

## Влияние повторной трансуретральной резекции на результаты лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

О.А. Халмурзаев, В.Б. Матвеев, К.М. Фигурин, В.А. Романов, А.Д. Панахов, К.О. Хафизов

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

Контакты: Ойбек Авазханович Халмурзаев [oybekkhalmurzaev@mail.ru](mailto:oybekkhalmurzaev@mail.ru)

Проанализированы результаты лечения 308 пациентов с немышечно-инвазивным (НМИ) раком мочевого пузыря (РМП). Изучена частота встречаемости рецидивов у пациентов с НМИ РМП с однократной и повторной (second look – SL) трансуретральной резекцией (ТУР). Посредством SL ТУР выявляются резидуальные опухоли T1G2–G3, уточняется стадия заболевания, благодаря чему изменяется тактика лечения РМП. Нами выявлены достоверные различия между группами в частоте и сроках возникновения ранних и рецидивов в течение 5 лет. Полученные результаты отражают преимущество безрецидивной выживаемости после выполнения SL ТУР в группах больных РМП T1G2–3 ( $p = 0,018$ ). Также обсуждается целесообразность применения SL ТУР, позволяющая рекомендовать эту методику пациентам с НМИ РМП G2–3 для рутинной клинической практики.

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

### Impact of repeat transurethral resection on treatment results in patients with non-muscle-invasive bladder cancer

O.A. Khalmurzayev, V.B. Matveev, R.M. Figurin, V.A. Romanov, A.D. Panakhov, K.O. Khafizov

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of treatment were analyzed in 308 in patients with non-muscle-invasive (NMI) bladder cancer (BC). The incidence of recurrences was studied in patients with NMI BC who had undergone primary and second look (SL) transurethral resection (TUR). SL TUR is used to identify residual T1G2–G3 tumors and to specify the stage of the disease, owing to which treatment policy for BC is changed. The authors revealed significant differences between the groups in the rate of early and recurrent NMI BC and its occurrence time during 5 years. The findings show the benefit of relapse-free survival after SL TUR in the T1G2–G3 BC group ( $p = 0.018$ ). The authors also discuss whether it is reasonable to use SL TUR that allows this procedure to be recommended for patients with G2–G3 NMI BC in routine clinical practice.

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

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре урологической онкопатологии составляет 1/3 всех случаев. В России в 2010 г. было зарегистрировано более 13 тыс. новых случаев РМП [1]. Немышечно-инвазивный (НМИ) РМП составляет 75 % от общего числа больных РМП, однако характеризуется выраженной тенденцией к рецидивированию в 50–80 %, причем 10–30 % из них прогрессируют в инвазивные и метастатические формы [2, 3]. Возникновение рецидивов обусловлено мультицентричностью опухолевых зачатков, присутствием недиагностируемых участков карциномы *in situ*, возможностью имплантации опухолевых клеток во время хирургического вмешательства и нерадикальным удалением самой опухоли [2, 4]. Ведущим оперативным вмешательством в диагностике и лечении НМИ РМП является трансуретральная резекция (ТУР). Она применяется как самостоятельно, так и в комбинации с внутривезикулярной адьювантной

иммунно- и химиотерапией (ХТ). От адекватности выполненной первичной ТУР зависит правильность установления стадии, частота возникновения рецидива и прогрессирования заболевания. С целью контроля качества выполненной первичной ТУР было предложено проведение повторной (second look – SL) ТУР [5, 6]. SL ТУР – это уточнение стадии за счет получения дополнительного морфологического материала, дающего информацию о собственной пластинке, мышечном слое и наличии остаточной опухоли. SL ТУР, выполненная через 2–6 нед после первой операции, позволяет уменьшить ошибки стадирования и удалить резидуальную опухоль, выявляемую у 20–78 % больных при повторной резекции.

Частота недооценки стадии варьирует от 4 до 30 % [7]. Наиболее важным фактором риска и источником ошибок является отсутствие подлежащего мышечного слоя в резецированной опухоли. В ряде работ было продемонстрировано положительное влияние SL ТУР

на частоту рецидивов РМП и на выживаемость больных с НМИ РМП. Известно, что своевременное правильное определение стадии заболевания является основополагающим в выборе адекватной тактики лечения больных НМИ РМП.

**Материалы и методы**

В основе работы лежат результаты лечения пациентов с НМИ РМП G2–G3, которым в период с 2002 по 2009 г. были выполнены ТУР мочевого пузыря (МП) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. У всех пациентов гистологически подтвержден переходно-клеточный РМП. Среднее время наблюдения за больными составило 50,1 ± 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 ± 10,9 года (медиана 67 лет). Согласно критериям включения пациентов набраны 2 группы: 1-я – с применением SL ТУР, 2-я – без применения SL ТУР.

В 1-ю группу вошли 80 пациентов с первичным морфологически верифицированным НМИ РМП Та–Т1N0M0 G2–3, которым после первичной ТУР была выполнена SL ТУР. Показанием к SL 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 SL ТУР резецировались ткани в области ложа ранее удаленной опухоли, а также все подозрительные участки, локализующиеся 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 первичным морфологически верифицированным НМИ РМП Та–Т1N0M0G2–3 без SL ТУР.

В обеих группах сразу после ТУР при отсутствии противопоказаний проводилась однократная внутривезикулярная ХТ доксорубицином 50 мг или митомицином С 40 мг. Внутривезикулярную адьювантную ХТ или иммунотерапию вакциной БЦЖ начинали на 4–6-й неделе после ТУР (табл. 1).

Как видно из табл. 1, пациенты 1-й и 2-й групп не имели значимых различий по полу, возрасту и времени наблюдения. В 1-й группе опухоли размером более 3 см встречались у 2/3 пациентов, что было достоверно чаще (p = 0,04), чем во 2-й группе. Большую часть составили больные со стадией T1G3 (p = 0,0001), это объясняется тем, что НМИ РМП высокого риска служит показанием к проведению SL ТУР.

Число больных с наличием низкодифференцированного РМП (G2–3) в группах достоверно различалось (p = 0,00001): в 1-й группе уротелиальный рак G2 вы-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель		1-я группа (с SL ТУР), n = 80	2-я группа (без SL ТУР), n = 228	Общее число, n = 308	p
Возраст (средний), лет		66,0 ± 10,7	69,0 ± 11,8	66,7 ± 10,9	0,124
Среднее время наблюдения, мес		46,4 ± 18,1	51,4 ± 24,4	50,1 ± 22,9	0,090
Пол	Мужчины, n (%)	67 (83,8)	177 (77,6)	244 (79,2)	0,246
	Женщины, n (%)	13 (16,2)	51 (22,4)	64 (20,8)	0,246
Размеры опухоли	< 3 см, n (%)	27 (33,8)	106 (46,5*)	133 (43,2)	0,047
	> 3 см, n (%)	53 (66,2)	122 (53,5*)	175 (56,8)	0,047
Количество опухоли	Единичные, n (%)	55 (68,8)	179 (78,5)	234 (76)	0,079
	Множественные, n (%)	25 (31,2)	49 (21,5)	74 (24)	0,079
Категория T	Ta, n (%)	3 (3,7)	24 (10,6)	27 (8,7)	0,065
	T1, n (%)	77 (96,3)	204 (89,4)	281 (91,3)	0,065
Степень дифференцировки G	G2, n (%)	17 (21,2)	135 (63,6*)	162 (52,6)	0,0001
	G3, n (%)	63 (78,8)	83 (36,4*)	146 (47,4)	0,0001
Риск развития рецидива по шкале EORTC	Промежуточный риск, n (%)	64 (80)	199 (87,3)	263 (85,4)	0,113
	Высокий риск, n (%)	16 (20)	29 (12,7)	45 (14,6)	0,113
Риск развития прогрессирования по шкале EORTC	Промежуточный риск, n (%)	13 (16,2)	68 (29,8*)	81 (26,3)	0,018
	Высокий риск, n (%)	67 (83,8)	160 (70,2*)	227 (73,7)	0,018

\* Достоверные различия между группами, p < 0,05.

Таблица 2. Частота встречаемости рецидивов и прогрессирования в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (с SL TYP), n = 80	2-я группа (без SL TYP), n = 228	Общее число, n = 308	p	
Ранние рецидивы до 1 года, n (%)	2 (2,5)	36 (16*)	38 (12,3)	0,001	
Общие рецидивы за 5 лет, n (%)	24 (30)	101 (44,3*)	125 (40,6)	0,02	
Частота прогрессии T > T1, n (%)	10 (12,5)	39 (17,1)	49 (15,9)	0,33	
Промежуточный риск, n (%)	Общее число	64 (%)	199 (%)	–	
	Рецидивы до 1 года	1 (1,6)	23 (11,6*)	24 (9,1)	0,02
	Рецидивы за 5 лет	11 (17,2)	74 (37,2*)	85 (32,3)	0,003
Высокий риск, n (%)	Общее число	16 (%)	29 (%)	–	
	Рецидивы до 1 года	1 (6,3)	13 (44,8 *)	14 (31,1)	0,008
	рецидивы за 5 лет	13 (81,3)	27 (93,1)	40 (88,9)	0,23

\* Достоверные различия между группами, p < 0,05.

явлен у 21,2%, G<sub>3</sub> – у 78,7%, во 2-й группе с умеренной и высокой степенью злокачественности – соответственно у 63,6 и 36,4%.

На основе полученных клинических и морфологических данных (количество опухолей, размер опухолей, категория T, дифференцировка опухолевых клеток (G), сопутствующий CIS) выделены группы по степеням риска развития рецидива и прогрессирования согласно рекомендациям EORTC. Как видно из табл. 1, все пациенты относились к группам промежуточного и высокого риска развития рецидива и прогрессирования. При оценке по шкале EORTC пациенты 1-й группы распределились следующим образом: 80% с промежуточным и 20% с высоким риском развития рецидивирования; во 2-й группе с промежуточным риском – 87,3%, с высоким – 12,7%, что существенно не отличалось от 1-й группы. Достоверно различались показатели по риску развития прогрессирования: в 1-й и 2-й группе с промежуточным риском прогрессирования 16,2 и 83,8%, с высоким риском 29,8 и 70,2% соответственно (p = 0,01). При наличии резидуальных опухолей, выявленных после SL TYP, степень риска возникновения рецидива переоценивали и пациента переводили в соответствующую группу риска.

### Результаты

Резидуальная опухоль выявлена в интервалах от 2 до 8 нед в группе SL TYP в 42 (53%) из 80 случаев НМИ РМП ТаГ1 G<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>. Соответственно у 38 (47%) первичная TYP выполнена радикально.

По результатам SL TYP выявлено изменение категории T: у 3 пациентов имела место инвазия в собственную пластину слизистой оболочки, в связи с чем они были переведены с Та в категорию T1G<sub>2</sub>. Повы-

шение стадии и изменение тактики лечения в результате повторного вмешательства отмечалось у 7 (8,7%) пациентов.

В группе SL TYP переход НМИ РМП в мышечно-инвазивный рак и, следовательно, перевод стадии с T1G<sub>2-3</sub> в стадию выше T2 (T2G<sub>3</sub>) произошел у 4 (5%) больных. Пациентам, рестадированным в категорию T2, было рекомендовано оперативное вмешательство в объеме радикальной цистэктомии.

Общая частота рецидивов за время наблюдения среди всех больных НМИ РМП с SL TYP и без таковой составила 40,6% (125 из 308) при медиане времени до наступления рецидива 19 (3–83) мес. Ранние рецидивы до 1 года отмечены в 12,3% случаев. При сравнении частоты ранних рецидивов в группах с первичной и SL TYP у пациентов T1G<sub>2-3</sub> выявлены статистически значимые различия (табл. 2).

В группе SL TYP ранние рецидивы наблюдались достоверно реже – у 2 (2,5%), частота общих рецидивов достоверно ниже – у 24 (30%) пациентов (p = 0,02). Как видно из табл. 2, у большинства пациентов 2-й группы рецидивы возникли уже на первом году наблюдения (16%), что статистически достоверно чаще (p = 0,001), чем в 1-й группе (2,5%). Медиана времени до наступления рецидива составила 29 и 17 мес, однако различие не достигло достоверного значения.

В группе промежуточного риска развития рецидива в течение 5 лет наблюдения в 1-й и 2-й группе рецидивы регистрировали у 11 (17,2%) из 64 и у 74 (37,2%) из 199 пациентов, что достоверно реже, чем в 1-й группе (p = 0,003) (см. табл. 2). Среднее время до наступления рецидива в группах достоверно не различалось: в 1-й и 2-й группах – 27,3 и 22,7 мес соответственно. Статистически значимые различия наблюдались до 1 года: частота ранних рецидивов у пациентов с промежуточным

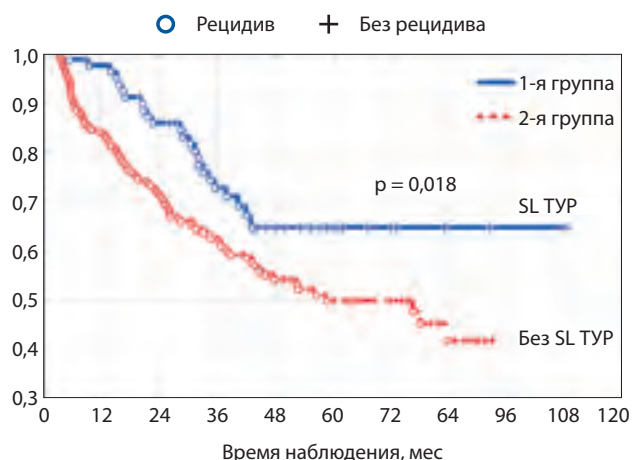


Рис. 1. БРВ больных после SL TURP и в контрольной группе

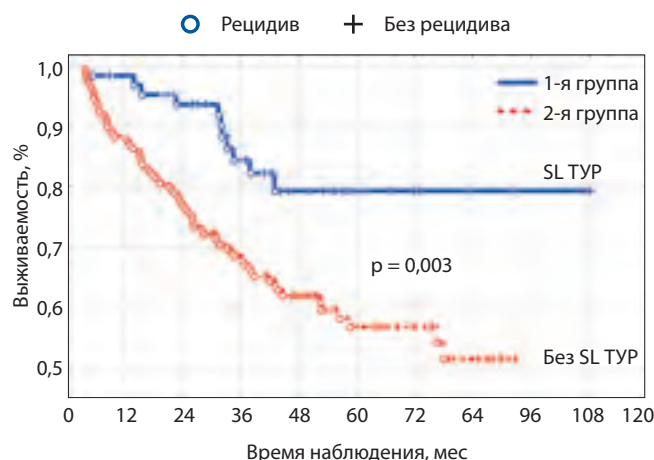


Рис. 2. Влияние SL TURP на БРВ в группах промежуточного риска рецидива

риском в 1-й и 2-й группе составила 1,6 и 11,6% соответственно ( $p = 0,02$ ).

При анализе группы высокого риска T1G<sub>2-3</sub> выявлено, что частота рецидивов за 5 лет наблюдения в группах статистически не различалась. Однако было отмечено достоверное уменьшение ранних рецидивов в группе SL – 6,3%, по сравнению с пациентами контрольной группы – 44,8% ( $p = 0,008$ ) (см. табл. 2).

Частота прогрессирования для 1-й и 2-й групп составила 12,5 и 17,1% соответственно ( $p = 0,33$ ). Среднее время до наступления прогрессирования составило 19,4 мес по сравнению с группой SL TURP – 24,9 мес.

**Выживаемость.** Общая выживаемость (ОВ) в группах достоверно не различалась ( $p = 0,26$ ) при медиане наблюдения 110,9 мес (см. табл. 2). Тенденция к достоверности ( $p = 0,09$ ) наблюдалась в раковоспецифической выживаемости (PCB). Показатели выживаемости без признаков прогрессирования статистически не имели значимых различий ( $p = 0,36$ ).

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия в безрецидивной выживаемости (БРВ) между группами (log-rank-тест,  $p = 0,018$ ) при медиане наблюдения 58,8 мес (рис. 1).

При анализе отдаленных результатов лечения НМИ РМП в группе с промежуточным риском разви-

Таблица 3. Пятилетняя выживаемость больных НМИ РМП в зависимости от выполнения SL TURP и риска развития рецидива

Показатель	1-я группа (с SL TURP), n = 80, %	2-я группа (без SL TURP), n = 228, %	Общее число, n = 308, %	p
ОВ	86,8	82,6	84,2	0,26
PCB	90,4	84,5	86,6	0,09
Выживание без признаков прогрессирования	84,1	83,2	83,9	0,36
БРВ	63,3	50	57,9	0,018
Промежуточный риск	n = 64	n = 199	n = 263	–
ОВ	88,6	84,9	86,5	0,29
PCB	91,6	87,1	88,9	0,15
Без признаков прогрессирования	87,1	85,4	86,3	0,34
БРВ	77,6	57,6	62,7	0,003
Высокий риск	n = 16	n = 29	n = 45	–
ОВ	61,0	63,9	68,5	0,41
PCB	66,4	63,9	70,7	0,23
Без признаков прогрессирования	54,8	63,4	65,9	0,47
БРВ	–	3,0	2,9	0,11

Таблица 4. Частота рецидивов в зависимости от характеристик опухоли

Показатель		1-я группа (с SL ТУР), n = 80, %	2-я группа (без SL ТУР), n = 228, %	p
Размер опухоли	< 3 см	33,3	44,3	0,30
	> 3 см	28,3	44,3	0,04
Количество опухолей	Единичные	21,8	38,0	0,03
	Множественные	48,0*	67,4*	0,11
Степень дифференцировки G	G <sub>2</sub>	11,8	39,3	0,02
	G <sub>3</sub>	34,9	53,0	0,02
Наличие мышцы	Нет	20,8	56,8	0,002
	Есть	33,9	38,3	0,34
Раковые эмболы в сосудах	Нет	24,1	43,8	0,01
	Есть	50,0	55,6	0,59
Лимфоваскулярная инвазия	Нет	30,6	45,1	0,03*
	Есть	25,0	30,8	0,59
Риск рецидива по шкале EORTC	Промежуточный	17,2	37,2	0,002*
	Высокий	81,3	93,1	0,23

\* Достоверные различия между группами, p < 0,05.

тия рецидива по шкале EORTC достоверных различий в ОВ, РСВ, и выживаемости без признаков прогрессирования не отмечено.

В группе промежуточного риска рецидивирования выявлено достоверное преимущество БРВ в группе SL ТУР (p = 0,003) (рис. 2). Медианы БРВ в обеих группах не достигнуты.

Число умерших от рака при промежуточном риске развития рецидива в группах статистически не различалось: в контрольной группе – 22 (11%) из 199 больных, в группе SL – 3 (4,7%) из 64 пациентов (p = 0,41).

Частота рецидивов в зависимости от характеристик опухоли различалась между контрольной группой и группой SL ТУР у больных с единичными опухолями размером > 3 см в диаметре независимо от степени дифференцировки (G<sub>2-3</sub>), при отсутствии мышечной ткани в операционном материале, раковых эмболов

в сосудах и лимфоваскулярной инвазии у больных группы промежуточного прогноза (табл. 4).

При многофакторном регрессионном анализе (Cox) наиболее значимыми факторами, влияющими на ОВ, РСВ и выживаемость без прогрессирования (табл. 5, 6) были: выполнение SL и степень дифференцировки. Количество опухолей имело достоверное прогностическое значение наряду с вышесказанными факторами для БРВ.

**Обсуждение**

По данным многих авторов, частота обнаружения резидуальной опухоли после ТУР достигает 74%, при этом рестадирование в мышечно-инвазивный рак

Таблица 5. Многофакторный регрессионный анализ (Cox) ОВ и РСВ

Показатель	ОВ		РСВ	
	ОР	p	ОР	p
SL ТУР	0,779	0,049	1,283	0,010
Количество опухолей	0,398	0,209	0,548	0,103
Размер	0,162	0,125	0,183	0,114
G	0,740	0,019	1,109	0,002

Таблица 6. Многофакторный регрессионный анализ (Cox) БРВ и выживаемости без прогрессирования

Показатель	БРВ		Выживаемость без признаков прогрессирования	
	ОР	p	ОР	p
Second look ТУР	0,869	0,0003	0,793	0,034
Количество опухолей	0,825	0,000002	0,492	0,107
Размер	-0,04	0,465	0,117	0,247
G	0,540	0,005	1,071	0,0008

после гистологического исследования материала после SL ТУР составляет 30% [7, 8–13]. В нашем исследовании в группе SL ТУР резидуальная опухоль выявлена в 42 (53%) случаях из 80, переход НМИ РМП в мышечно-инвазивный рак и, следовательно, изменение стадии с T1G<sub>2-3</sub> на T2 произошло у 4 (5%) больных – T2G<sub>3</sub>, с TaG<sub>3</sub> на T1G<sub>3</sub> – у 3 пациентов. Таким образом, повышение стадии и изменение тактики лечения в результате повторного вмешательства отмечалось у 7 (8,7%) пациентов. Как известно, мышечная инвазия после ТУР устанавливается на основании изучения мышечной ткани, подлежащей к опухоли. Данные о недооценке мышечного слоя в опухолевых образцах в литературе представлены работами G. Dalbagni и соавт. [9]. При морфологическом анализе удаленного материала у 523 больных после первичной ТУР выявлено: мышечный слой отсутствовал у 278 (53%) пациентов, что не позволило установить категорию T. Аналогичные данные были получены в работах H.W. Herr [7]: степень распространенности опухолевого поражения МП и категорию T установить не удалось у 280 из 701 пациента.

Нельзя не отметить, что оценка истинной глубины инвазии порой сопровождается рядом сложностей по объективным и субъективным причинам, таким как кровотечение, глубокая резекция с угрозой перфорации или наличием артефактов в гистологических препаратах – тангенциальный срез блока, термическое повреждение материала при ТУР, воспалительная реакция ткани [14].

Одним из стандартов в лечении НМИ РМП является ТУР МП с последующей (адьювантной) внутрипузырной ХТ или иммунотерапией, соответственно от гистологических находок после выполненной ТУР будет зависеть последующая терапия [15].

H.W. Herr [16] сообщает о частоте рецидивирования 45% ( $n = 67$ ) после SL ТУР перед БЦЖ-терапией и 80% ( $n = 30$ ) пациентов, которым БЦЖ была назначена без SL ТУР. В данном исследовании у всех пациентов были множественные низкодифференцированные опухоли pT1G<sub>3</sub> и у большинства также определялся CIS. Авторами было сделано заключение: SL ТУР улучшает ответ на БЦЖ-терапию и уменьшает частоту рецидивов опухоли.

В полученных нами результатах общая частота рецидивов за время наблюдения среди всех больных НМИ РМП с SL ТУР и без таковой составила 40,6% (125 из 308) при медиане времени до наступления рецидива 19 (3–83) мес. В некоторых исследованиях [17] частота рецидивов в группе SL ТУР составила 33% по сравнению с 57, 75 и 88% при наличии остаточной опухоли после первичной ТУР со стадией Ta, Tis и T1 соответственно в течение среднего времени наблюдения 60 мес у пациентов с НМИ РМП.

Нами выявлены достоверные различия между группами в частоте и сроках возникновения ранних и общих

рецидивов. Среди 308 пациентов ранние рецидивы (до 1 года) отмечены в 12,3% случаев. В группе SL T1G<sub>2-3</sub> ранние рецидивы до 1 года наблюдались достоверно реже ( $p = 0,001$ ) – у 2 (2,5%) против 36 (15,8%) пациентов в контрольной группе (без SL). С учетом высокой частоты встречаемости рецидивов в контрольной группе возникает вопрос, не являются ли так называемые рецидивы НМИ РМП резидуальными опухолями, пропущенными при первичной ТУР. Аналогичные данные получены H.W. Herr и соавт. [16] в нерандомизированном исследовании II фазы по результатам лечения 340 пациентов НМИ РМП. В группах с однократной и SL ТУР в течение 12 мес частота встречаемости рецидивов составила 59 и 16% соответственно.

По данным литературы, в исследованиях R.T. Divirik и соавт. [10] частота рецидивов после SL ТУР достигла 40% случаев, тогда как в группе с однократной ТУР – до 71% ( $p = 0,0001$ ). В публикациях H.W. Herr и соавт. [18] показана важная роль SL ТУР и ее прогностическая значимость. В течение 5 лет наблюдения у 490 больных из 710 (69%) выявлен рецидив РМП и у 149 (21%) – прогрессирование. При сравнении гистологического материала между ТУР было установлено, что SL ТУР значительно лучше предсказывает прогрессирование НМИ РМП, чем результаты морфологического исследования удаленного материала при первоначальной ТУР.

В нашем исследовании частота рецидивов РМП G<sub>2-3</sub> в течение 5 лет достоверно ниже в группе SL – 30% против 44,3% в контрольной группе (см. табл. 2).

В многочисленных работах также подчеркивается, что выполнение SL ТУР увеличивает БРВ [10, 19]. Согласно данным исследования R.T. Divirik и соавт. [10] БРВ при однократной ТУР после 1, 3 и 5 лет наблюдения достигла соответственно 57, 37 и 32% и 82, 65, 59% у пациентов с SL ТУР ( $p = 0,0001$ ). В работах M.O. Grimm и соавт. [19] группа после однократной ТУР 1-, 2- и 3-летняя БРВ составила 79, 42 и 59% соответственно, в то время как аналогичные показатели у больных после SL ТУР были 82, 71 и 68% ( $p = 0,03$ ). Аналогично наши результаты говорят о достоверном преимуществе БРВ после SL ТУР в группах больных РМП T1G<sub>2-3</sub> (см. рис. 1.). Показатели 1-, 3- и 5-летней БРВ в группе с SL ТУР составили 97,4; 72,9 и 63,3% соответственно, в контрольной группе – 84,1; 62,7 и 50,5% при медиане наблюдения 58,8 мес.

При распределении больных НМИ РМП G<sub>2-3</sub> по шкале EORTC на группы риска развития рецидива нами выявлены значимые различия в БРВ у пациентов с промежуточным риском ( $p = 0,003$ ) (см. рис. 2), тогда как при высоком риске развития рецидива выполнение SL и однократной ТУР не имело достоверного влияния на показатели БРВ ( $p = 0,11$ ).

В работах M.O. Grimm и соавт. [19] прогрессирование в мышечно-инвазивную болезнь было выявлено всего лишь у 2 (3%) больных в группе больных ТУР.

Согласно данным R.T. Divirik и соавт. [10] прогрессирование выявлено у 23,5% больных в группе с однократной ТУР по сравнению с 6,5% в группе с SL ТУР ( $p = 0,001$ ). По некоторым данным, показатели прогрессирования при НМИ РМП составляют 5–49% случаев [20]. В исследованиях, проведенных Н.W. Негг и соавт. [16], из 340 пациентов НМИ РМП в группах с однократной и SL ТУР прогрессирование наблюдалось у 32% в группе с однократной и у 7% в группе SL ТУР в течение 5 лет наблюдения.

Общая частота прогрессирования в нашей когорте из 308 больных РМП T1G<sub>2-3</sub>, получавших внутривезикулярную ХТ и иммунотерапию, составила 15,9% случаев при среднем времени до наступления прогрессирования  $20,5 \pm 11,6$  мес. Прогрессирование отмечено у 10 (12,5%) и 39 (17,1%) пациентов в 1-й и 2-й группе соответственно. Среднее время до прогрессирования меньше в контрольной группе:  $19,4 \pm 12,6$  мес, тогда как в группе SL оно составило  $24,9 \pm 10,2$  мес.

В исследовании R.T. Divirik и соавт. [10] факторами, влияющими на БРВ и выживаемость без прогрессирования, в многофакторном анализе были количество, степень дифференцировки опухоли и SL ТУР (ОР 2,482;  $p = 0,001$ ).

В нашем исследовании наиболее значимыми параметрами, влияющими на БРВ, оказались выполнение SL ТУР (ОР 0,869,  $p = 0,0003$ ), количество опухолей и степень их дифференцировки G (ОР 0,825;  $p = 0,000002$  и ОР 0,540;  $p = 0,005$  соответственно). Выполнение SL ТУР (ОР 0,793;  $p = 0,034$ ) и степень дифференцировки опухоли (ОР 1,071;  $p = 0,0008$ ) также достоверно коррелировали с выживаемостью без прогрессирования.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на ОВ, были: выполнение SL (ОР 0,779;  $p = 0,049$ ) и степень дифференцировки (ОР 0,740;  $p = 0,019$ ). Данные факторы также влияли на РСВ (ОР 1,283;  $p = 0,01$ , ОР 1,109;  $p = 0,002$ ).

### Заключение

Применение SL ТУР позволяет оценить истинную глубину инвазии опухоли и выявить резидуальные опухоли, тем самым приводя к снижению частоты рецидивирования и прогрессирования НМИ РМП у пациентов с высоким и промежуточным риском рецидива. Пациенты, подвергнутые первичной и SL ТУР, имеют статистически значимые различия в 5-летней БРВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2011.
3. Dominguez G., Carballido J., Silva J. et al. p14ARF promoter hypermethylation in plasma DNA as an indicator of disease recurrence in bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002;8:980–5.
4. Русаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапии больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Практ онкол* 2003;1:107–16.
5. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74–6.
6. Klan R., Loy V., Huland H. Residual tumor discovered in routine second TUR in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;146:316.
7. 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.
8. Ali M.H., Ismail I.Y., Eltobgy A., Gobeish A. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24(12):2047–50.
9. Dalbagni G., Vora K., Kaag M. et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1. *Blad Cancer* 2009;56:903–10.
10. Divirik R.T., Ali F.S., et al. Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease-Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur Urol* 2010;5(8):185–90.
11. Han K.S., Kyung Seok Han, Jae Young Joung et al. Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Endourol* 2008;22(12):2699–704.
12. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
13. Schwaibold H.E., Sivalingam S., May F. et al. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1199–201.
14. Cheng L., Montironi R., Davidson D., Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009;22:70–95.
15. Zlotta A.R., van Vooren J.P., Huygen K. et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000;37(4):470–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>
16. Herr H.W. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2005;174:2134–7.
17. Stern M. Resections of obstructions at the vesical orifice. *J Am Med Asso* 1926;87:1726–9.
18. Herr H.W., Donat S.M., Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? Department of Urology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York. NY, 2007.
19. 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.
20. Kulkarni G.S., Oliver W. Hakenberg, Juergen E. Gschwend et al. An Updated Critical Analysis of the Treatment Strategy for Newly Diagnosed High-grade T1 (Previously T1G3) Bladder Cancer (Accepted 26 August 2009). *Eur Urol* 2010;57(1): 60–70.