

Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

А.Д. Каприн¹, О.И. Аполихин², Б.Я. Алексеев¹, Д.А. Рошин², А.А. Качмазов²,
Д.В. Перепечин², М.П. Головащенко³, Д.М. Дерягина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, корп. 4;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Дмитрий Владимирович Перепечин medcraft@mail.ru

Рак мочевого пузыря является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний мочевой системы. Вопрос о возможной предикции исхода и течения заболевания остается для этой группы пациентов крайне важным с точки зрения выбора более адекватной тактики лечения в дебюте. В настоящее время существует несколько оценочных и предиктивных моделей для прогнозирования исходов лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Наиболее широкое распространение получили прогностические системы EORTC и CUETO. Несмотря на свои неоспоримые достоинства, эти самые популярные в настоящее время оценочные шкалы нуждаются в дополнении. Поскольку результаты, получаемые при их использовании, напрямую влияют на тактику лечения, интенсивность и стоимость послеоперационного наблюдения и соответствующие исходы заболевания, то точность, которую они обеспечивают, на сегодняшний день является недостаточной. Одна из первоочередных задач, стоящих перед исследователями в этой области, — определение дополнительного параметра, который позволил бы сделать системы более надежными.

Такими параметрами вполне бы могли выступить те молекулярные и генетические признаки опухоли, которые возможно выделить и исследовать после первой операции. Ограничение рассматриваемых предиктивных систем заключается в том, что в качестве критериев оценки выступают исключительно данные морфологической оценки опухоли, в то время как большая часть информации, позволяющая выявить различия между опухолями на более глубоком, геном-молекулярном уровне, пока не учитывается, впрочем как и не учитываются клинические факторы, сопутствующая патология и ятрогенные осложнения, возникающие в процессе терапии рецидивов заболевания. Одной из первоочередных задач в вопросе мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря является исследование молекулярных механизмов и дополнительных клинических параметров, лежащих в основе формирования и дальнейшего течения заболевания, а также выделение ключевых молекулярных маркеров, данными о которых можно было бы дополнить существующие в настоящий момент инструменты оценки рисков. Этот шаг, в свою очередь, смог бы значительно повысить их предиктивные возможности, тем самым способствуя выбору оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, прогностические системы, прогноз течения заболевания

Для цитирования: Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я. и др. Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(2):162–70.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-162-170

Comparison of the EORTC and CUETO prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer

A.D. Kaprin¹, O.I. Apolikhin², B.Ya. Alekseev¹, D.A. Roshchin², A.A. Kachmazov²,
D.V. Perepechin², M.P. Golovashchenko³, D.M. Deryagina²

¹National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

³P.A. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Bladder cancer is one of the most common malignant diseases involving the urinary system. Accurate prediction of the disease course and outcome is crucial for choosing an appropriate treatment strategy in these patients. Currently, there are several prognostic models for predicting non-muscle invasive bladder cancer outcomes. The scoring systems developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) are the most widely used prognostic models for bladder cancer. Despite the undeniable merits of these scales, they need to be supplemented. Since the prognostic score has a direct impact on

the treatment strategy, intensity and costs of postoperative follow-up, and outcome, its accuracy should be higher than it is now. Identifying the additional parameters that would increase the robustness of these models is one of the major challenges for researchers.

The molecular and genetic characteristics of the tumor, that can be estimated after the first surgery, are probably the best candidates for this role. The main limitation of these prognostic models lies in the fact that they assess only morphological properties of the tumor, while the most important molecular characteristics are neglected. These scoring systems do not evaluate clinical factors, concomitant diseases, and iatrogenic complications occurring during the treatment of relapses. The assessment of molecular mechanisms and clinical characteristics underlying the development of non-muscle-invasive bladder cancer as well as identification of key molecular markers, that could complement the currently existing risk assessment models, are the most important goals for researchers dealing with bladder cancer. It will significantly improve predictive capabilities of these models, ensuring the choice of an optimal treatment strategy.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, prognostic models, disease prognosis

For citation: Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Alekseev B.Ya. et al. Comparison of the EORTC and CUETO prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):162–70.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний мочевой системы [1]. У большинства пациентов первично диагностируется мышечно-неинвазивный РМП (МНРМП) (стадия Т_a или Т₁) [2]. После выполнения 1-го этапа лечения, а именно трансуретральной резекции (ТУР) первичной опухоли, рецидив возникает в 30–60 % случаев, и в последствии у около 10–15 % пациентов заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы в течение 5 лет после постановки диагноза [3]. С учетом общепринятых рекомендаций всем пациентам после ТУР мочевого пузыря показано дальнейшее периодическое наблюдение с применением инвазивных методов диагностики (цистоскопия, биопсия), а также использование комплексов неинвазивной рентгенологической и лабораторной диагностики.

Вопрос о возможной предикции исхода и течения РМП остается для этой группы пациентов крайне важным с точки зрения выбора более адекватной тактики лечения в дебюте заболевания.

Поскольку пациенты демонстрируют большую вариабельность в течении и исходах болезни, разработка и внедрение более эффективных номограмм и таблиц риска прогрессии и предикторов общей и специфической выживаемости позволили бы значительно улучшить эффективность медицинской помощи.

В настоящее время существует несколько оценочных и предиктивных моделей для прогнозирования исходов лечения МНРМП. В 2006 г. R.J. Sylvester и соавт. разработали прогностические таблицы, основанные на результатах 7 исследований, проведенных Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) [4]. Были выделены 4 группы пациентов согласно различным показателям вероятности рецидивирования и прогрессирования основного заболевания. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) используют эти таблицы как основу для формирования 3 групп пациентов: низкого, среднего и высокого риска местного рецидивирования

и системной прогрессии [5, 6]. Принадлежность к определенной группе диктует выбор тактики проведения адьювантной терапии, однако независимо от этого каждому пациенту необходимо выполнение ТУР мочевого пузыря и однократной послеоперационной внутрипузырной химиотерапии.

В 2007 г. Американская урологическая ассоциация (AUA) также разработала рекомендации для лечения МНРМП [7]. На основании характеристик опухоли были выделены 5 групп пациентов (IPS), для каждой из которых рекомендовано отдельное лечение.

Согласно этим рекомендациям индекс со значением «1» присваивается больным с гистологически неподтвержденным диагнозом и без однозначных указаний на наличие злокачественного процесса в мочевом пузыре, что на практике представляет собой основной класс пациентов, первично обращающихся по поводу подозрения на МНРМП. Таким пациентам соответственно показано проведение биопсии/ТУР подозрительного участка с последующим патологическим исследованием материала для дальнейшего уточнения диагноза и выбора адекватной тактики лечения и наблюдения. Поскольку в случае наличия злокачественного процесса подобное вмешательство носит не только диагностический, но и лечебный характер, соответственно, должно производиться, по возможности, максимально полное иссечение всех видимых подозрительных участков. В затруднительных ситуациях (большой размер очага, множественное поражение, явная вовлеченность глубоких слоев стенки мочевого пузыря, тяжелые сопутствующие патологии пациента) окончательное решение по вопросу объема иссечения принимает лечащий врач. При подтверждении наличия злокачественного процесса результаты гистологического исследования определяют дальнейшую тактику лечения, а также длительность и периодичность контрольной цистоскопии, которые зависят от рисков рецидивирования и прогрессирования заболевания в конкретном случае.

Таблица 1. Зависимость агрессивных морфологических характеристик опухоли (низкая степень дифференцировки, карцинома *in situ*) от вероятности прогрессирования заболевания

Table 1. Correlation between the morphological characteristics reflecting tumor aggressiveness (poor differentiation, carcinoma *in situ*) with the risk of disease progression

Группа Group	Общее число пациентов Total number of patients	Число случаев прогрессирования заболевания Number of patients with disease progression	Процент прогресси- ровавших пациентов Proportion of patients with disease progression
Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря без стратификации по рискам [12] Non-muscle-invasive bladder cancer without risk stratification [12]	576	76	13,2
Пациенты высокого риска прогрессирования, соответствующие индексу «4» согласно классификации Американской урологической ассоциации [13] Patients at high risk of progression (score 4) according to the classification of the American Urological Association [13]	191	91	47,6

Интересно, что вопрос о необходимости проведения немедленной послеоперационной внутрипузырной химиотерапии не имеет однозначного ответа из-за финансовой составляющей, отсутствия подтвержденного диагноза, побочных эффектов, а также плохой чувствительности инвазивных опухолей к этому виду терапии [8].

Однако мнением большинства специалистов признано, что в случае визуального выявления подозрительного папиллярного образования показано проведение немедленной внутрипузырной химиотерапии [9].

Индекс «2» присваивается пациентам с опухолью Та высокой степени дифференцировки и с малым объемом. Таким больным показана однократная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия. Эта тактика лечения основана на убеждении о том, что опухоль Та является неагрессивной и достаточно ограниченной, в связи с чем риски рецидивирования и прогрессирования для нее невелики. Более того, по результатам метаанализов многократная внутрипузырная (курсовое введение) химиотерапия не показала преимуществ перед однократной процедурой при опухоли Та с высокой степенью дифференцировки [10, 11].

Пациенты с индексом «3» имеют гистологически подтвержденную опухоль Та высокой степени дифференцировки, мультифокальную или большого (>3 см) объема. Также этот индекс присваивается пациентам с рецидивирующей опухолью Та высокой степени дифференцировки. В данном случае тактика лечения – проведение курса внутрипузырной терапии бациллами Кальметта–Герена (БЦЖ) или митомицина С. Длительность и режим терапии также являются темой для дальнейших исследований.

Пациентов с исходной гистологически подтвержденной опухолью низкой степени дифференцировки

Та, Т1 и/или карциномой *in situ* (CIS) относят к группе с индексом «4». В этом случае AUA рекомендует проведение повторной резекции в целях уточнения стадии заболевания. У таких пациентов в качестве длительного поддерживающего лечения предпочтительна БЦЖ-терапия. К тому же некоторым пациентам этой группы может быть рекомендована цистэктомия, что связано с существующей вероятностью прогрессирования заболевания (табл. 1). К параметрам, которые могут быть сопряжены с повышенным риском дальнейшего прогрессирования заболевания, относятся большой размер опухоли (>3 см), а также степень ее дифференцировки [12]. Другие авторы выделяют такой показатель, как отсутствие ответа на лечение после 3 мес внутрипузырной терапии [13]. В данных случаях проведение ранней цистэктомии может быть сопряжено с лучшими исходами [14].

Индекс «5» присваивается пациентам с низкодифференцированной опухолью Та, Т1 или CIS, которая рецидивировала после предшествующей внутрипузырной терапии. При этом рекомендации во многом схожи с теми, которые были указаны для индекса «4» (повторная резекция для исключения недостадирования и длительная терапия), однако в данном случае значительно расширяются показания для выполнения цистэктомии. К тому же у пациентов, для которых была выбрана органосохраняющая тактика, в дальнейшем может встать вопрос о проведении повторной терапии через некоторое время.

Таким образом, можно наблюдать, что пациенты с индексами «4» и «5» являются наиболее проблематичной группой с точки зрения выбора той или иной тактики лечения, что согласуется с мировыми данными. Стоит отметить, что эта модель, как и схожие с ней аналоги, не учитывает общий соматический статус больного и влияние опухоли на общую выживаемость

пациентов и, с учетом особенностей, обозначенных для индексов «4» и «5», скорее всего, обладает тенденцией к усугублению рисков прогрессирования.

Таким образом, представленная система однозначно вносит большую ясность в вопрос стратификации пациентов и служит для подбора наиболее адекватной тактики лечения, однако одним из основных ее недостатков является оценка исключительно морфологических характеристик опухоли. Следует понимать, что одних лишь морфологических параметров, без учета клинических признаков, будет, скорее всего, недостаточно для предсказания дальнейшего течения заболевания.

Отдельного интереса заслуживает предиктивная модель, разработанная испанскими исследователями. J. Fernandez-Gomez и соавт. внедрили скоринговую модель для предсказания исходов в когортах пациентов после применения БЦЖ-терапии [15]. В исследовании CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico) были рассмотрены данные 1062 пациентов с МНРМП, почти каждый из которых прошел как минимум 6 инстилляций БЦЖ после ТУР мочевого пузыря [16]. В ходе работы по аналогии с предыдущим исследованием EORTC была рассмотрена потенциальная связь различных клинико-морфологических факторов (пол, возраст, рецидив заболевания, количество образований, категория T, наличие CIS, степень дифференцировки) с вероятностью рецидивирования и прогрессирования в будущем. Таким образом, для каждого параметра был определен скоринговый индекс, который бы отражал его вклад в оценку этих вероятностей. Суммарное значение позволяет отнести пациента к одной из 4 групп риска, чтобы приблизительно указать для него 1-, 2- и 5-летнюю вероятность рецидивирования и прогрессирования (табл. 2).

Таким образом, перечисленные шкалы и системы являются основными инструментами, используемыми в рутинной клинической практике для оценки рисков прогрессирования и рецидивирования МНРМП и, соответственно, влияют на выбор тактики лечения и наблюдения.

Если говорить о характеристиках пациентов, вошедших в исследование EORTC, стоит отметить, что 78 % больных получали внутривезикулярную терапию, по большей части химиотерапию, и только малый процент из них – инстилляцией с БЦЖ. В исследовании CUETO, наоборот, абсолютно все пациенты получали инстилляцию с БЦЖ, и 15 % больных дополнительно прошли лечение с применением митомицина С. Подобное различие в дизайнах базовых исследований является ключевым, поскольку результаты метаанализов показали, что БЦЖ-терапия после ТУР поверхностной опухоли мочевого пузыря снижает риск прогрессирования и рецидивирования [17, 18]. Причем, по мнению ряда авторов, использование дополнительных комбинаций с другими препаратами, например с интерфероном, не превосходит по эффективности монотерапию БЦЖ [19]. К тому же данные крупного обзора, посвященного оценке рисков прогрессирования МНРМП при использовании различных тактик внутривезикулярной терапии, подтвердили большую эффективность поддерживающего курса БЦЖ-терапии по сравнению с митомицином С [20]. Схожие результаты демонстрирует кокреновский обзор, опирающийся на данные более 80 рандомизированных клинических испытаний и 11 метаанализов. Согласно его данным внутривезикулярная БЦЖ-терапия превосходит химиотерапию по критериям общего ответа на лечение и безрецидивной выживаемости [21].

Большая доля исследований, посвященных оценкам рисков рецидивирования и прогрессирования МНРМП, учитывает эффективность оценочных систем EORTC и CUETO по отдельности, и лишь немногие сравнивают между собой их предиктивные способности. Это вполне объяснимо, поскольку группы исследуемых больных были изначально гетерогенны, и сравнение «лоб в лоб» в некоторых аспектах можно признать некорректным.

Полученные на настоящий момент результаты весьма неоднозначны, так, например, высокая эффективность практического применения EORTC подтверждена многими авторами, причем даже среди

Таблица 2. Скоринговая таблица CUETO для предсказания вероятности рецидивирования и прогрессирования заболевания в течение 1-го года после лечения для пациентов с разными исходными соматическими и морфологическими параметрами

Table 2. CUETO risk table for predicting one-year recurrence and progression in patients with various somatic and morphological parameters

Сумма баллов Total score	Вероятность рецидивирования, % (95 % доверительный интервал) Probability of recurrence, % (95 % confidence interval)	Вероятность прогрессирования, % (95 % доверительный интервал) Probability of progression, % (95 % confidence interval)
0–4	8,24 (5,91–10,57)	1,17 (0,15–2,19)
5–6	12,07 (7,95–16,19)	3,0 (0,82–5,18)
7–9	25,36 (19,56–31,16)	5,55 (2,73–8,37)
≥ 10	41,79 (28,05–55,53)	13,97 (6,64–21,30)

групп пациентов, прошедших БЦЖ-терапию [22]. Однако согласно данным других крупных исследований система EORTC переоценивает риски рецидивирования и прогрессирования у пациентов с БЦЖ-терапией [23], поскольку последняя способна достоверно снижать вероятности неблагоприятных исходов.

Для того чтобы обозначить глубину различий систем EORTC и CUETO необходимо подробнее остановиться на вопросе эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии. Так, ее способность достоверно снижать частоту рецидивирования у пациентов с МНРМП была зафиксирована и однозначно подтверждена специалистами по всему миру, однако вопрос о ее влиянии на прогрессирование заболевания до 2002 г. оставался открытым [24]. Существовавшие на тот момент исследования не могли дать однозначный ответ до тех пор, пока R.J. Sylvester и соавт. не опубликовали результаты метаанализа, основанного на 24 клинических испытаниях, суммарно включивших данные 4863 пациентов. В группе пациентов, получавших БЦЖ-терапию, процент прогрессирующих случаев составил 9,8 %, в контрольной группе, в которой применялись другие препараты (митомидин С, прочие химио- и иммунопрепараты) или же отсутствовала послеоперационная терапия, — 13,8 %. Таким образом, наблюдалось 27 % снижение вероятности прогрессирования при БЦЖ-терапии ($p = 0,001$), причем эффективной оказалась только длительная поддерживающая терапия [18]. БЦЖ-терапия особенно рекомендована для пациентов с CIS, а также с папиллярными опухолями среднего и высокого риска, поскольку вероятность прогрессирования заболевания для них наиболее высока, а процент ее снижения при БЦЖ-терапии составляет 26 % [25]. Аналогично наблюдается снижение на 32 % риска рецидивирования у пациентов с продолжительной БЦЖ-терапией ($p < 0,0001$) по сравнению с группой, получавшей митомидин С, по данным метаанализа [26]. При сравнении групп БЦЖ-терапия и митомидин С/митомидин С + БЦЖ-терапия в первом случае также наблюдается 17 % снижение шансов рецидивирования при 15-летнем наблюдении за пациентами с CIS [27]. Таким образом, очевидно преимущество послеоперационного проведения БЦЖ-терапии у пациентов с МНРМП. На этом и базируется принципиальное отличие систем оценки рисков EORTC и CUETO. Данный факт необходимо учитывать при их использовании для групп пациентов с различными видами применяемой тактики лечения.

К сожалению, в большинстве исследований не используется показатель общей выживаемости в качестве критерия оценки эффективности лечения при МНРМП, хотя он является наиболее строгим и с учетом того, что средний возраст пациентов составляет около 60 лет, способен достоверно отразить события, к которым приводит та или иная тактика

лечения. Так, например, в пользу БЦЖ-терапии говорит еще тот факт, что она способна увеличивать общую выживаемость у пациентов пожилого возраста (отношение рисков 0,87; 95 % доверительный интервал 0,83–0,92) [28]. В большинстве исследований преимущество БЦЖ-терапии над химиотерапией, например митомидином С, измеряется с помощью безрецидивной выживаемости, но это не позволяет распространять эти результаты на общую выживаемость, которая является более строгим критерием [21].

Возвращаясь к сравнительной оценке 2 систем, стоит упомянуть данные китайского ретроспективного исследования, включившего 363 пациента с МНРМП, большая часть которых получила курс химиотерапии после ТУР. Для EORTC и CUETO коэффициент конкордации для рецидивирования составил 0,711 и 0,663, для прогрессирования — 0,768 и 0,741 соответственно. EORTC показала большую эффективность в прогнозировании рецидивирования и прогрессирования у пациентов с МНРМП. По мнению исследователей, причина таких результатов может заключаться в том, что большинство пациентов проходили курс внутрипузырной химиотерапии [29].

В крупной аналогичной по дизайну работе, включившей 4689 пациентов, обе системы показали меньшую прогностическую эффективность в прогнозе рецидивирования и прогрессирования (коэффициенты конкордации соответственно для систем EORTC и CUETO 0,597 и 0,662; 0,523 и 0,616). Обе модели переоценили вероятность вышеуказанных событий у пациентов с высоким риском. Данная тенденция сохранялась и в группе пациентов, получивших БЦЖ-терапию, и при более пристальном анализе это особенно заметно для классификации EORTC. Авторы полагают, что подобные результаты указывают на необходимость создания более совершенных алгоритмов оценки риска прогрессирования и рецидивирования [30]. Следует отметить, что при терапии митомидином С такой тенденции не наблюдается, поскольку его эффективность несколько ниже, чем при БЦЖ-терапии (что подтверждено многими исследованиями, обозначенными выше), соответственно, не происходит значительной переоценки рисков отрицательных событий. С одной стороны, это делает терапию митомидином С более адекватной с точки зрения использования прогностических шкал, с другой — уменьшает эффективность проводимого лечения.

Результаты другого корейского ретроспективного исследования показали достаточно высокую эффективность рассматриваемых предиктивных инструментов: коэффициент конкордации для моделей EORTC и CUETO составил 0,759 и 0,836 для рецидивирования и 0,704 и 0,745 для прогрессирования соответственно [31]. Площадь под ROC-кривой для моделей EORTC и CUETO — 0,832 и 0,894 для рецидивирования и 0,722

и 0,724 для прогрессирования соответственно. Согласно этим результатам коэффициент конкордации и площадь под кривой в случае рецидивирования более значимы в модели CUETO по сравнению с EORTC ($p = 0,01$). Тем не менее модель EORTC можно считать эффективным инструментом для оценки вероятности рецидивирования и прогрессирования через 1 и 5 лет. По данным этого исследования, обе оценочные шкалы хуже предсказывают прогрессирование, чем рецидивирование, что выбивается из общей статистики результатов, полученных в других схожих исследованиях.

Это несоответствие, возможно, объясняется большим числом пациентов с опухолью высокой степени дифференцировки (Grade), которые принимали участие в данном исследовании. Пациенты с опухолью Grade 2 составили 62,3 %, Grade 3 – 33,7 %, в то время как для исследования EORTC эти показатели составили 43,9 и 10,4 %, для CUETO – 57,9 и 23,5 % соответственно. Подобное различие в группах вполне могло отразиться на результатах, поскольку наличие опухоли с более низкой степенью дифференцировки значительно увеличивает вероятность прогрессирования заболевания с течением времени. К тому же, в данном исследовании только 53,1 % пациентов получали послеоперационную БЦЖ-терапию, что, соответственно, также создает отличия от исследований EORTC и CUETO.

Похожее по дизайну исследование было проведено на американской популяции пациентов с МНРМП [32]. В целом его результаты можно назвать сходными с полученными ранее на азиатских популяциях. Для оценки предиктивных способностей изучаемых шкал также использовался коэффициент конкордации. Эта ретроспективная работа была основана на данных 1333 пациентов, наблюдение за которыми проводилось в среднем на протяжении 37 мес. Для интервала в 5 лет коэффициент конкордации составил для EORTC и CUETO 0,59 и 0,56 соответственно, в то время как для прогрессирования он был значительно лучше – 0,74 и 0,72 соответственно. Что касается оценочной модели EORTC, то она показала хорошую эффективность для пациентов с низким риском рецидивирования и прогрессирования, но переоценивала 5-летние риски прогрессирования у пациентов высокого риска.

Важное мультицентровое исследование было проведено на пациентах с МНРМП из Дании ($n = 280$), Испании ($n = 973$) и Голландии ($n = 639$) [33]. За время наблюдения (в среднем 74 мес) как минимум 1 рецидив заболевания развился у 44 % участников и прогрессирование заболевания – у 14 %. Интересен тот факт, что частота рецидивирования и прогрессирования значимо варьировала между группами пациентов, например, для датской группы 10-летние показатели составили 75 и 24 %, для испанской – 34 и 10 %

соответственно. Это, возможно, объясняется тем, что у пациентов датской группы на момент диагностики была достоверно большая стадия опухоли и более низкая степень дифференцировки ($p < 0,01$). Также это может указывать на различия в системах, нацеленных на выявление МНРМП, или на наличие принципиально различных механизмов формирования и развития РМП, которые преобладают среди разных популяций. Подобные различия, вероятно, могли бы также сказываться на предиктивной способности оценочных шкал, которые были разработаны на определенных популяциях.

Следует обратить внимание на тот факт, что не совсем допустимо использовать для всех пациентов предиктивные шкалы, которые создавались на основании данных ограниченной популяции. Поскольку на развитие и течение онкологического заболевания могут влиять различные факторы, такие как генетические предпосылки, образ жизни, климатические и экологические условия, т. е. некие параметры, которые значительно варьируют среди разных популяций. Поэтому существующие системы обязательно требуют неких дополнений, учитывающих более тонкие нюансы течения заболевания.

Что касается результатов описываемого исследования, то коэффициент конкордации для EORTC и CUETO составил 0,72 и 0,82 для прогрессирования и 0,55 и 0,61 для рецидивирования соответственно. Таким образом, согласно этим данным обе рисковые шкалы обладают хорошей предсказательной способностью для прогрессирования МНРМП и значительно меньшей для рецидивирования, однако не учитывают влияние опухоли на общую выживаемость пациентов.

Следует понимать, что исследования, посвященные сравнению оценочных шкал, имеют ряд ограничений, основное из которых – ретроспективный дизайн. Таким образом, тот факт, что лечение полностью не было идентичным у всех пациентов, безусловно, будет влиять на точность полученных результатов. Также снижает эффективность систем EORTC и CUETO то, что в работе, лежащей в их основе, оценка образцов проводилась в крупных патологических центрах, в то время как в других исследованиях она выполняется рутинно после операции.

Другим ключевым недостатком этих оценочных систем является то, что выбор той или иной тактики внутрипузырной терапии сильно влияет на результаты лечения, в то время как системы этой разницы не учитывают, и сами были созданы на основании исследований с достаточно гетерогенным типом выбранных режимов внутрипузырных инстилляций (особенно это справедливо для системы EORTC).

В заключение стоит подчеркнуть, что, несмотря на свои неоспоримые достоинства, 2 самые популярные в настоящее время оценочные шкалы нуждаются

Таблица 3. Коэффициенты конкордации, полученные для систем EORTC и CUETO в результате исследований

Table 3. Concordance indices of the EORTC and CUETO models obtained in different studies

Автор, источник Author	EORTC		CUETO	
	Рецидивирование Recurrence	Прогрессирование Progression	Рецидивирование Recurrence	Прогрессирование Progression
Т. Ху и соавт. [29] T. Xu et al. [29]	0,711	0,768	0,663	0,741
Е. Хулинас и соавт. [30] E. Xylinas et al. [30]	0,597	0,662	0,523	0,616
С.У. Чой и соавт. [31] S.Y. Choi et al. [31]	0,759	0,704	0,836	0,745
К. Равваз и соавт. [32] K. Ravvaz et al. [32]	0,59	0,74	0,56	0,72
М.М. Веддер и соавт. [33] M.M. Vedder et al. [33]	0,55	0,72	0,61	0,82

в дополнении. Поскольку результаты, получаемые при их использовании, напрямую влияют на тактику лечения, интенсивность и стоимость послеоперационного наблюдения и соответствующие исходы заболевания, то точность, которую они обеспечивают, на сегодняшний день является недостаточной. Таким образом, одна из первостепенных задач, стоящих перед исследователями в этой области, – определение дополнительного параметра, который позволил бы сделать системы более надежными.

Достаточно трудно однозначно выделить какую-либо из систем как лидирующую, либо предпочтительную, поскольку результаты, полученные при их сравнении, крайне неоднородны и варьируют в зависимости от выбранных популяций и методов последующего ведения пациентов. Стоит указать, что точность их предсказания колеблется в близких пределах. Однако практически во всех исследованиях наблюдается тенденция более точного предсказания прогрессирования, чем рецидивирования, для обеих систем (табл. 3). Как и все схожие аналоги, обе системы не предсказывают общую выживаемость, что с практической точки зрения также является значительным недостатком.

В целом каждая из систем оправданно эффективна для использования при МНРМП, тем не менее для повышения точности предсказаний и оптимизации

стратегий лечения необходимо введение дополнительных параметров оценки.

Таковыми параметрами вполне бы могли выступать те молекулярные и генетические признаки опухоли, которые возможно выделить и исследовать после первой операции. Ограничение рассматриваемых предиктивных систем заключается в том, что в качестве критериев оценки выступают исключительно данные морфологической оценки опухоли, в то время как большая часть информации, позволяющая выявить различия между опухолями на более глубоком, гено-молекулярном уровне, пока не учитывается, впрочем как и не учитываются клинические факторы, сопутствующая патология и ятрогенные осложнения, возникающие в процессе терапии рецидивов заболевания.

Таким образом, одной из первоочередных задач в вопросе МНРМП является исследование молекулярных механизмов и дополнительных клинических параметров, лежащих в основе формирования и дальнейшего течения заболевания, а также выделение ключевых молекулярных маркеров, данными о которых можно было бы дополнить существующие в настоящий момент инструменты оценки рисков. Этот шаг, в свою очередь, смог бы значительно повысить их предиктивные возможности, тем самым способствуя выбору оптимальной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516. PMID: 21351269.
2. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PMID: 23827737.
3. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):4–34. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.062. PMID: 16399414.

4. 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):466–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
5. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R.J. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997–1008. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.017. PMID: 21458150.
6. Power N.E., Izawa J. Comparison of Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (EAU, CUA, AUA, NCCN, NICE). *Bladder Cancer* 2016;2(1):27–36. DOI: 10.3233/BLC-150034. PMID: 27376122.
7. Hall M.C., Chang S.S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178(6):2314–30. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.003. PMID: 17993339.
8. Rosenbaum R.S., Park M.C., Fleischmann J. Intravesical bacille Calmette–Guérin therapy for muscle invasive bladder cancer. *Urology* 1996;47(2):208–11. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80418-X. PMID: 8607236.
9. Sugiura S., Noto N., Koizumi M. et al. Post-operative single immediate intravesical instillation chemotherapy as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of low risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Hinyokika Kyo* 2017;63(5):183–7. PMID: 28625024.
10. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. 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(6):2186–90. PMID: 15126782.
11. Sylvester R.J., Oosterlinck W., Witjes J.A. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008;53(4):709–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.01.015. PMID: 18207317.
12. Kurth K.H., Denis L., Bouffloux C. et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995;31A(11):1840–6. PMID: 8541110.
13. Solsona E., Iborra I., Dumont R. et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):685–9. PMID: 10953125.
14. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296–9. PMID: 11547061.
15. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.006. PMID: 17950987.
16. Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992–1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.006. PMID: 17950987.
17. Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216–23. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014. PMID: 16765182.
18. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette–Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–70. DOI: 10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c. PMID: 12394686.
19. Bazarbashi S.N., Azouz H.J., Abu Sabaa A.H. et al. Recurrence and progression in non-muscle invasive transitional cell carcinoma of urinary bladder treated with intravesical Bacillus Calmette–Guérin: a single center experience and analysis of prognostic factors. *Urol Ann* 2016;8(3):333–7. DOI: 10.4103/0974-7796.184891. PMID: 27453656.
20. Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacille Calmette–Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682–6. DOI: 10.1016/j.urology.2003.11.049. PMID: 15072879.
21. Shelley M.D., Mason M.D., Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):195–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.12.005. PMID: 20079574.
22. Ajili F., Darouiche A., Chebil M., Bou-baker S. The efficiency of the EORTC scoring system for the prediction of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer treated by bacillus Calmette–Guérin immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* 2013;37(4):249–53. DOI: 10.3109/01913123.2013.786772. PMID: 23899093.
23. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60(3):423–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.033. PMID: 21621906.
24. Böhle A. Editorial comment: intravesical bacillus Calmette–Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol* 2002;28(6):585–6. PMID: 15748421.
25. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus Calmette–Guérin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma *in situ* of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174(1):86–91. PMID: 15947584.
26. Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. PMID: 19409692.
27. Kaasinen E., Wijkström H., Rintala E. et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Scand J Urol* 2016;50(5):360–8. DOI: 10.1080/21681805.2016.1210672. PMID: 27603424.
28. Spencer B.A., McBride R.B., Hershman D.L. et al. Adjuvant intravesical bacillus Calmette–Guérin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract* 2013;9(2):92–8. DOI: 10.1200/JOP.2011.000480. PMID: 23814517.
29. Xu T., Zhu Z., Zhang X. et al. Predicting recurrence and progression in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer using EORTC and CUETO scoring models. *Urology* 2013;82(2):387–93. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.007. PMID: 23759377.
30. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372. PMID: 23982601.

31. Choi S.Y., Ryu J.H., Chang I.H. et al. Predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Korean patients: a comparison of the EORTC and CUETO models. *Korean J Urol* 2014;55(10):643–9. DOI: 10.4111/kju.2014.55.10.643. PMID: 25324946.
32. Ravvaz K., Walz M.E., Weissert J.A., Downs T.M. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in a united states population. *J Urol* 2017;S0022–5347(17):54785–0. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.077. PMID: 28433642.
33. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.

Вклад авторов

А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, руководство выполнения работы;

Д.А. Рошин: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.А. Качмазов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Д.В. Перепечин: написание текста рукописи;

М.П. Головащенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.М. Дерягина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, B.Ya. Alekseev: developing the research design, study management;

D.A. Roshchin: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

A.A. Kachmazov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

D.V. Perepechin: article writing;

M.P. Golovashchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

D.M. Deryagina: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

О.И. Аполихин: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Д.В. Перепечин: <https://orcid.org/0000-0002-8566-314X>

ORCID of authors

A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

O.I. Apolikhin: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

D.V. Perepechin: <https://orcid.org/0000-0002-8566-314X>

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.

Статья поступила: 20.03.2018. **Принята к публикации:** 10.04.2018

Article received: 20.03.2018. **Accepted for publication:** 10.04.2018