности послойного строения стенки мочевого пузыря в зависимости от степени его наполнения. Применение импульсного режима подачи тока высокой частоты на активный электрод-петлю резектоскопа позволяет выполнять контролируемую диссекцию тканей стенки мочевого пузыря в пределах заданного слоя в условиях устойчивого гемостаза и отсутствия риска развития клинически значимой стимуляции запирающего нерва. Кроме этого, дополнительными преимуществами нового метода МБТУР, в отличие от широко пропагандируемой лазерной ТУР единым блоком, являются знакомый и удобный в использовании инструментарий, возможность быстрого и безопасного рассечения тканей, узнаваемость рассекаемых слоев стенки мочевого пузыря и внутритканевой анатомии. Сторонники лазерной техники МБТУР, апеллируя малой глубиной проникновения лазера, также считают, что используемый ими метод безопасный и заслуживает внимания в отношении качества выполнения операции [6–8, 29]. Однако ими упускается очень важный момент: лазер настолько меняет структуру тканей на границе контакта с оптоволоком, что в процессе операции быстро теряются важные ориентиры внутритканевой анатомии. Это обстоятельство не мешает относительно качественно удалять единым блоком опухоли небольших размеров. Однако лазерная МБТУР опухолей размером ≥ 3 см в наибольшем измерении уже не является такой прецизионной и безопасной, поэтому редко встречается в отчетах клиник, практикующих данный метод лечения [6–8, 29, 30]. Также при выборе метода операции достаточно важным остается вопрос стоимости проводимого лечения, в том числе оборудования и расходных материалов, используемых для ТУР мочевого пузыря — одной из самых часто выполняемых среди всех онкоурологических операций [3].

В нашей работе мы продемонстрировали, что метод МБТУР может быть применен во всех клинических случаях первичного НИРМП без риска конверсии в сТУР со значительным, статистически значимым улучшением профиля безопасности и отдаленных онкологических результатов лечения.

Новый метод МБТУР при первичном НИРМП ассоциирован с достоверно более низким уровнем периоперационных осложнений по сравнению с методом сТУР, включая риск развития стриктуры устья мочеточника после его резекции.

Признаками большей радикальности нового метода по сравнению со сТУР служат статистически значимые различия между 2 методами в пользу МБТУР в частоте выявления мышц детрузора в удаленном препарате, опухоли в образцах тканей края резекции, резидуальных опухолей при выполнении рестадирующей ТУР и рецидива в месте резекции первичной опухоли.

Результаты настоящего ретроспективного исследования продемонстрировали статистически значимое положительное влияние нового метода МБТУР не только на 5-летние показатели безрецидивной выживаемости, но и на показатели выживаемости без прогрессирования, опухолевоспецифической выживаемости, общей выживаемости пациентов

с первичным НИРМП, а также на кумулятивные риски рецидивирования и прогрессирования заболевания, которые были статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными результатами лечения методом сТУР.

Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер и фактор влияния хирурга, так как операции методом сТУР выполнялись 4 различными хирургами. Необходимо проведение больших по мощности, проспективных мультицентровых исследований для валидации результатов настоящего исследования.

Заключение

Мы считаем, что достигнутые результаты позволяют рекомендовать новый метод МБТУР к широкому внедрению в клиническую практику для хирургического лечения пациентов с первичным НИРМП наряду со сТУР по общим для обоих методов показателям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
2. Heney N., Ahmed S., Flanagan M. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130(6): 1083–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)51695-X.
3. Svatek R.S., Hollenbeck B.K., Holmang A. et al. The economics of bladder cancer: cost and considerations of caring for this disease. *Eur Urol* 2014;66(2):253–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.006.
4. Maurice M., Vricella G., MacLennan G. et al. Endoscopic snare resection of bladder tumors: evaluation of an alternative technique for bladder tumor resection. *J Endourol* 2012;26(6):614–7. DOI: 10.1089/end.2011.0587.
5. Fritzsche H., Otto W., Eder F. et al. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: a prospective clinical study. *J Endourol* 2011;25:1599–603. DOI: 10.1016/s1569-9056(11)60529-0.
6. Wolters M., Kramer M., Becker J. et al. Tm: YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World J Urol* 2011;29:429–32. DOI: 10.1007/s00345-011-0686-z.
7. Liu H., Wu J., Xue S. et al. Comparison of the safety and efficacy of conventional monopolar and 2-micron laser transurethral resection in the management of multiple nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Int Med Res* 2013;41(4):984–92. DOI: 10.1177/0300060513477001.
8. Chen X., Liao J., Chen L. et al. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World J Urol* 2015;33:989–95. DOI: 10.1007/s00345-014-1342-1.
9. Sureka S., Agarwal V., Agnihotri S. et al. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression? A prospective study. *Indian J Urol* 2014;30(2):144–9. DOI: 10.4103/0970-1591.126887.
10. Kramer M., Altiery V., Hurl R. et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3(6):567–76. DOI: 10.1016/j.euf.2016.12.004.
11. Масанский И.Л., Красный С.А. Новый метод моноблочной трансуретральной резекции в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: особенности хирургической техники и оценка непосредственных результатов. *Инновационные технологии в медицине* 2018;6(2):162–71. [Masanskiy I.L., Krasny S.A. The new en bloc transurethral resection in treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: features of surgical technique and assessment of the immediate results. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine = Innovative Technology Medicine* 2018;6(2):162–71. (In Russ.)].
12. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., 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;49(3):466. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
13. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, Chichester, 2009.
14. Martin-Doyle W., Leow J.J., Orsola A. et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6967.
15. Koch M.O., Smith Jr. Natural history and surgical management of superficial bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Chapter 26. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1996. Pp. 405–415.
16. Woldu S.L., Bagrodia A., Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2017;119(3):371–80. DOI: 10.1111/bju.13760.
17. Rolevich A., Minich A., Nabebina T. et al. Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Cent European J Urol* 2016;69(2):170–7. DOI: 10.5173/ceju.2016.795.
18. Wilby D., Thomas K., Ray E. et al. Bladder cancer: new TUR techniques. *World*

- J Urol 2009;27(3):309–12. DOI: 10.1007/s00345-009-0398-9.
19. Herr H.W., Donat S.M. A restaging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1197–8. DOI: 10.1016/S0022-5347(18)33065-9.
20. Liem E.I., de Reijke T.M. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2017;27(2):149–55. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000370.
21. Cumberbatch M.G.K., Foerster B., Catto J.W.F. et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018;73(6):925–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.02.014.
22. Hendricksen K., Aziz A., Bes P. et al. Discrepancy between European Association of Urology Guidelines and daily practice in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: results of European survey. *Eur Urol* 2016;15(3):216. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.002.
23. Lamm D., Blumenstein B., Crissman J. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000;163(4):1124–9. DOI:10.1016/s0022-5347(05)67707-5.
24. Oddens J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC-GU Cancer Group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy 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;63:462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
25. Xishuang S., Deyong Y., Xiangyu C. et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24(1):69–73. DOI: 10.1089/end.2009.0171.
26. Kitamura K., Kataoka K., Fujioka H. et al. Transurethral resection of a bladder tumor by the use of a polypectomy snare. *J Urol* 1980;124(6):808–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55675-x.
27. Bach T., Muschter R., Herrman T.R. et al. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) expert meeting and current and future pers. *BJU Int* 2015;115:14–23. DOI: 10.1111/bju.12664.
28. Kramer M., Rassweiler J., Klein J. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937–43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6.
29. Мартов Ф.Г., Ергакоев Д.В., Байков Н.А. и др. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. *Онкоурология* 2015;11(1):41–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-41-49. [Martov A.G., Ergakov D.V., Baykov N.A. et al. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(1):41–9. (In Russ.)].
30. Naselli A., Puppo P. En Bloc Transurethral resection of bladder tumors: a new standard? *J Endourol* 2017;31(S1):20–4. DOI: 10.1089/end.2016.0534.

Вклад авторов

С.А. Красный: разработка дизайна исследования, научное консультирование;
И.Л. Масанский: получение данных для анализа, анализ и статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.A. Krasny: developing the research design, scientific advice;
I.L. Masanskiy: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.А. Красный/S.A. Krasny: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>
И.Л. Масанский/I.L. Masanskiy: <https://orcid.org/0000-0003-0656-642X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.03.2019. Принята к публикации: 18.06.2019.

Article received: 10.03.2019. Accepted for publication: 18.06.2019.