

---

© С.А. Иванов, И.Н. Заборский, В.С. Чайков, 2017

УДК 616.62-006.6-08

DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49

ISSN 2308-6424

## Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска

С.А. Иванов, И.Н. Заборский, В.С. Чайков

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»  
МЗ РФ; Обнинск, Россия

Автор для связи: Заборский Иван Николаевич  
Тел.: +7 (484) 399-32-56; e-mail: i.zaborskii@mail.ru

---

В статье описаны современные методы диагностики и лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Возможности и перспективы современных методов диагностики и лечения. Приведен анализ зарубежной литературы.

---

**Ключевые слова:** немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высоко риска; иммунотерапия рака мочевого пузыря; химиотерапия рака мочевого пузыря; хирургическое лечение

---

**Для цитирования:** Иванов С.А., Заборский И.Н., Чайков В.С. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска. Вестник урологии. 2017;5(2):42-49. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49

## Treatment of Non-Muscle-Invasive High-Risk Bladder Cancer

S.A. Ivanov, I.N. Zaborskii, V.S. Chaikov

Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the National Medical Research  
radiological Center; Obninsk, Russia

For correspondence: Zaborskii Ivan Nikolaevich  
Tel.: +7 (484) 399-32-56; E-mail: i.zaborskii@mail.ru

---

The article describes modern methods of diagnosis and treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Possibilities and prospects of modern methods of diagnosis and treatment. The analysis of foreign literature is given.

---

**Keywords:** Non-muscle-invasive bladder cancer, high risk, immunotherapy for bladder cancer, chemotherapy for bladder cancer, surgical treatment.

---

**For citation:** Ivanov S.A., Zaborskii I.N., Chaikov V.S. Treatment of Non-Muscle-Invasive High-Risk Bladder Cancer. Herald Urology. 2017;5(2):12-19. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-2-42-49

## Введение

**Р**ак мочевого пузыря (РМП) – одна из самых распространенных опухолей мочевыводящего тракта. В Российской Федерации на 2015 год частота встречаемости РМП на 100 000 тысяч населения составила 68,3. Прирост частоты встречаемости от 2005 года составил 22,3 [1].

### Определение группы высокого риска

К немышечно-инвазивным формам рака мочевого пузыря (НМИ РМП) относятся следующие формы: Tis, Ta, T1. Распространенность опухоли от T2 до T4 относится к мышечно-инвазивным формам.

Для уротелиального рака согласно действующей системе ВОЗ /Международного общества уропатоморфологов (WHO/ISUP) рекомендуется следующее разделение по степеням дифференцировки:

- LG – low-grade (высокая степень дифференцировки);
- HG – high-grade (низкая степень дифференцировки).

Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) разработала систему распределения больных на 3 группы риска рецидива и прогрессии: низкого, высокого и промежуточного. В ее основе лежит мета-анализ результатов лечения 2596 больных РМП Ta-T1, включенных в 7 рандомизированных исследований EORTC. Каждому из перечисленных выше факторов риска присвоен балл соответственно степени его влияния на развитие рецидива или прогрессии. Суммой баллов определяется группа риска. Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации, на 2017 год выделяют 3 группы риска, в которых значимо различаются частоты рецидивов и прогрессии в мышечно-инвазивный рак.

К группе низкого риска относятся: одиночная опухоль, <3 см, низкой степени злокачественности TaG1 (low grade) без CIS; группа высокого риска включает любой из перечисленных факторов: T1, высокая степень злокачественности (G3), карцинома in-situ (CIS). К этой группе рекомендуют относить множественные и рецидивные опухоли TaG1-2 более 3 см (все указанные условия должны быть). Группа промежуточного риска включает в себя все остальные варианты опухолей, не относящиеся к группам высокого и низкого рисков.

К группе крайне высокого риска относятся опухоли T1G3 в сочетании с конкурирующей CIS;

множественные и/или большие опухоли T1G3 и/или рецидивные T1G3; T1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; микропапиллярный вариант уротелиальной карциномы, лимфоваскулярная инвазия [2].

### Диагностика РМП

Для диагностирования РМП и его рецидивов выделяют инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Общий осмотр не позволяет выявить РМП и его рецидивы на ранних стадиях. Наиболее часто при появлениях симптомов (гематурия, боли в паховой области) опухоли диагностируются в поздних стадиях.

Исследование образцов мочи или промывных вод из мочевого пузыря на слущенные опухолевые клетки (цитологическое исследование мочи) имеет высокую чувствительность при high-grade опухолях и низкую чувствительность при low-grade (уровень доказательности 2b, по данным EAU от 2017г.) При карциноме in-situ наблюдается большое количество слущенных клеток в моче, благодаря этому чувствительность цитологии при CIS достигает 100% (Уровень доказательности — 2b) [3]. Таким образом, этот метод наиболее эффективен, когда у пациента имеется high-grade опухоль или CIS. Положительный результат цитологического исследования образцов мочи может говорить об опухоли уротелия из любого отдела мочевыводящих путей, от чашечек до проксимального отдела мочеиспускательного канала. Данное исследование следует выполнять на свежем образце мочи при адекватной фиксации. Утренняя моча не подходит для цитологического исследования, так как часто выявляется цитолитиз.

Для диагностирования РМП и его рецидивов чаще всего используют следующие лучевые методы визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), внутривенная урография (ВУ), спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

На сегодняшний день «золотым стандартом» в диагностике является световая цистоскопия (СЦ). По данным различных авторов, рак мочевого пузыря обладает высоким риском рецидивирования (до 70%) и прогрессирования (до 30%) [4]. Одной из причин такой негативной статистики, является малая эффективность диагностического метода СЦ при карциноме in-situ или плоскостных формах опухолей. Для диагностирования невидимых при СЦ опухолей рекомендовано применение таких методов эндоскопической диагностики как цистоскопия с фотодинамической диагностикой (ФДД) или с применением узко-

спектральной диагностикой (narrow-band imaging - NBI).

### Трансуретральная резекция

Одним из лидирующих методов хирургического лечения неблагоприятного прогноза немышечно-инвазивного РМП на 2017 год по-прежнему остается трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУР), а также различные комбинации, благодаря которым повышается радикальность. К таким комбинациям относят ТУР с одномоментной ФДД, ТУР с NBI диагностикой, ТУР с фотодинамической терапией (ФДТ), ТУР с последующим облучением послеоперационного поля лазерным лучом низкой интенсивности. Радикально выполненная ТУР является основным фактором уменьшения рецидивирования и в последующем способствует благоприятному прогнозу для пациентов [5].

Результаты ТУР зависят от локализации опухолей мочевого пузыря. Так, доказано, что при проведении ТУР опухолей, локализованных на шейке мочевого пузыря, резекция детрузора снижает вероятность остаточной опухоли и раннего рецидива (уровень доказательности 2 по данным EAU 2017г.). Следует отметить следующий факт, если по результатам проведенной ТУР не выполнена хотя одна из следующих задач: опухоль удалена не полностью если при гистологическом исследовании не обнаружен мышечный слой детрузора (за исключением опухолей TaG1 и первичной CIS) при всех опухолях T1; при всех

опухолях G3, исключая первичную CIS, необходимо проведение реТУР (second look) [6].

РеТУР выполняется через 2-6 недель после первичной операции. Выполнение реТУР и удаление остаточных опухолей приводит к увеличению показателя безрецидивной выживаемости [7,8]. Ниже приводятся рекомендации и показания EAU к проведению реТУР (Табл.1).

### Радикальная цистэктомия

При невозможности проведения органосохранного лечения РМП, неблагоприятного прогноза и его рецидивов, одним из методов рекомендовано оперативное лечение в объеме цистэктомии. Следует отметить, что цистэктомия является методом хирургического лечения, при котором качество жизни пациента заметно ухудшается. Согласно рекомендациям NCCN от 2017 года и EAU от 2017 года, такой объем вмешательства при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря показан лишь в следующих ситуациях:

- при отсутствии ответа на иммунотерапию вакциной БЦЖ после проведенной ТУР при рецидиве опухоли/ей (при цитологически подтвержденном диагнозе). Задержка в выполнении цистэктомии у таких больных может лежать в основе ухудшения выживаемости, связанной с заболеванием [9]. У пациентов, которым была выполнена цистэктомия по поводу опухоли без инвазии в мышечный слой, 5-летняя безрецидивная выживаемость превышает 80 % [10-12];

**Таблица 1. Рекомендации и показания к проведению реТУР (EAU, 2017 год)**

Рекомендации и показания	УД/СР
Отсутствие мышечного слоя в удаленном образце ассоциируется с высоким риском рецидива заболевания и неправильного стадирования заболевания.	2b
Повторный ТУР позволяет обнаруживать рецидивные опухоли, повышает безрецидивную выживаемость, улучшает долгосрочные результаты после БЦЖ-терапии.	2b
Проведение реТУР показано в следующих ситуациях: – после нерадикально выполненной ТУР; – отсутствие мышечного слоя в удаленном образце после проведенной резекции, за исключением TaLG/G1 опухолей и первичной карциномы in-situ; – T1-опухоли.	A
Если показано проведение реТУР, она должна проводиться в течении 3-6 недель после первой операции. Вовремя реТУР показано резекция послеоперационного рубца.	A

Примечание. УД – уровень доказательности: 2b – как минимум одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование. СР – степени рекомендаций: А – основаны на результатах клинических исследований хорошего качества с включением как минимум одного рандомизированного исследования.

- при наличии множественных рецидивных опухолей high-grade;
  - при наличии рецидивных опухолей high-grade с сопутствующей carcinoma in-situ;
- Ниже приведены рекомендации EAU для проведения радикальной цистэктомии (Табл.2).

**Внутрипузырная иммунотерапия/  
химиотерапия**

При невозможности проведения цистэктомии по причине сопутствующих заболеваний или

категорического отказа пациента от выполнения оперативного лечения альтернативным методом выбирают консервативное лечение с помощью длительных инстилляций иммунотерапии вакциной БЦЖ (по рекомендациям EAU, длительность проведения не менее 3-х лет) (Табл. 3).

Внутрипузырная химиотерапия используется в двух режимах: *ранняя однократная внутрипузырная адъювантная терапия* после оперативного лечения и *продолжительная адъювантная терапия* после выполненного хирургического лечения (еженедельные инстилляции на протяжении 6 недель).

**Таблица 2. Рекомендации и показания к проведению радикальной цистэктомии (EAU, 2017 год)**

Рекомендации и показания	УД/СР
У пациентов с неэффективной внутрипузырной БЦЖ-терапией, помимо радикальной цистэктомии, могут быть рассмотрены и другие методы лечения.	3
Проведение радикальной цистэктомии на первом этапе лечения у пациентов с высоким риском рецидивирования.	С
Выполнение радикальной цистэктомии при неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии.	В
У пациентов с неэффективной внутривенной БЦЖ-вакциной, неподходящих к радикальной цистэктомии из-за физического состояния, показано проведение консервативной терапии (внутрипузырная иммунотерапия/химиотерапия)	С

Примечание. УД – уровень доказательности: 3 – хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или описания клинических случаев. СР – степени рекомендаций: В – основаны на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях; С – даны при отсутствии хорошо выполненных исследований в данной области.

**Таблица 3. Рекомендация по лечению пациентов группы высокого и крайне риска (EAU, 2017 год)**

Группа высокого риска	
Следующие критерии: – T1 – высокодифференцированная high-grade опухоль – карцинома in-situ – множественные, рецидивные и большие (свыше 3 см) TaG1G2/low-grade опухоли	Внутрипузырное введение БЦЖ-вакцины на протяжении 1-3 лет или радикальная цистэктомия
Группа крайне высокого риска	
– T1G3/High-grade (HG) с карциномой in-situ мочевого пузыря – множественные и/или большими опухолями (>3см) T1G3/ HG и/или рецидивирующие опухоли T1G3/HG – T1G3/HG с карциномой in-situ простатического отдела уретры – атипичные формы уротелиальной карциномы – лимфососудистая инвазия Неэффективность внутрипузырной БЦЖ-вакцины	Обсуждение варианта хирургического лечения - радикальной цистэктомии. Пациентам, отказавшимся от проведения радикальной цистэктомии и неподходящим по физическому состоянию, показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии на протяжении 1-3 лет.  Рекомендуется проведение радикальной цистэктомии.

Проведенный мета-анализ 7 рандомизированных исследований (1476 пациентов), изучивших однократное введение химиопрепаратов, в первые 24 часа после проведенной ТУР снижает риск рецидивирования у пациентов, получавших внутривезикулярную химиотерапию на 11%. Эффект от ранней адъювантной химиотерапии отмечался как для одиночных, так и для множественных опухолей. Наиболее распространенным препаратом для внутривезикулярной химиотерапии является Митомицин С, но значимых различий от применения различных препаратов (эпирубицина, доксорубицина и Митомицина С) получено не было [13].

По данным EAU, применение повторной внутривезикулярной химиотерапии для лечения рецидивных опухолей High Grade после проведенного оперативного лечения и ранее проведенной внутривезикулярной химиотерапии не целесообразно. В данном случае препаратом выбора является вакцина БЦЖ.

Внутривезикулярная иммунотерапия вакциной БЦЖ (Бацилла Calmette-Guérin) показала свою эффективность в профилактике рецидива РМП после выполненной ТУР. Мета-анализ 13 рандомизированных исследований, включающий в себя 2548 пациентов показал, что внутривезикулярная иммунотерапия увеличивает время безрецидивной выживаемости на 38% (HR, 0.62. 95% CI 0.5- 0.77,  $p < 0,001$ ) и снижение риска раннего рецидивирования на 12% (HR, 0.12. 95% CI -0.18- -0.06,  $p < 0.001$ )<sup>25</sup>. Однако данное исследование имеет низкий уровень доказательности и рекомендуется дальнейшее исследование. Наиболее часто применяемой схемой иммунотерапии вакциной БЦЖ в рутинной практике является еженедельное разовое введение на протяжении 6 недель, с последующим контрольным обследованием на 12 неделе (3 месяца) после начала терапии, и поддерживающей терапией в течении одного года [14].

Однако наиболее оптимальной является следующая схема применения внутривезикулярной иммунотерапии: 6 еженедельных инстилляций, затем 6 двухнедельных инстилляций, затем 6 ежемесячных инстилляций, при неблагоприятном прогнозе терапия продлевается сроком до 3-х лет.

Результаты трехлетнего применения вакцины БЦЖ подробно изложены в выводах многоцентрового исследования CUETO 98013 [15]. В общей сложности, в исследование были включены 397 пациентов, которые были разделены на две группы. Первая группа включала 195 пациентов, которые проходили рандомизацию без поддерживающей терапии, вторая группа включала 202

пациента, рандомизированных с уже пройденной поддерживающей терапией вакциной БЦЖ (по схеме одно введение в неделю на протяжении 6 недель).

Среднее время до рецидива не было достигнуто ни в одной из групп лечения. Безрецидивный интервал был схож между двумя группами пациентов (HR 0,83; 95% CI 0.61-1.13;  $p = 0,2$ ) с рецидивом заболевания на 5 лет 33,5% и 38,5%, соответственно. Время до прогрессирования также было сходным между двумя группами (HR 0,79; 95% CI 0.50-1.26;  $p = 0,3$ ) с временем прогрессирования 5 лет на 16% и 19,5%, соответственно. Таким образом, не было выявлено никаких существенных различий между группами лечения для общей выживаемости и пятилетней онкоспецифической выживаемости. Двадцать пять пациентов из первой группы прекратили лечение из-за токсичности. Наиболее распространенные местные побочные эффекты — учащенное мочеиспускание (65% больных), дизурия (63%), а также гематурия (43%); наиболее частыми побочными эффектами были общее недомогание (7,2%) и повышение температуры (34%) [16,17]. По результатам исследования были сделаны выводы, что пациентам, которым был проведен ТУР и 6 еженедельных внутривезикулярных инстилляций, продление БЦЖ терапии на 3 года может дополнительно снизить возможность рецидивирования заболевания и прогрессирования, но применение такого сочетанного метода сопровождается большим количеством побочных явлений.

Проведенные мета-анализы показывают улучшение показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с распространением опухоли T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>, с применением иммунотерапии по сравнению с внутривезикулярной химиотерапией и ТУР без последующего медикаментозного лечения [18-21]

В исследовании, сравнивающим показатели качества жизни у пациентов, получавших внутривезикулярную иммунотерапию, с пациентами, получавшими внутривезикулярную химиотерапию, значимых различий получено не было [22,23].

Во время лечения вакциной БЦЖ могут развиваться серьезные нежелательные местные или системные осложнения. В таких случаях БЦЖ-терапия прерывается или прекращается, делается анализ крови, бактериологический посев мочи, рентгенография легких. Эмпирически назначают антибиотики широкого спектра действия для лечения возможной бактериальной инфекции, высокие дозы хинолонов и противотуберкулезные препараты. Обязательно добавляются кортикостероиды. При развитии гранулематозного



**Таблица 4. Рекомендация по обследованию в адьювантном режиме (EAU, 2017 год)**

Рекомендации	СР
У пациентов с высоким риском рецидивирования показано контрольное обследование, в объеме: световой цистоскопии, цитологического исследования мочи. При отсутствии рецидива обследования показаны каждые три месяца на протяжении 2 лет и раз в полгода до 5 лет. В дальнейшем раз в год.	С
Пациентам с высоким риском рецидивирования показано регулярное (1 раз в год) обследование верхних отделов мочевыводящего тракта (компьютерная томография с внутривенной урографией)	С
Примечание. СР – степени рекомендаций: С – даны при отсутствии хорошо выполненных исследованиях в данной области.	

простатита, если неэффективны хинолоны, назначаются изониазид 300 мг в сутки и рифампицин 600 мг в сутки, продолжительность терапии 3 месяца. При БЦЖ-сепсисе лечение проводится тремя противотуберкулезными препаратами – изониазидом, рифампицином и этамбутолом 1,2 г. ежедневно в течение 6 месяцев. Больным с неудачами БЦЖ-терапии рекомендуется цистэктомия. Если больной отказывается от цистэктомии или операция не может быть выполнена в связи с сопутствующими заболеваниями, возможно проведение внутривезикулярной химиотерапии гемцитабином или митомицином С на фоне локальной гипертермии.

Противопоказаниями к БЦЖ-терапии являются: начало лечения ранее чем через 2-3 недели после ТУР, травматичная катетеризация мочевого пузыря, гематурия, стриктура уретры, активный туберкулез, ранее перенесенный БЦЖ-сепсис, иммуносупрессия. Таким образом, ведущее значение в лечении папиллярного МНИ РМП принадлежит ТУР в сочетании с внутривезикулярной иммуно- или химиотерапией.

Наблюдение за больными с неблагоприятным прогнозом немускельно-инвазивного рака мочевого пузыря должно осуществляться на протяжении всей жизни, поскольку рецидивы заболевания могут появиться через многие годы. Первая контрольная цистоскопия выполняется через 1 месяц после ТУР МП. Если при обследовании не выявлен рецидив заболевания, то частота дальнейших обследований зависит от группы риска. В группе высокого и промежуточного риска обследование проводится каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, затем через каждые 6 месяцев в течение 3-го-5-го годов наблюдения, потом 1 раз в год. При нормальной цистоскопической картине и положительном цитологическом исследовании, исключающем рецидив РМП, обследование должно включать: цистоскопию, лучевые методы диагностики, цитологическое исследование мочи, а также ежегодное контрольное обследование верхних мочевых путей (Табл. 4).

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва; 2016.
2. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Фигурин К.М., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Москва; 2014.
3. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009;22(2):53-9. doi: 10.1038/modpathol.2008.p.193
4. Сафиуллин К.Н. Лечение немускельно-инвазивного рака мочевого пузыря: Дис. ...доктора медицинских наук. Обнинск; 2012.
5. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/lechenie-nemyshechno-invazivnogo-raka-mochevogo-puzryga>. Ссылка активна на 01.04.2017.
6. Sanseverino R, Napodano G, Campitelli A, Adesso M. Prognostic impact of ReTURB in high grade T1 primary

## REFERENCES

1. Caprin AD, Starinsky VV, Petrov GV, eds. *The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015.* Moscow; 2016.
2. Volkova MI, Matveev VB, Medvedev SV, Nosov DA, Figurin KM, et al. *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with bladder cancer.* Moscow; 2014.
3. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009;22(2):53-9. doi: 10.1038/modpathol.2008.p.193
4. Safiullin KN. *Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer* [dissertation]. Obninsk; 2012.
5. Sanseverino R, Napodano G, Campitelli A, Adesso M. Prognostic impact of ReTURB in high grade T1 primary bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(2):81-5. doi: 10.4081/aiua.2016.2.81
6. Volkova MI, Matveev VB, Medvedev SV, Nosov DA, Figurin KM, et al. *Clinical recommendations for the*

- bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(2):81-5. doi: 10.4081/aiua.2016.2.81
7. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Фигурин К.М., и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря.* Москва; 2014.
  8. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170: 433-437. doi: 10.1097/01.ju.0000070437.14275.e0
  9. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5):1641-1644. doi: 10.1016/s0022-5347(05)01002-5
  10. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007;177(4):1283-1286. doi: 10.1016/j.juro.2006.11.090
  11. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):666-675. doi:10.1200/jco.2001.19.3.666
  12. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012;61(5):1039-47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028
  13. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006;176:2414-2422. doi: 10.1016/j.juro.2006.08.004
  14. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171:2186-2190. doi: 10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2
  15. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013;64:639-653. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003
  16. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195-2203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016
  17. Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol.* 2015;68(2):256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.040
  18. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JMF et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005;174:1242-1247. doi: 10.1097/01.ju.0000173919.28835.aa
  19. *diagnosis and treatment of patients with bladder cancer.* Moscow; 2014.
  20. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170: 433-437. doi: 10.1097/01.ju.0000070437.14275.e0
  21. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5):1641-1644. doi: 10.1016/s0022-5347(05)01002-5
  22. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007;177(4):1283-1286. doi: 10.1016/j.juro.2006.11.090
  23. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):666-675. doi:10.1200/jco.2001.19.3.666
  24. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012;61(5):1039-47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028
  25. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006;176:2414-2422. doi: 10.1016/j.juro.2006.08.004
  26. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171:2186-2190. doi: 10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2
  27. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013;64:639-653. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003
  28. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195-2203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016
  29. Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol.* 2015;68(2):256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.040
  30. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JMF et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005;174:1242-1247. doi: 10.1097/01.ju.0000173919.28835.aa
  31. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative

19. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90-95. doi: 10.1097/00005392-200301000-00023
20. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006;67(6):1216-1223. doi: doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014
21. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88(3):209-216. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x
22. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-490. doi:10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x
23. Gontero P, Oderda M, Mehnert A, Gurioli A, Marson F et al. The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette-Guérin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II trial. *J Urol.* 2013;190(3):857-862. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.097
24. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(4):402-407. doi: 10.1097/01.coc.0000026911.98171.c6
- studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90-95. doi: 10.1097/00005392-200301000-00023
19. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006;67(6):1216-1223. doi: doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014
20. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88(3):209-216. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x
21. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-490. doi:10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x
22. Gontero P, Oderda M, Mehnert A, Gurioli A, Marson F et al. The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette-Guérin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II trial. *J Urol.* 2013;190(3):857-862. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.097
23. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(4):402-407. doi: 10.1097/01.coc.0000026911.98171.c6

### Сведения об авторах

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ.

ORCID 0000-0003-3001-2451

Тел.: +7 (484) 399-30-90; e-mail: oncourog@gmail.com

**Заборский Иван Николаевич**, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ.

ORCID 0000-0001-5988-8268

Тел.: +7 (484) 399-32-56; e-mail: i.zaborskii@mail.ru

**Чайков Владимир Сергеевич**, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ.

ORCID 0000-0002-8711-4937

Тел.: +7 (484) 399-32-56; e-mail: chaykovvv@mail.ru

Поступила: 5 апреля 2017

Received: April 05, 2017