

Эффективность трансуретральной резекции под контролем фотодинамической диагностики и внутрипузырных инстилляций бациллы Кальметта–Герена при низкодифференцированном раке мочевого пузыря без мышечной инвазии

А.И. Ролевич

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

Контакты: Александр Игоревич Ролевич alexander.rolevich@gmail.com

Введение. Низкодифференцированный рак мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) характеризуется высокой частотой рецидивирования, прогрессирования и смертности, связанной с данным заболеванием. Начальной тактикой лечения большинства таких пациентов является органосохраняющее лечение посредством трансуретральной резекции (ТУР) и иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ), однако возможности такой терапии ограничены, что обосновывает использование дополнительных методов, например ТУР под контролем фотодинамической диагностики (ФДД). Целью данного исследования стала оценка эффективности лечебных воздействий у пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения за пациентами с первичным или рецидивным переходо-клеточным низкодифференцированным РМПБМИ, леченным с использованием ТУР в сочетании с БЦЖ или без нее в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2004 по 2013 г. Всего в исследование включены 113 пациентов (27 женщин и 86 мужчин), медиана возраста – 72 года. Рассчитаны 5-летние безрецидивная выживаемость и выживаемость до прогрессирования, проанализировано влияние факторов прогноза и методов лечения на риск рецидива и прогрессирования с использованием модели Кокса и метода Каплана–Мейера.

Результаты. При медиане наблюдения 59 (12–116) мес показатели 5-летней безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования составили 42,5 и 71,6 % соответственно.

В мультивариантном регрессионном анализе Кокса статистически значимая связь с риском рецидива отмечалась для рецидивных опухолей (отношение рисков (ОР) 2,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,61–4,62) и проведения иммунотерапии БЦЖ (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,31–0,99). БЦЖ существенно увеличивала безрецидивную выживаемость у пациентов как с первичными опухолями, так и с рецидивными. В отношении риска прогрессирования значимыми факторами в мультивариантном анализе оказались подозрение на мышечно-инвазивную опухоль по данным цистоскопической картины (ОР 3,36; 95 % ДИ 1,09–10,4), измененная свободная от опухоли слизистая оболочка мочевого пузыря, подозрительная на карциному *in situ* (ОР 7,23; 95 % ДИ 2,64–19,8), локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре (ОР 2,91; 95 % ДИ 1,17–7,25) и ТУР под контролем ФДД (ОР 0,10; 95 % ДИ 0,01–0,78). Проведение ТУР под контролем ФДД статистически значимо повышало выживаемость до прогрессирования вне зависимости от риска прогрессирования, тогда как БЦЖ существенно не влияла на выживаемость до прогрессирования.

Выводы. У пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ, проведение 6-недельного курса БЦЖ существенно снижает риск рецидива и не влияет на риск прогрессирования опухоли. Проведение ТУР под контролем ФДД обеспечивает значимое снижение риска прогрессирования, но не рецидива. Результаты исследования обосновывают включение обоих воздействий в алгоритм органосохраняющего лечения низкодифференцированного РМПБМИ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, низкодифференцированный рак, органосохраняющее лечение, бацилла Кальметта–Герена, фотодинамическая диагностика, безрецидивная выживаемость, выживаемость до прогрессирования

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-58-67

Effectiveness of transurethral resection under the control of photodynamic diagnosis and intravesical instillation of bacillus Calmette–Guérin in case of poorly differentiated non-muscle-invasive bladder cancer

A. I. Rolevich

State Institution N.N. Alexandrov National Cancer Centre; Lesnoy Village, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

Background. High-grade non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) is characterized by a high rate of recurrence, progression, and mortality associated with this disease. Organ-preserving treatment by transurethral resection and immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) is an initial approach to therapy in these patients. However, the efficacy of such therapy is limited. This justifies the use of other methods of treatment, such as TUR under the control of photodynamic diagnosis (PDD). Aim of this study was to evaluate the effectiveness of therapeutic interventions in patients with high-grade NMIBC.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed results of follow-up of patients with primary or recurrent high-grade transitional cell NMIBC, treatment by TUR in conjunction with BCG or without it N.N. Alexandrov National Cancer Centre in the period from 2004 to 2013. In total, the study included 113 patients (27 women and 86 men), in the median age of 72 years. We have evaluated 5-year recurrence- and progression-free survival, analyzed an influence of prognostic factors and methods of treatment on the risk of recurrence and progression with Cox model and Kaplan–Meier method.

Results. With a median of follow up of 59 (12–116) months the rates of 5-year recurrence- and progression-free survival were respectively 42.5 and 71.6 %.

Statistically significant association with the risk of recurrence was observed in multivariate Cox regression analysis for recurrent tumors (hazard ratio (HR) 2.73; 95 % confidence interval (CI) 1.61–4.62) and immunotherapy with BCG (HR 0.56; 95 % CI 0.31–0.99). BCG significantly increased recurrence-free survival in patients with both primary tumors, and with recurrent ones. Significant factors in the multivariate analysis with regard to the risk of progression were suspicion for muscle-invasive tumors according to the cystoscopic picture (HR 3.36; 95 % CI 1.09–10.4), abnormal tumor-free bladder mucosa, suspicious for carcinoma in situ (HR 7.23; 95 % CI 2.64–19.8), localization of tumor in the bladder neck, orifice zone, prostatic urethra (HR 2.91; 95 % CI 1.17–7.25) and PDD-assisted TUR (HR 0.10; 95 % CI 0.01–0.78). TUR under the control of photodynamic diagnosis significantly increased the survival to progression, regardless of the risk of progression, while BCG did not significantly affect the progression-free survival.

Conclusions. 6-week course of BCG therapy in patients with high-grade NMIBC significantly reduces the risk of recurrence and has no effect on the risk of tumor progression. PDD-assisted TUR provides a significant reduction in the risk of progression, but not recurrence. The findings justify the inclusion of both modalities in the treatment of high-grade NMIBC.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, poorly differentiated, bladder-sparing therapy, bacillus Calmette-Guerin, photodynamic diagnostics, recurrence-free survival, progression-free survival

Введение

Низкодифференцированный рак мочевого пузыря (РМП) составляет небольшую, но важную группу среди всех РМП без мышечной инвазии (РМПБМИ). Так, если при большинстве высокодифференцированных опухолей вероятность прогрессирования опухоли в мышечно-инвазивный рак, развития метастазов или смертности от РМП крайне мала, и основной проблемой в этих случаях является профилактика местного рецидивирования [1], то при низкодифференцированных опухолях частота прогрессирования весьма существенна и колеблется от 20 до 40 % [2]; прогрессия опухоли связана с высокой смертностью от РМП, которая достигает 10–15 % [3].

Лечение данной категории РМПБМИ является предметом дискуссий и включает трансуретральную резекцию (ТУР) с последующей иммунотерапией бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ) либо выполнение ранней радикальной цистэктомии [4]. С учетом относительно редкой встречаемости низкодифференцированного РМПБМИ рекомендации по лечению этой патологии основаны на нерандомизированных ретроспективных исследованиях [5] или крупных протоколах, включавших смешанную группу пациентов с РМПБМИ с неблагоприятным и промежуточным прогнозом [6, 7]. В этих условиях даже ретроспективные работы, оценивающие эффективность различных методов терапии, достаточно актуальны. Кроме того, роль ряда относительно новых лечебных и диагности-

ческих воздействий, например ТУР под контролем фотодинамической диагностики (ФДД), недостаточно определена при данной патологии.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности лечебных воздействий у пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ.

Материалы и методы

Из базы данных РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова были отобраны все случаи, удовлетворяющие следующим критериям: визуально радикальная ТУР мочевого пузыря, выполненная с 2004 по 2013 г. включительно; верификация переходно-клеточного РМП либо его вариантов и отсутствие инвазии в мышечный слой мочевого пузыря по данным послеоперационного гистологического исследования удаленного материала, низкая степень дифференцировки опухоли по классификациям ВОЗ 1973 г. (grade 3) и/или ВОЗ 2004 г. (high grade), проведение органосохраняющего лечения с или без использования рестадирующей ТУР (реТУР) и различных видов внутривезикулярной терапии. Критериями исключения из исследования были отсутствие данных о последующем наблюдении, повышение стадии до T2 и выше при реТУР, проведение экспериментальной терапии (фотодинамическая терапия), отсутствие данных наблюдения и повторные случаи лечения одного и того же пациента. Всего в исследование включены 113 пациентов – 27 женщин и 86 мужчин – в возрасте от 39 до 93 лет (медиана – 72 года).

Из медицинской документации были отобраны факторы, характеризующие демографические показатели пациента (пол, возраст, место жительства), стандартные факторы прогноза РМПБМИ (частота рецидивирования, мультифокальность, размер опухоли, категория Т, наличие сопутствующей карциномы *in situ* (CIS)), дополнительные показатели (подробная цистоскопическая характеристика опухоли и слизистой оболочки мочевого пузыря вне опухоли, локализация опухоли) и факторы, характеризующие лечение (опыт хирурга, проведение ФДД во время ТУР, реТУР, внутрипузырная терапия).

Хирургическое лечение под контролем ФДД проводили с использованием 5-альфа-левулиновой кислоты (5-АЛК) в качестве фотосенсибилизатора (аламин, НПЦ «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси) и коммерчески доступного эндоскопического оборудования (Richard Wolf GmbH) по стандартной методике, описанной ранее [8]. За 90–120 мин до начала ТУР в асептических условиях пациентам внутрипузырно вводили свежеприготовленный раствор 5-АЛК 1,5 г, разведенной в 3 % гидрокарбонате натрия, и рекомендовали удерживать раствор в течение 2 ч. Затем пациента доставляли в операционную и проводили цистоскопию в белом и синем свете и стандартную ТУР/электрокоагуляцию всех видимых в белом и синем свете опухолей.

В качестве адьювантной внутрипузырной терапии 41 (36,3 %) пациенту использовали индукционный 6-недельный курс БЦЖ (имурон, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи) без поддерживающей терапии. Остальным пациентам адьювантную внутрипузырную терапию не проводили.

Проанализирована связь проведения иммунотерапии БЦЖ и ФДД с различными характеристиками пациентов и опухолей, статистическую значимость различий оценивали с помощью χ^2 -теста или точного критерия Фишера. По методу Каплана–Майера оценивали 5-летние показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования и их 95 % доверительные интервалы (ДИ).

Проведен моновариантный регрессионный анализ факторов прогноза в отношении безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования с использованием модели Кокса. С показателями, продемонстрировавшими высокий уровень статистической значимости ($p < 0,1$) отношения рисков (ОР), проведен мультивариантный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Оценена эффективность лечебных воздействий в различных прогностических стратах с использованием метода Каплана–Майера, статистическая значимость различий оценена с помощью *log-rank*-теста; все значения p были двусторонними.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов иммунотерапию БЦЖ значительно чаще выполняли женщинам. Проведение ФДД статистически значимо было связано с повышенной частотой выявления CIS (табл. 1).

Медиана наблюдения для всех 113 пациентов составила 59 мес (разброс значений от 12 до 116 мес). В течение этого времени выявлено 59 (52,2 %) рецидивов и 27 (23,9 %) случаев прогрессирования. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 42,5 % (95 % ДИ 32,1–52,9), 5-летней выживаемости до прогрессирования – 71,6 % (95 % ДИ 62,2–81,0).

В моновариантном регрессионном анализе Кокса статистически значимая связь с риском рецидива отмечалась для следующих факторов: рецидивная опухоль по сравнению с первичной, отсутствие внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ, локализация опухоли в простатической уретре, зоне устьев и шейке мочевого пузыря (тренд к статистической значимости) (табл. 2). В мультивариантном анализе статистически значимыми оказались только наличие рецидивной опухоли и иммунотерапия БЦЖ (табл. 3). Проведение БЦЖ существенно повышало безрецидивную выживаемость пациентов как с первичными опухолями, так и с рецидивными (рис. 1). В то же время выполнение ТУР под контролем ФДД значимо не влияло на безрецидивную выживаемость ни в одной прогностической группе пациентов с низкодифференцированным РМПБМИ (рис. 2).

Статистически значимая связь с риском прогрессирования в моновариантном анализе отмечалась для следующих факторов: подозрение на мышечно-инвазивную опухоль по данным цистоскопической картины, измененная свободная от опухоли слизистая оболочка мочевого пузыря, подозрительная на CIS, локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре, проведение ТУР под контролем ФДД, рецидивный характер опухоли и категория grade 3 по сравнению с категорией high grade (см. табл. 2). Примечательно отсутствие статистически значимого снижения риска прогрессирования при определяемом мышечном слое в препарате по сравнению с его отсутствием (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,21–1,87), однако это может быть обусловлено невысокой статистической мощностью, связанной с отсутствием патоморфологической информации об определении данного параметра у 34 (30,1 %) пациентов. Тем не менее среди 79 больных с патоморфологической оценкой наличия мышечного слоя в препарате прогрессирование наблюдали у 5 из 18 (27,8 %) без мышечного слоя в препарате по сравнению с 9 из 61 (14,8 %) с определяемым мышечным слоем.

В мультивариантном анализе статистически значимыми оказались только первые 4 фактора (табл. 4). Проведение ТУР под контролем ФДД значимо повышало выживаемость до прогрессирования как в груп-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, и сравнение их распределения в зависимости от проведения терапии бациллой Кальметта–Герена и фотодинамической диагностики, n (%)

Показатель	Всего	БЦЖ/без БЦЖ	ФДД/без ФДД
Пол:			
женский	27 (23,9)	16/11 (39,0/15,3) ***	6/21 (26,1/23,3)
мужской	86 (76,1)	25/61 (61,0/84,7) ***	17/69 (73,9/76,7)
Возраст:			
< 65	35 (31,0)	16/19 (39,0/26,4)	8/27 (34,8/30,0)
65–74	38 (33,6)	16/22 (39,0/30,6)	5/33 (21,7/36,7)
≥ 75	40 (35,4)	9/31 (22,0/43,1)	10/30 (43,5/33,3)
Частота рецидивирования:			
первичная опухоль	81 (71,7)	29/52 (70,7/72,2)	17/64 (73,9/71,1)
> 1 рецидива в год	18 (15,9)	8/10 (19,5/13,9)	3/15 (13,0/16,7)
< 1 рецидива в год	14 (12,4)	4/10 (9,8/13,9)	3/11 (13,0/12,2)
Клиническая (цистоскопическая) стадия:			
cT1	90 (79,6)	32/58 (78,0/80,6)	20/70 (87,0/77,8)
cT2	8 (7,1)	4/4 (9,8/5,6)	1/7 (4,3/7,8)
н/д	15 (13,3)	5/10 (12,2/13,9)	2/13 (8,7/14,4)
Мультифокальность:			
одиночная	38 (33,6)	11/27 (26,8/37,5)	6/32 (26,1/35,6)
2–7	58 (51,3)	21/37 (51,2/51,4)	13/45 (56,5/50,0)
8 и более	17 (15,0)	9/8 (22,0/11,1)	4/13 (17,4/14,4)
Макроскопический вид опухоли:			
папиллярная	91 (80,5)	32/59 (78,0/81,9)	20/71 (87,0/78,9)
солидная	21 (18,6)	9/12 (22,0/16,7)	3/18 (13,0/20,0)
н/д	1 (0,9)	0/1 (0/1,4)	0/1 (0/1,1)
Размер в наибольшем измерении:			
< 3 см	62 (54,9)	21/41 (51,2/56,9)	16/46 (69,6/51,1)
≥ 3 см	50 (44,2)	20/30 (48,8/41,7)	6/44 (26,1/48,9)
н/д	1 (0,9)	0/1 (0/1,4)	1/0 (4,3/0)
Патология слизистой оболочки мочевого пузыря:			
гиперемия	18 (15,9)	8/10 (19,5/13,9)	7/11 (30,4/12,2)
подозрение на карциному <i>in situ</i>	10 (8,8)	6/4 (14,6/5,6)	3/7 (13,0/7,8)
буллез	4 (3,5)	1/3 (2,4/4,2)	9/4 (39,1/4,4)
всего с патологией слизистой оболочки	24 (21,2)	10/14 (24,4/19,4)	7/17 (30,4/18,9)
Категория pT:			
Ta	7 (6,2)	1/6 (2,4/8,3)	1/6 (4,3/6,7)
T1	106 (93,8)	40/66 (97,6/91,7)	22/84 (95,7/93,3)
Наличие мышечного слоя в препарате:			
нет	18 (15,9)	7/11 (17,1/15,3)	1/17 (4,3/18,9)
да	61 (54,0)	23/38 (56,1/52,8)	18/43 (78,3/47,8)
н/д	34 (30,1)	11/23 (26,8/31,9)	4/30 (17,4/33,3)
Наличие сопутствующей карциномы <i>in situ</i>	8 (7,1)	5/3 (12,2/4,2)	6/2 (26,1/2,2) *
Степень злокачественности:			
high grade	65 (57,5)	21/44 (51,2/61,1)	16/49 (69,6/54,4)
grade 3	48 (42,5)	20/28 (48,8/38,9)	7/41 (30,4/45,6)
Локализация опухоли:			
шейка	28 (24,8)	11/17 (26,8/23,6)	5/23 (21,7/25,6)
правое устье	6 (5,3)	3/3 (7,3/4,2)	1/5 (4,3/5,6)
левое устье	6 (5,3)	2/4 (4,9/5,6)	1/5 (4,3/5,6)
треугольник	28 (24,8)	12/16 (29,3/22,2)	7/21 (30,4/23,3)
правая стенка	56 (49,6)	20/36 (48,8/50,0)	12/44 (52,2/48,9)
левая стенка	46 (40,7)	16/30 (39,0/41,7)	11/35 (47,8/38,9)
задняя стенка	67 (59,3)	30/37 (73,2/51,4) ****	16/51 (69,6/56,7)
простатическая уретра	8 (7,1)	3/5 (7,3/6,9)	0/8 (0/8,9)
дно	32 (28,3)	12/20 (29,3/27,8)	3/29 (13,0/32,2)
передняя стенка	21 (18,6)	6/15 (14,6/20,8)	2/19 (8,7/21,1)
Терапия:			
ФДД	23 (20,4)	9/14 (22,0/19,4)	23/0 (100/0)
ранняя однократная инстилляция	16 (14,2)	6/10 (14,6/13,9)	8/8 (34,8/8,9) **
БЦЖ	41 (36,3)	41/0 (100/0)	9/32 (39,1/35,6)
повторная трансуретральная резекция	21 (18,6)	11/10 (26,8/13,9)	4/17 (17,4/18,9)

Примечание. БЦЖ – бацилла Кальметта – Герена; ФДД – фотодинамическая диагностика; н/д – нет данных.

p* = 0,001; *p* = 0,004; ****p* = 0,009; *****p* = 0,047; во всех остальных случаях *p* > 0,05.

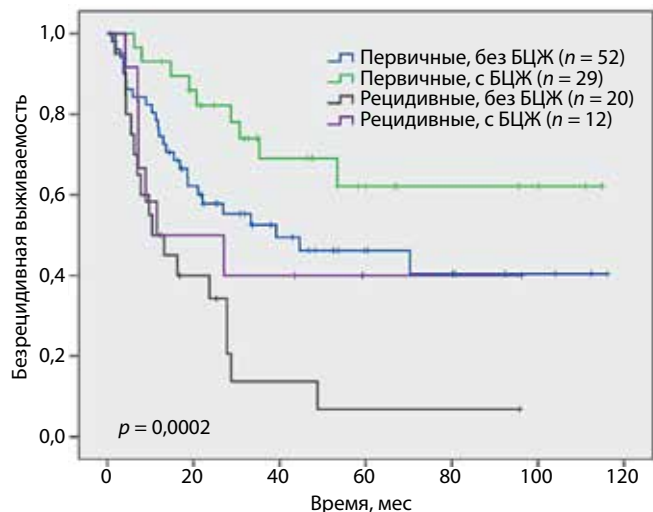


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена и статуса рецидивирования

пе с низким риском прогрессирования (без немодифицируемых факторов риска прогрессирования), так и с высоким (наличие цистоскопического подозрения на CIS, и/или локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре, и/или цистоскопическая стадия T2) (рис. 3). Напротив, проведение иммунотерапии БЦЖ существенно не влияло на выживаемость до прогрессирования в 3 группах риска этого события (рис. 4).

Обсуждение

Несмотря на очевидные успехи, связанные с улучшением эндоскопической эрадикации опухоли, более

точной оценкой прогноза, повышением эффективности внутрипузырной терапии и улучшением технологий наблюдения за пациентами, результаты лечения пациентов с низкодифференцированным РМПБМИ остаются все еще неудовлетворительными. Это обусловлено агрессивным течением заболевания и высокой частотой прогрессирования в мышечно-инвазивные опухоли, достигающей 20–40 %, несмотря на использование длительных курсов иммунотерапии БЦЖ, считающихся наиболее эффективным лечением [9]. Хотя в большинстве работ среди низкодифференцированного РМПБМИ выделяют опухоли T1G3, мы не разделяли опухоли в зависимости от стадии, поскольку прогноз в изучаемой когорте пациентов был приблизительно одинаковым вне зависимости от категории T.

Европейская ассоциация урологов выделяет случаи низкодифференцированного РМПБМИ в подгруппу с высоким или наивысшим риском и рекомендует проводить внутрипузырную иммунотерапию БЦЖ в полной дозе с поддерживающей терапией в течение 1–3 лет или радикальную цистэктомию при наличии таких дополнительных неблагоприятных факторов прогноза, как сопутствующая CIS, множественные, большие или рецидивные опухоли T1G3, нетипичные гистологические формы опухоли [4]. Однако в отношении низкодифференцированных опухолей эти рекомендации основаны на непрямы данных и в основном перенесены с гетерогенной группы опухолей с высоким и промежуточным риском.

Критически оценивая доказательства эффективности иммунотерапии БЦЖ при опухолях T1G3, необходимо разделить исследования, сравнивающие

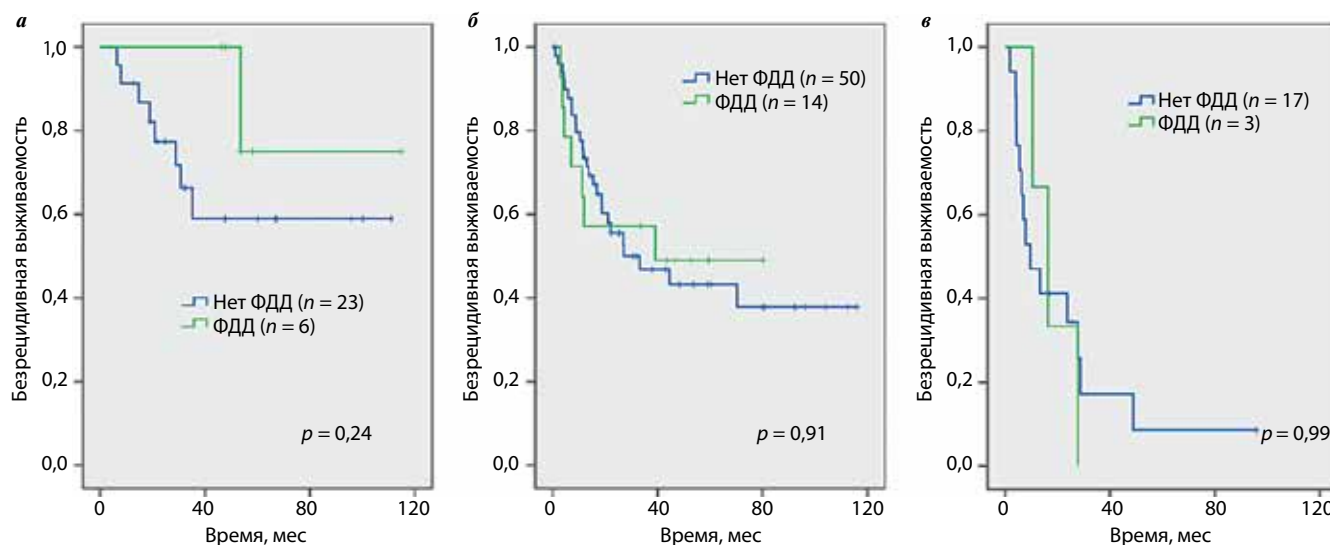


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от выполнения фотодинамической диагностики при трансуретральной резекции в подгруппах пациентов с первичными опухолями и внутрипузырной терапией бациллой Кальметта–Герена (а), с рецидивными опухолями с бациллой Кальметта–Герена или первичными без иммунотерапии (б) и с рецидивными опухолями без внутрипузырной иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена (в)

Таблица 2. Результаты мультивариантного анализа

Фактор прогноза	Риск рецидива		Риск прогрессирования	
	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	<i>p</i>
Пол: мужской/женский	1,49 (0,80–2,76)	0,21	0,70 (0,32–1,57)	0,39
Возраст, 1 год	1,01 (0,99–1,04)	0,26	1,03 (0,99–1,07)	0,15
Опухоль: рецидивная/первичная	2,56 (1,51–4,32)	< 0,001	2,31 (1,08–4,93)	0,031
Мультифокальность: 1/2–7/≥ 8	1,00/1,00 (0,57–1,76)/ 1,00 (0,46–2,20)	1,00	1,0/1,20 (0,50–2,87)/1,62 (0,53–4,96)	0,70
Размер: ≥ 3 см/< 3 см	0,74 (0,44–1,24)	0,25	0,86 (0,40–1,86)	0,70
Макроскопический тип опухоли: солидная/папиллярная	0,77 (0,39–1,52)	0,44	1,88 (0,82–4,30)	0,14
Цистоскопическая стадия: cT2/cT1	1,65 (0,70–3,89)	0,25	4,13 (1,52–11,21)	0,005
Цистоскопическое подозрение на карциному <i>in situ</i> : да/нет	1,29 (0,55–3,00)	0,56	3,39 (1,36–8,41)	0,009
Локализация опухоли:				
шейка/нет	1,71 (1,00–2,95)	0,052	2,44 (1,12–5,31)	0,025
устье правого мочеточника/нет	2,73 (1,17–6,37)	0,020	4,10 (1,41–11,91)	0,01
устье левого мочеточника/нет	0,63 (0,15–2,56)	0,51	1,87 (0,44–7,90)	0,40
треугольник/нет	1,07 (0,6–1,9)	0,83	1,92 (0,87–4,24)	0,11
правая боковая стенка/нет	1,03 (0,61–1,72)	0,92	0,97 (0,45–2,10)	0,94
левая боковая стенка/нет	1,07 (0,64–1,8)	0,80	1,06 (0,49–2,31)	0,88
задняя стенка/нет	0,96 (0,56–1,62)	0,86	1,08 (0,49–2,37)	0,86
простатический отдел уретры/нет	2,84 (1,27–6,35)	0,011	4,48 (1,67–12,07)	0,003
дно/нет	1,19 (0,68–2,07)	0,55	1,16 (0,50–2,67)	0,73
передняя стенка/нет	1,12 (0,59–2,11)	0,73	1,01 (0,38–2,69)	0,98
Локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре: да/нет	1,73 (1,03–2,91)	0,038	2,94 (1,38–6,30)	0,005
Категория T: T1/Та	1,09 (0,40–3,02)	0,86	0,92 (0,22–3,91)	0,92
Мышечный слой в препарате: есть/нет	1,11 (0,53–2,37)	0,78	0,62 (0,21–1,87)	0,40
Категория G: grade 3/high grade	1,16 (0,70–1,94)	0,57	2,35 (1,07–5,13)	0,032
Карцинома <i>in situ</i> : есть/нет	0,29 (0,07–1,18)	0,084	0,77 (0,18–3,25)	0,72
Хирург: менее опытный/более опытный	1,5 (0,86–2,64)	0,16	1,40 (0,62–3,14)	0,42
Фотодинамическая диагностика: да/нет	0,76 (0,39–1,47)	0,42	0,11 (0,02–0,80)	0,029
Однократная ранняя инстиляция доксорубина: да/нет	0,63 (0,29–1,40)	0,26	0,35 (0,08–1,50)	0,16
Рестадрирующая трансуретральная резекция: да/нет	0,68 (0,34–1,39)	0,29	0,70 (0,24–2,03)	0,51
Внутрипузырная терапия бациллой Кальметта–Герена: да/нет	0,51 (0,29–0,91)	0,023	0,99 (0,45–2,16)	0,98

эффективность БЦЖ (обычно индукционного 6-недельного курса) и наблюдения [10–13], работы по сравнению БЦЖ и внутрипузырной химиотерапии [14–18] и исследования, оценивающие эффективность поддерживающей терапии [6, 7, 19] (табл. 5). Работы, включавшие только опухоли T1G₃, являются, как правило, ретроспективными [12, 13], тогда как в проспективных рандомизированных исследованиях доля низкодифференцированных опухолей колебалась от 12,5 [18] до 65,0 % [19], что делает их результаты не вполне применимыми к данной категории РМПБМИ.

Необходимо отметить, что результаты исследований по всем вышеуказанным разделам достаточно противоречивы. Так, если в раннем проспективном рандомизированном исследовании, включавшем значительную долю опухолей T1G₃ [10], а также в его субанализе, включавшем только эти опухоли [11], показано существенное превосходство терапии БЦЖ в отношении профилактики прогрессирования, общей и раковоспецифической смертности [12], в другой крупной ретроспективной работе иммунотерапия БЦЖ несколько задерживала развитие

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа в отношении риска рецидива

Фактор прогноза	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	p
Рецидивная опухоль/первичная опухоль	2,73 (1,61–4,62)	< 0,001
Иммунотерапия бациллой Кальметта–Герена: да/нет	0,56 (0,31–0,99)	0,048
Наличие карциномы <i>in situ</i> / отсутствие карциномы <i>in situ</i>	0,29 (0,07–1,18)	0,084

Таблица 4. Результаты мультивариантного анализа в отношении риска прогрессирования

Фактор прогноза	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	p
Цистоскопическое подозрение на карциному <i>in situ</i> : да/нет	7,23 (2,64–19,80)	< 0,001
Локализация опухоли в шейке, зоне устьев, простатической уретре: да/нет	2,91 (1,17–7,25)	0,022
Фотодинамическая диагностика: да/нет	0,10 (0,01–0,78)	0,028
Цистоскопическая стадия: cT2/cT1	3,36 (1,09–10,40)	0,035

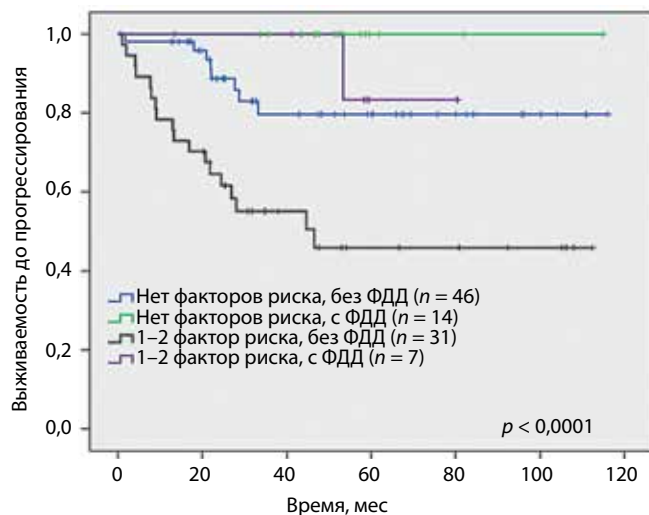


Рис. 3. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от выполнения фотодинамической диагностики и количества факторов риска прогрессирования

рецидива, но не влияла на прогрессирование и смертность [13].

В большинстве проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих по эффективности адъювантную иммунотерапию БЦЖ с поддерживающей терапией и внутривезикулярную химиотерапию, было показано преимущество первой в отношении безрецидивной выживаемости, но не выживаемости до прогрессирования и смертности [14–17]. Только в крупном протоколе EORTC было выявлено превосходство длительного курса БЦЖ в выживаемости до метастазирования, общей и раковоспецифической, что, однако, было наиболее выражено у пациентов с промежуточным риском, куда не входили низкодифференцированные опухоли [18]. В метаанализах, включавших больных с высоким риском прогрессирования [16], или на основе индивидуальных данных

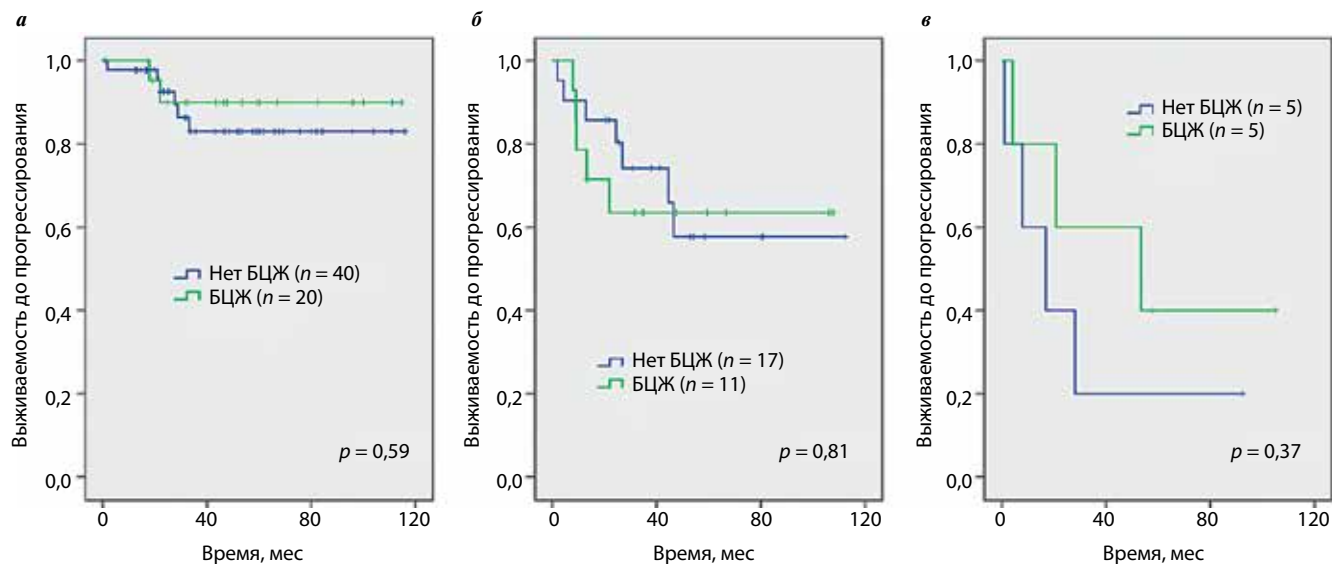


Рис. 4. Выживаемость до прогрессирования пациентов в зависимости от проведения адъювантной иммунотерапии бациллой Кальметта–Герена в подгруппах пациентов без немодифицируемых факторов риска прогрессирования (а), с 1 фактором риска (б) и 2 факторами риска (в)

Таблица 5. Результаты исследований эффективности терапии бациллой Кальметта–Герена у пациентов с низкодифференцированным раком мочевого пузыря без мышечной инвазии

Автор	Число, категория пациентов, тип исследования	Исследуемая группа	Контрольная группа	Длительность наблюдения, лет	Результат
Иммунотерапия БЦЖ против наблюдения					
H.W. Herr и соавт. [10]	86, высокий риск (56 % T1G ₃), РКИ	БЦЖ × 6	Наблюдение	10–14	ВДП, РСВ: БЦЖ лучше
H.W. Herr [11]	48, T1G ₃ , подгруппа РКИ			10–15	ВДП: БЦЖ лучше
J.J. Patard и соавт. [12]	80, T1G ₃ , ретроспективное	БЦЖ × 6 (+ ПТ у 26 %)	Наблюдение	5,1–5,4	БРВ, ВДМ, ОВ, РСВ: БЦЖ лучше
O. Shanin и соавт. [13]	153, T1G ₃ , ретроспективное	БЦЖ × 6	Наблюдение	5,3	БРВ, ВДМ, ОВ, РСВ: нет различий
Иммунотерапия БЦЖ против химиотерапии					
P.U. Malmström и соавт. [14]	261, высокий риск (35 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 2 года	ММС × 6 + ПТ 2 года	5,0	БРВ: БЦЖ лучше, ВДП, ОВ, РСП: нет различий
T. Gårdmark и соавт. [15]				10,3	ВДП, ОВ, РСП: нет различий
M.D. Shelley и соавт. [16]	1901, высокий риск, метаанализ	БЦЖ × 6 ± ПТ	ММС 6–24 мес	–	БРВ: БЦЖ лучше, ВДП: нет различий
P.U. Malmström и соавт. [17]	2820, 16 % G ₃ , метаанализ	БЦЖ × 6 ± ПТ	ММС ± ПТ	–	БРВ: без ПТ – ММС лучше, с ПТ – БЦЖ лучше, ВДП, ОВ, РСВ: нет различий
R.J. Sylvester и соавт. [18]	957, промежуточный и высокий риски (13 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 3 года	ЭПИ × 6 + ПТ 3 года	9,2	БРВ, ВДМ, ОВ, РСВ: БЦЖ лучше (преимущественно при промежуточном риске), ВДП: нет различий
Поддерживающая терапия БЦЖ					
D.L. Lamm и соавт. [6]	386, высокий риск (G ₃ не указан), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 3 года	БЦЖ × 6	10,0–9,9	БРВ, ВДУ: ПТ лучше, ОВ, РСВ: нет значимых различий
J.R. Oddens и соавт. [7]	1355, промежуточный и высокий риски (27 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 3 года	БЦЖ × 6 + ПТ 1 год	7,1	БРВ: промежуточный риск – полная доза, 1 год лучше; высокий риск – полная доза, 3 года лучше, ВДП: нет различий
		Полная доза БЦЖ	1/3 полной дозы БЦЖ		
J. Palou и соавт. [19]	131, карцинома <i>in situ</i> или G ₃ (65 % G ₃), РКИ	БЦЖ × 6 + ПТ 2 года	БЦЖ × 6	6,6	БРВ, ВДП: нет значимых различий

Примечание: БРВ – безрецидивная выживаемость; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена; ВДМ – выживаемость до метастазирования; ВДП – выживаемость до прогрессирования; ВДУ – выживаемость до ухудшения; ОВ – общая выживаемость; ПТ – поддерживающая терапия; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; РСВ – раковоспецифическая выживаемость.

пациентов [17] также не было показано снижения риска прогрессирования в группах пациентов, получавших терапию БЦЖ. Последний метаанализ убедительно продемонстрировал, что только проведение поддерживающей терапии обеспечивает преимущество БЦЖ над внутривезикулярной химиотерапией митомицином С в отношении профилактики рецидивов, в противном случае все выгоды от использования иммунотерапии теряются. Тем не менее данные выводы сложно перенести на категорию низкодифференцированных опухолей, поскольку в работе P.U. Malmström и соавт. больных с такими опухолями было всего 16,4 % от общего количества [17].

И, наконец, при рассмотрении необходимости поддерживающей терапии стоит отметить, что ни одно исследование не показало улучшение выживаемости до прогрессирования опухоли в мышечно-инвазивный рак при таком подходе, и только D.L. Lamm и соавт. отметили снижение частоты ухудшения заболевания [6]. В своей работе они учитывали следующие факторы: прогрессирование, необходимость цистэктомии, лучевой или системной химиотерапии, что вызвало неоднозначные оценки экспертов. Что касается безрецидивной выживаемости, то в небольшом испанском рандомизированном исследовании, включавшем наибольшую долю опухолей T1G₃, не было

показано различий в этом показателе [19], тогда как в крупном протоколе EORTC, насчитывающем 26,6 % низкодифференцированных опухолей, было показано улучшение безрецидивной выживаемости при использовании длительного курса (3 года) полной дозой БЦЖ по сравнению с более коротким (1 год) курсом сниженной дозы вакцины [7].

Таким образом, суммируя весьма разнородные данные из ретроспективных и рандомизированных исследований, можно заключить, что иммунотерапия БЦЖ значительно снижает риск рецидива при низкодифференцированных опухолях, что, вероятно, происходит в большей степени при проведении длительного поддерживающего курса терапии. Доказательства влияния этого лечения на выживаемость до прогрессирования и на смертность от РМП весьма слабы и заслуживают дальнейшего изучения.

Данная работа, хотя и является ретроспективной и имеет все недостатки таких исследований, добавляет ряд доказательств в поддержку вышеуказанных заключений. Так, используемый нами 6-недельный курс иммунотерапии существенно снижал риск рецидива — в мультивариантном анализе ОР рецидива при применении БЦЖ составил 0,56 (95 % ДИ 0,31–0,99) — и не влиял на риск прогрессирования. Достойным внимания является также тот факт, что только чуть более трети наших пациентов получали адъювантную иммунотерапию БЦЖ, хотя по большей части она была доступна на протяжении всего времени исследования. Несмотря на то что возможными причинами низкой частоты использования иммунотерапии являлись логистические проблемы, пожилой возраст и коморбидность пациентов, в недавней работе было показано, что даже у пожилых пациентов эффективность БЦЖ вполне оправдывает ее использование [20]. Учитывая высокую эффективность иммунотерапии в подгруппе пациентов с низкодифференцированным РМП, частоту ее применения можно использовать как один из критериев качества лечения пациентов, страдающих РМПБМИ. Важной в данном исследовании является возможность продемонстрировать выраженную связь между проведением ФДД во время ТУР у пациентов с низкодифференцированным РМПБМИ и низкой вероятностью последующего прогрессирования опухоли при отсутствии существенного влияния на риск возникновения рецидива. Несмотря на то что первые публикации, посвященные оценке отдаленных результатов комбинации ФДД и ТУР, датируются началом 2000-х годов, вышеуказанное наблюдение является одним из первых. Так, в метаанализе 12 проспективных рандомизированных исследований, из которых в 9 (1973 пациентов) оценивалась выживаемость до прогрессирования, влияния комбинации ФДД и ТУР на частоту прогрессирования опухоли по сравнению с ТУР в белом свете не было показано

(отношение шансов 0,85; $p = 0,39$) [21]. К сожалению, достоверность этих результатов ограничена тем, что метаанализ включал лишь 2 исследования с достаточно длительным сроком наблюдения, способных адекватно оценить риск прогрессирования [22, 23], причем в одном из них наблюдалось некоторое снижение частоты прогрессирования в группе с ФДД [22].

Возможно ли снижение риска прогрессирования под влиянием лечебного метода без соответствующего снижения риска рецидива либо полученные результаты являются артефактом? Существует большое количество работ, показывающих, что рецидивирование и прогрессирование РМПБМИ являются относительно независимыми процессами с различным патогенезом и обусловлены различными факторами. Если основными маркерами рецидива являются мультифокальность и частое рецидивирование опухоли в анамнезе, то прогрессирование связано с низкой дифференцировкой и наличием сопутствующей CIS [9, 24]. Таким образом, возможным механизмом эффективности ТУР с ФДД в отношении профилактики прогрессирования может быть элиминация очагов дисплазии и CIS, а также более полное удаление низкодифференцированных опухолей. Хотя в данном исследовании частота выявления CIS составила всего 7 %, что, по всей видимости, является следствием явного нераспознавания этой патологии во многих случаях из-за местных традиций интерпретации морфологических исследований, в подгруппе пациентов с ФДД частота встречаемости CIS достигала 26 % по сравнению с 2 % в группе без ФДД ($p = 0,001$).

Также привлекает внимание отсутствие объективных факторов, включая морфологические, предсказывающих прогрессирование опухоли. Несмотря на то что в литературе наиболее важными показателями, учитываемыми при принятии решения о тактике лечения, являются наличие CIS и глубина инвазии опухоли, определяемая морфологически [25], в настоящей работе эти данные не подтвердились, что обосновывает, с одной стороны, необходимость повышения качества морфологического исследования, а с другой — поиск новых, объективно определяемых биомаркеров, способных дать клиницисту информацию о прогнозе течения заболевания.

Выводы

У пациентов, страдающих низкодифференцированным РМПБМИ, индукционный курс БЦЖ существенно снижает риск рецидива и не влияет на риск прогрессирования опухоли. Проведение ТУР под контролем ФДД обеспечивает значимое снижение риска прогрессирования, но не рецидива. Результаты исследования обосновывают включение обоих воздействий в алгоритм органосохраняющего лечения низкодифференцированного РМПБМИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Falke J., Witjes J.A. Contemporary management of low-risk bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2011;8(1):42–9. DOI: 10.1038/nrurol.2010.208.
2. Orsola A., Palou J., Solsona E. High-risk nonmuscle invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(2):227–36. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.10.009.
3. van den Bosch S., Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60(3):493–500. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.045.
4. Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65(4):778–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046.
5. Raj G.V., Herr H., Serio A.M. et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177(4):1283–6.
6. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163(4):1124–9.
7. Oddens J., Brausi M., Sylvester R. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette – Guérin in intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462–72. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
8. Мохорт А.А. Применение препарата «Аламин» для фотодинамической диагностики рака мочевого пузыря. *Здравоохранение* 2007;(11):73–5. [Mokhort A.A. Administration of Alamine substance for the photodynamic diagnostics of the bladder cancer. *Zdravookhranenie = Healthcare* 2007;(11):73–5. (In Russ.)].
9. Cambier S., Sylvester R.J., Collette L. et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta – T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette – Guérin. *Eur Urol* 2016;69(1):60–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.045.
10. Herr H.W., Schwab D.M., Zhang Z.F. et al. Intravesical bacillus Calmette – Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1404–8.
11. Herr H.W. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80(5):762–5.
12. Patard J.J., Rodriguez A., Leray E. et al. Intravesical Bacillus Calmette – Guérin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours. *Eur Urol* 2002;41(6):635–41.
13. Shahin O., Thalmann G.N., Rentsch C. et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette – Guérin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169(1):96–100.
14. Malmström P.U., Wijkström H., Lundholm C. et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette – Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol* 1999;161(4):1124–7.
15. Gårdmark T., Jahnson S., Wahlquist R. et al. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette – Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int* 2007;99(4):817–20.
16. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. 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):485–90.
17. 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.
18. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette – Guérin, and bacillus Calmette – Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024.
19. Palou J., Laguna P., Millán-Rodríguez F. et al. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette – Guérin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol* 2001;165(5):1488–91.
20. Oddens J.R., Sylvester R.J., Brausi M.A. et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette – Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol* 2014;66(4):694–701. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.033.
21. Yuan H., Qiu J., Liu L. et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(9):e74142. DOI: 10.1371/journal.pone.0074142.
22. Danilchenko D.I., Riedl C.R., Sachs M.D. et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174(6):2129–33.
23. Denzinger S., Burger M., Walter B. et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675–9.
24. 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):466–5.
25. Martin-Doyle W., Leow J.J., Orsola A. et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6967.