

## Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы

А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, А.С. Андронов

Городская клиническая урологическая больница № 47 Департамента здравоохранения Москвы

### RECURRENT NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER: POSSIBLE ENDOSCOPIC MODES TO SOLVE THE PROBLEM

A.G. Martov, D.V. Ergakov, A.S. Andronov

City Clinical Urology Hospital Forty-Seven, Moscow Healthcare Department

*The high rate of recurrences after transurethral resection of the bladder is a key problem in the treatment of patients with superficial tumors. The main reasons for the high rate of recurrences are diffuse urothelial neoplastic changes, cancer in situ, possible tumor cell implantation at surgery, and non-radical removal of a tumor itself. As of now, the most important ways of solving the problem, among which there are a lot of endoscopic modes, include increased radicality of primary tumor removal (bipolar electrosurgery, electrovaporization, laser resection and ablation), more precise intraoperative disease staging (Raman spectroscopy, optical coherence tomography), identification of invisible neoplasms by standard methods (photodynamic diagnosis, narrow-spectrum imaging), monitoring of primary tumor removal radicality (early recystoscopy and bladder biopsy), photodynamic therapy, urinary retention elimination, by saving the patient from infravesical obstruction, as well as urinary cytology, use of diagnostic markers (BTA test and others), adjuvant immunochemotherapy, radiotherapy, etc. By taking into account the data available in the literature and their findings, the authors consider possible ways of reducing the recurrence rate of superficial bladder carcinoma.*

**Key words:** urinary bladder, transurethral resection, cystoscopy, recurrence, current technologies

#### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 4-е место по частоте общей заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин после рака предстательной железы, легкого, толстого кишечника, однако высокая частота развития рецидивов делает его наиболее значимым в отношении общей заболеваемости злокачественными опухолями, а затраты на его лечение — наиболее высокими в расчете на каждого пациента [1]. Более 90% случаев РМП составляет переходно-клеточный рак, в 70% из них — мышечно-неинвазивный рак. Своевременное правильное определение стадии заболевания является основополагающим моментом в выборе адекватной тактики лечения больных РМП. Особое место в диагностике и лечении РМП занимают современные эндоскопические методы, позволяющие урологу установить распространенность заболевания на ранних стадиях и определить дальнейшую тактику лечения.

Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП) с выполнением полифокальной его биопсии является необходимой для окончательной установки диагноза. ТУР считается «золотым стандартом» в лечении пациентов с визуализируемой папиллярной опухолью МП. К достоинствам метода относят малую травматичность, сохранение емкости МП, сокращение продолжительности операции, быструю послеоперационную реабилитацию, отсутствие снижения качества жизни (сохранение само-

стоятельного мочеиспускания, копулятивной и фертильной функций и др.), в случае развития рецидива — возможность выполнения повторных и многократных эндоскопических трансуретральных операций, переносимых больными значительно легче открытых хирургических вмешательств, а также длительный срок применения метода, хорошо изученную эффективность и небольшое число осложнений. Влияние стандартной ТУР МП на общую выживаемость (ОВ) пациентов представлено на рис. 1 и в табл. 1 [2].

Проблема высокой частоты развития рецидивов после выполнения ТУР МП является ключевой в терапии больных с поверхностными опухолями. По данным Б.П. Матвеева [3], частота возникновения рецидивов опухоли после ТУР составляет от 50 до 90%. Основные причины такого высокого показателя — диффузный характер неопластических изменений уротелия, наличие рака *in situ*, возможность имплантации опухолевых клеток во время операции и нерадикальное удаление самой опухоли. В настоящее время наиболее важными путями решения проблемы, среди которых немало эндоскопических, являются повышение радикальности удаления первичной опухоли (биполярная электрохирургия, электровапоризация, лазерная резекция и абляция), интраоперационное уточнение стадии заболевания (Рамановская спектроскопия, оптическая когерентная томография — ОКТ), выявление не визуализируемых стан-

дартными методами новообразований (фотодинамическая диагностика, узкоспектровое изображение), контроль за радикальностью удаления первичной опухоли (ранняя повторная цистоскопия и биопсия МП), фотодинамическая терапия, ликвидация застоя мочи посредством избавления больного от инфравезикальной обструкции, а также цитологический анализ мочи, применение диагностических маркеров (ВТА-тест и др.), адьювантная иммуно- (ИТ), химио- (ХТ), лучевая терапия и др.

Эндоскопические методы, несмотря на значительный прогресс ультразвуковых и рентгеновских технологий, являются основными в диагностике первичного и рецидивного мышечно-неинвазивного РМП, а **усовершенствование систем видеоизображения и урологических эндоскопов** — одним из важнейших факторов, влияющих на выявляемость опухолей и радикальность их удаления. Современные системы видеоизображения обладают рядом преимуществ по сравнению с видеосистемами прошлого поколения. В первую очередь они используют в качестве сигнала передачи данных новый стандарт — HDTV — телевидение высокой четкости, отличительной особенностью которого служит 2–3-кратное увеличение оптического разрешения (> 2 млн пикселей), сочетающееся с методом прогрессивной развертки изображения (50/60 кадров в секунду). Представленная технология обеспечивает высокое качество эндоскопической картины, адекватную цветопередачу и резкость изображения, позволяет выделять мельчайшие нюансы визуального поля. Помимо этого современная видеоплатформа дает возможность работать с изображениями и видеопотоком в режиме реального времени с осуществлением таких функций, как «картинка в картинке», электронный зум (увеличение изображения), захват и «заморозка» изображения и других, что в конечном итоге повышает возможности уролога в диагностике мельчайших первичных и рецидивных опухолей МП.

В рамках усовершенствования урологических эндоскопов применительно к диагностике РМП прежде всего следует отметить достижения фибро-

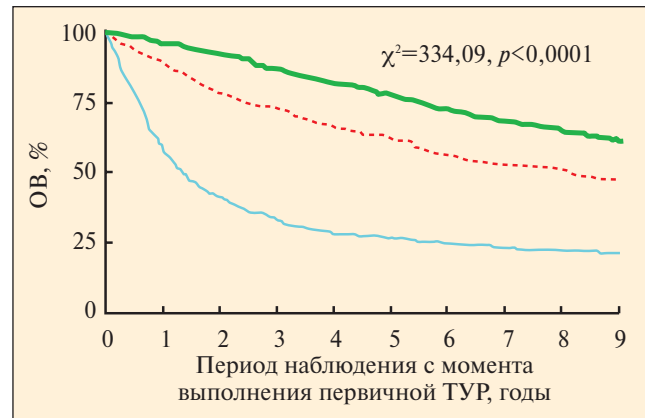


Рис. 1. ОВ больных РМП после первичной ТУР МП [2]

цистоскопии, позволяющей за счет управляемого изгиба вершины эндоскопа детально осмотреть всю слизистую МП и особенно труднодоступные для ригидного инструментария зоны: переднюю стенку, верхушку, шейку и др. С учетом относительной гибкости инструмента и его наружного диаметра, не превышающего 16 Fr, а также наличия рабочего канала размером 5–6 Fr возможно выполнение уретроцистоскопии и «холодной» биопсии МП без наркоза даже у мужчин. Еще одним достижением является внедрение в клиническую практику видеоэндоскопов и, в частности, видеофиброцистоскопов. Основная особенность этих уникальных инструментов — независимость от внешней видеокамеры за счет расположения видеочипа в дистальной части управляемой верхушки инструмента, благодаря чему достигаются такие преимущества, как увеличение поля зрения, снижение дисторсии, улучшение характеристик цифрового зума, использование различных углов направления обзора, снижение веса и увеличение рабочей длины (рис. 2). Применение более прочного материала кабеля увеличивает резистентность при автоклавировании и резистентность на сгибание.

**Повышение радикальности удаления первичной опухоли.** Для повышения радикальности удаления первичной опухоли предложен ряд эндоскопических методик, которые отличаются от

Таблица 1. Число выживших больных РМП с момента выполнения им первичной ТУР

Стадия	Период наблюдения, годы									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pTa	678	652	624	588	553	527	492	455	341	126
pT1	300	267	235	219	199	187	168	159	116	45
pT2–T4	362	216	150	122	104	96	89	83	58	24

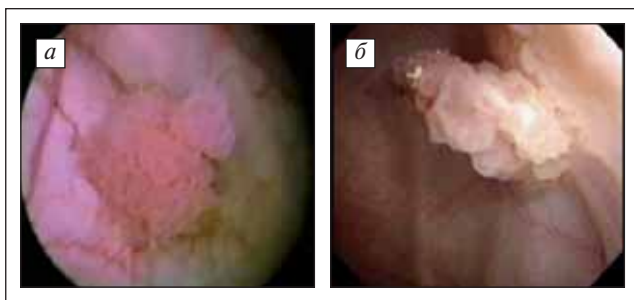


Рис. 2. Эндоскопическая картина РМП при стандартной ригидной (а) и видеофиброскопии (б)

стандартной монополярной ТУР МП, главным образом, лучшим интраоперационным контролем, меньшим числом интраоперационных осложнений и предположительно большей аблястичностью.

В целях преодоления хорошо известных недостатков монополярных методов лечения РМП (возможность получения электроожогов, «ТУР-синдром», синдром раздражения запирающего нерва с возможной перфорацией стенки органа), улучшения результатов эндоскопического лечения и расширения показаний к нему было создано новое направление в эндоскопии — биполярная электрохирургия: резекция и абляция (вапоризация). Опыт использования метода не столь велик, но все же достаточен для оценки долговременной эффективности и безопасности метода. Было выяснено, что патологический материал после биполярной резекции МП пригоден для полноценного гистологического исследования [4]. Наблюдение больных в период от 3 до 5,5 года показало, что метод сравним по эффективности с монополярной резекцией, не оказывает существенного влияния на ОВ пациентов и обладает большей безопасностью (меньшая частота перфораций МП, стимуляции запирающего нерва, развития стриктур уретры, лучшие гемостатические свойства) [5]. Биполярная абляция (вапоризация) МП на сегодняшний день пока только входит в клиническую практику.

Электровапоризация — давно применяющийся высокомогущный (мощность воздействия 240—300 Вт) электрохирургический метод, заключающийся в быстром испарении ткани с мгновенной коагуляцией больших участков поверхности. В связи с высокой эффективностью метод получил широкое распространение в лечении поверхностных форм РМП. Трансуретральная электровапоризация сокращает оперативное время, позволяет эффективно контролировать кровотечение, снижает продолжительность госпитализации и, предположительно, риск рецидивирования опухоли

(в сроки наблюдения 6—24 мес лишь у 13% из 32 больных с мышечно-неинвазивным РМП после электровапоризации рецидив выявлен). Отмечен относительный недостаток электровапоризации — отсутствие гистологического материала, в связи с чем предложена первоначальная интраоперационная биопсия стандартной петлей как обязательный компонент операции, что ограничивает самостоятельное применение метода [6]. Для лазерной абляции МП применяют как глубокопроникающие (2—5 мм) высокомогущные лазеры (Nd-YAG, диодный), так и лазеры с поверхностным (0,4—1 мм) воздействием (Ho-YAG). Подобная методика обладает такими же преимуществами и недостатками, как и электровапоризация, и применяется в основном при комбинированном эндоскопическом лечении РМП.

Гольмиевая (Ho-YAG) резекция МП — еще один новый метод, призванный улучшить результаты эндоскопического лечения РМП. Особенностью метода является техника его выполнения, которая позволяет удалить опухоль единым блоком с подлежащими тканями и получить таким образом полноценный материал для гистологического исследования. К достоинствам метода относят возможность четкой интраоперационной дифференциации слоев стенки МП, отсутствие кровотечения и риска возникновения стимуляции запирающего нерва. Технически удаление опухолей, располагающихся по задней стенке МП, с помощью данной методики трудновыполнимо, что является определенным ограничением метода. При сравнительном анализе долговременной эффективности и безопасности гольмиевой лазерной резекции и стандартной ТУР МП не выявлено статистических различий в частоте развития рецидива после операции, получены доказательства большей безопасности лазерной резекции (отсутствие геморрагических осложнений, перфорации МП) по сравнению со стандартной ТУР [7].

**Интраоперационное уточнение стадии заболевания.** Внедрение в клиническую практику новых оптических методов, таких как Рамановская спектроскопия и ОКТ, дало возможность получения объективной информации о гистологическом диагнозе и структуре стенки МП в режиме реального времени.

*Рамановская спектроскопия* позволяет изучить количественный и качественный молекулярный состав слизистой МП. Метод основан на эффекте Рамана (Raman) — неупругого рассеивания оптического излучения на молекулах вещества, сопровождающегося заметным изменением его частоты. На основе показателей изменения частоты можно сделать вывод о структуре ткани

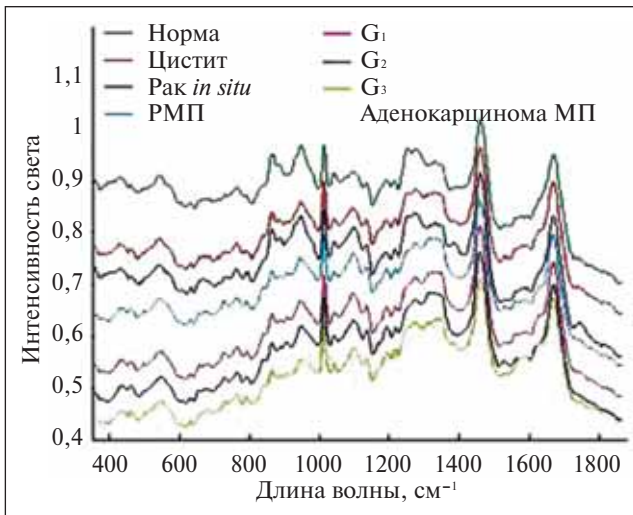


Рис. 3. Рамановская спектроскопия стенки МП [8]

(рис. 3). Изучена диагностическая ценность Рамановской спектроскопии при сравнении измерений биоптатов стенки МП *ex vivo* с результатами их последующего гистологического исследования. Чувствительность метода составила 90–95%, специфичность 94–98% [8]. Последние разработки эндоскопического зонда для Рамановской спектроскопии позволили внедрить данный метод *in vivo*.

ОКТ позволяет получать изображения микроструктур биоткани в поперечном сечении в ближнем инфракрасном диапазоне с высоким (10 мкм) уровнем разрешения. Изображение формируется за счет различия оптических свойств внутритканевых структур (коэффициент обратного рассеивания тканей). Принцип метода аналогичен ультразвунографии в В-режиме, за исключением того что вместо звука используется свет. Зонд для ОКТ легко совместим с эндоскопическим оборудованием для практического использования (рис. 4). РМП определяется при ОКТ по нарушению дифференцировки трех анатомических слоев стенки МП, повышенному количеству рубцовой ткани и утолщению уротелия (рис. 5). Диагностическая точность ОКТ при цистоскопии хорошо изучена [9–11]. По данным В.Н. Крупина и О.С. Стрельцовой [12], диагностическая точность метода составляет 85%, при чувствительности 98% и специфичности 72%. Большинство авторов, изучавших метод, указывают, что ложноположительные результаты чаще всего встречаются при сопутствующем воспалении стенки МП. Наиболее важными достоинствами метода являются неинвазивность, возможность получения информации о состоянии стенки МП в режиме реального времени и высокая четкость изображения.



Рис. 4. Прибор для выполнения ОКТ с зондом, адаптированным для проведения через цистоскоп

**Выявление невизуализируемых стандартными методами новообразований.** Благодаря появлению новых эндоскопических методов диагностики (фотодинамическая и узкоспектральная цистоскопия) стало возможным значительное улучшение визуализации опухолей МП.

**Фотодинамическая диагностика РМП,** также называемая флуоресцентной цистоскопией, является оптическим методом, использующим флуоресценцию для обнаружения опухолевых клеток. При осмотре МП в специальном синем свете злокачественные ткани начинают светиться красным цветом (рис. 6). Для получения эффекта флуоресценции необходимо наличие в тканях МП фотосенсибилизатора — 5-аминолевуленовой кислоты, которая должна вводиться в МП за определенное время до начала цистоскопии. Данные нескольких клинических исследований продемонстрировали преимущество фотодинамической цистоскопии над традиционной цистоскопией в «белом свете». Чувствительность составила 82–97% по сравне-

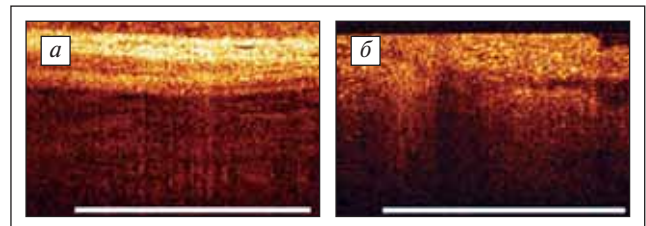
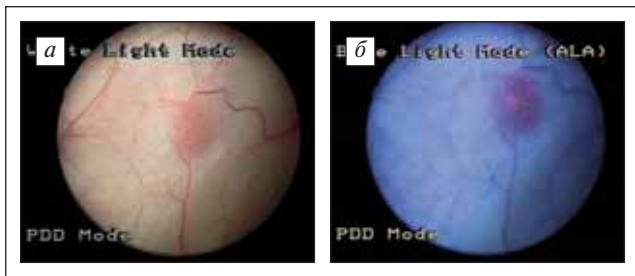


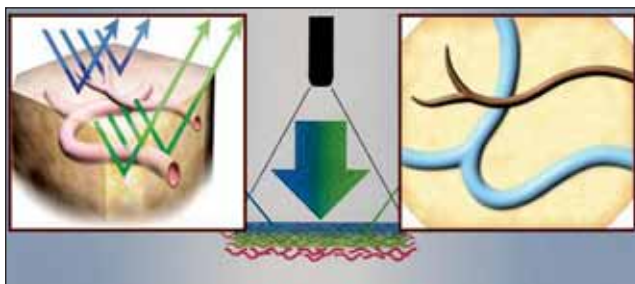
Рис. 5. ОКТ стенки МП: а — нормальная стенка МП, сохранена дифференцировка слоев; б — инвазивный РМП, дифференцировка слоев нарушена



**Рис. 6.** Фотодинамическая цистоскопия при РМП: а — стандартная цистоскопия в «белом свете», нечетко определяется небольшая папиллярная опухоль; б — та же опухоль четко определяется при осмотре в фотодинамическом режиме

нию с 62—84% для стандартной цистоскопии. Выполнение ТУР МП под фотодинамическим контролем способствует статистически достоверному (практически в 2—3 раза) уменьшению частоты обнаружения резидуальных опухолей во время контрольной послеоперационной цистоскопии. Наиболее серьезным недостатком фотодинамической диагностики РМП является ее относительно низкая специфичность, варьирующая от 41,4 до 78,5% [13, 14]. Ложноположительные результаты могут быть связаны с воспалением, рубцеванием после предшествующих трансуретральных операций, тангенциальным свечением слизистой. Для получения данных о влиянии фотодинамической диагностики на выживаемость без прогрессирования заболевания требуется проведение дальнейших клинических исследований.

Узкоспектральная цистоскопия является еще одним новым методом, внедренным в клиническую практику для лучшей визуализации опухолей МП. Узкоспектральное изображение («Narrow Band Imaging™», NBI) является технологией спектральной визуализации сосудистой структуры ткани, которая позволяет усиливать отображение кровеносных сосудов и других тканевых структур на поверхности слизистой оболочки без введения какого-либо фотосенсибилизатора. В данной технологии применяется эффект выборочного поглощения гемоглобином некоторых длин волн видимого спектра све-

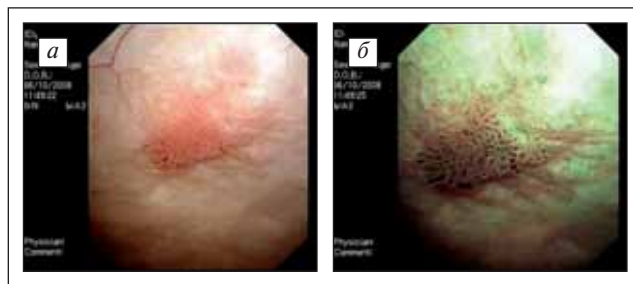


**Рис. 7.** Схема узкоспектрального изображения («Narrow Band Imaging™», NBI)

тового излучения. При освещении поверхности слизистой МП лучом узкой полосы спектрального излучения свет, активно поглощаясь кровеносными сосудами, легко проникает сквозь ткани слизистой оболочки. В результате появляется возможность контрастного выделения капилляров и других структур слизистой. При обследовании в режиме узкоспектрального освещения капилляры на поверхности слизистой оболочки на мониторе отображаются в коричневом цвете, а венозная система — в голубом (рис. 7, 8).

Новая технология NBI заложена в многофункциональной видеосистеме EVIS EXERA II и совместима с видеофиброцистоскопом CYF—V2, (фирма «Olympus»). К настоящему моменту наиболее известны два клинических исследования, сравнивающих данный метод с традиционной цистоскопией [15, 16]. В этих исследованиях применение узкоспектральной видеофиброцистоскопии позволило выявить дополнительные необнаруженные при стандартной цистоскопии в «белом цвете» опухоли у 41 и 56% пациентов соответственно. Кроме того, авторы отмечают улучшенное качество визуализации опухолей при цистоскопии в NBI-режиме. Дальнейшее развитие NBI-технологии привело к тому, что в настоящее время стало возможным проведение узкоспектральной уретеропиелоскопии и нефроскопии.

Наш первый небольшой опыт применения узкоспектральной фиброцистоскопии (97 пациентов с РМП в стадии pTa—T2, 147 операций) показал, что метод обладает значительно большей «контрастностью и четкостью изображения» (рис. 8), а также чувствительностью (в 2 раза) по сравнению с традиционной цистоскопией в «белом свете» [17]. Еще одним достоинством метода является большая возможность выявления рака *in situ*: рак *in situ* был диагностирован у 8 (8%) пациентов только при использовании узкоспектральной видеофиброцистоскопии, при осмотре данных участков в «белом свете» отмечалась лишь гиперемия слизистой, которая визуальнo не отличалась от аналогичных изменений слизистой после проведения



**Рис. 8.** Фибровидеоцистоскопия в «белом свете» (а) и в NBI-режиме (б)

внутрипузырной ИТ или ХТ). Необходимы дальнейшее изучение метода, разработка и оптимизация методики выполнения, техники взятия биопсии. Неизученным остается онкологическое значение выявленных при узкоспектровой цистоскопии рецидивов РМП и их влияние на ожидаемую продолжительность жизни. Перспективным направлением исследований в этой области является изучение сравнительной ценности фотодинамической и узкоспектровой цистоскопии в моноварианте и в комбинации с ОКТ и Рамановской спектроскопией.

**Контроль за радикальностью удаления первичной опухоли и уточнение стадии заболевания.** Наличие большого числа рецидивов, развившихся после первичного оперативного лечения, заставляет задуматься о необходимости поиска возможностей наиболее раннего их выявления и установления истинной стадии заболевания для определения тактики лечения. С этой целью используют раннюю повторную цистоскопию с биопсией МП.

Ранняя повторная цистоскопия с биопсией выполняется в сроки от 2 до 6 нед после осуществления первичной ТУР МП [18]. Цели данной операции: 1) удаление резидуальной опухоли или сателлитных опухолей, по тем или иным причинам не удаленных при первичной ТУР; 2) получение гистологического материала из подлежащего слоя для установления истинной стадии опухоли; 3) тщательный осмотр всего уротелия МП и простатического отдела уретры, взятие полифокальной биопсии МП для диагностики рака *in situ*. Основными показаниями для выполнения ранней повторной цистоскопии и биопсии являются: 1) сомнения в радикальности выполненной первичной операции; 2) интраоперационные осложнения, не позволившие радикально выполнить первичную операцию; 3) отсутствие гистологического материала, позволяющего установить точную стадию заболевания; 4) размер основания опухоли > 2—3 см; 5) мультифокальный рост опухоли; 6) все случаи проведения органосохраняющего лечения мы-

шечно-инвазивного рака (pT2); 7) наличие факторов высокого риска развития рецидива опухоли (pT1G3, выявление рака *in situ*).

Н.А. Лопаткин и соавт. [19] при проведении ранней повторной цистоскопии с биопсией обнаружили наличие рецидивов или резидуальных опухолей у 24,7% пациентов, подвергшихся первичной ТУР МП. М.-О. Grimm и соавт. [20] изучили влияние ранней повторной цистоскопии и биопсии МП на частоту развития рецидивов опухоли при наблюдении в отдаленном периоде. Так, использование данной методики позволило выявить рецидив опухоли у 31% больных, из которых в 81% случаев опухоль находилась в месте первичной резекции. Спустя 3 года частота развития рецидивов в группе больных, которым выполняли раннюю повторную цистоскопию и биопсию МП, была в 2 раза ниже, чем в группе пациентов, не подвергшихся данной операции (32 и 61% соответственно).

Последние достижения в области эндоурологии могут повлиять на процесс рецидивирования мышечно-неинвазивного РМП лишь в том случае, если они применяются в комплексе с другими диагностическими и лечебными методиками.

Цитологический анализ мочи играет важную роль не только в первичной диагностике, но и при динамическом наблюдении больных после ТУР. Главное преимущество метода заключается в его неинвазивности и легкости выполнения для пациента. Существенным недостатком являются необходимость наличия опытного цитолога для правильной интерпретации данных и более высокая информативность метода при низкой степени дифференцировки опухолей. Ложноположительные результаты могут быть получены при инфекции мочевых путей, наличии камней. Обнаружение опухолевых клеток при повторных цитологических исследованиях в послеоперационном периоде является основанием для проведения тщательного обследования, включающего выполнение фотодинамической или узкоспектровой цистоскопии

Таблица 2. Чувствительность и специфичность метода цитологии мочи и основных онкомаркеров при РМП [21]

Тест	Число больных	Чувствительность, %	Специфичность, %	Комментарии
Цитология	1206	49,8	96,6	Низкая чувствительность
ВТА-СТАТ	1482	67,7	65,8	Ложноположительные результаты при инфекции и гематурии
ВТА-ТРАК	928	71,1	62	Дороговизна, необходимость наличия референсной лаборатории
NMP-22	1558	64,3	71,2	Необходимость наличия референсной лаборатории
Immunocyst	264	68	79	Необходимость наличия референсной лаборатории

с полифокальной биопсией МП и простатического отдела уретры. При отсутствии изменений возникает необходимость обследования уретеля верхних мочевых путей.

Определение онкомаркеров РМП — популярное и перспективное направление в своевременной диагностике как первичного, так и рецидивного РМП. Разработка «идеального онкомаркера» для РМП могла бы избавить большое число пациентов от выполнения контрольных цистоскопий или позволила бы снизить их частоту. В настоящее время коммерческое распространение получили тесты ВТА, NMP-22 и Immunocyst. В табл. 2 представлены данные о чувствительности и специфичности цитологического метода и основных онкомаркеров [21].

Анализ полученных данных показывает, что все онкомаркеры имеют не очень высокую чувствительность и специфичность, что делает их изолированное применение затруднительным. Высокая стоимость выполнения и необходимость наличия хорошо оборудованной референсной лаборатории ограничивают их применение.

Проведение противорецидивной терапии преследует достижение двух целей: профилактики рецидивов и прогрессии РМП. Вероятность развития рецидивов и прогрессии РМП определяется биологическими характеристиками первичной опухоли. Европейская организация по изучению и лечению рака (ЕОРТС) разработала систему учета риска развития рецидива и прогрессии РМП [22]. Шкала основана на числе выявленных опухолей, размере наибольшей из них, предыдущей частоте развития рецидивов, стадии Т, критерии G, наличии рака *in situ*. В зависимости от набранной суммы баллов пациентов разделяют на группы с низким, средним и высоким риском рецидивирования и прогрессирования РМП.

Однократное введение митомицина или доксорубицина сразу после ТУР или в течение 24 ч после операции снижает частоту развития рецидива на 50% в течение 2 лет и на 15% — на протяжении 5 лет [23]. Для пациентов с низкой степенью риска возникновения рецидива и прогрессии однократного внутривезикулярного введения химиопрепарата бывает достаточно. Для больных со средним риском развития рецидива и прогрессии рака разработаны следующие режимы внутривезикулярной ИТ и ХТ: внутривезикулярная ХТ митомицином или эпирубицином путем еженедельных инстилляций (6—8 на курс). Дозы, режимы и продолжительность ХТ у разных авторов варьируют. По данным сравнительных исследований, эффективность БЦЖ-терапии в отношении снижения частоты развития рецидива и прогрессии опухоли выше,

чем при применении внутривезикулярной ХТ, однако безопасность ХТ выше, чем при использовании БЦЖ-терапии, поэтому проведение отсроченного курса внутривезикулярной ХТ в качестве терапии 1-й линии показано пациентам со средней степенью риска рецидивирования и прогрессирования РМП [24]. В группе с высоким риском проведение курса БЦЖ-ИТ после осуществления ТУР МП является наиболее распространенной тактикой. Установлено, что проведение БЦЖ-терапии способствует снижению риска прогрессирования РМП в отличие от ХТ.

При развитии рецидива после БЦЖ-терапии возможно применение следующих методов лечения: 1) фотодинамическая терапия [25]; 2) термо-ХТ [26]; 3) электростимулированная внутривезикулярная ХТ [27]. Данные методы относятся ко 2-й линии противорецидивного лечения, требуют наличия специального оборудования и используются при неэффективности противорецидивной терапии 1-й линии, так как их эффективность и безопасность не изучены в ходе длительных рандомизированных исследований. Развитие рецидива после противорецидивного лечения 2-й линии является показанием к выполнению цистэктомии при мышечно-неинвазивном РМП [28].

Устранение инфравезикулярной обструкции также является методом профилактики развития рецидивов и прогрессии РМП. Отмечено, что удаление аденомы предстательной железы и коррекция стриктуры уретры позволяют снизить частоту возникновения рецидивов РМП примерно в 2 раза [29].

### Заключение

Цистоскопия (в особенности фиброцистоскопия) и ТУР МП являются основными методами диагностики и лечения немусечно-инвазивного РМП. Использование электровапоризации, биполярной электрорезекции и лазерной резекции (абляция), а также их комбинации со стандартной ТУР МП позволяет увеличить возможности эндоскопических методов лечения в отношении полного и, вероятно, более абластического удаления опухоли, но не оказывает решающего влияния на частоту развития рецидивов и ОВ. Применение фотодинамической и узкоспектральной цистоскопии, а также Рамановской спектроскопии и ОКТ способствует повышению диагностической ценности эндоскопических методов. При сомнениях в радикальном удалении опухоли и у больных с высокой степенью риска развития рецидива целесообразно выполнение ранней повторной цистоскопии, биопсии (ТУР) МП. Однократное введение митомицина или эпирубицина сразу или в течение 24 ч после ТУР позволяет снизить частоту развития рецидивов РМП.

В группе больных со средней степенью риска возникновения рецидива методом выбора является проведение курса внутривезикулярной ХТ, а в группе высокого риска — БЦЖ-ИТ. При наличии аденомы предстательной железы или стриктуры уретры для профилактики рецидива РМП показано одномоментное удаление аденомы и коррекция стрик-

туры уретры. Дальнейшее проведение длительных сравнительных рандомизированных исследований эффективности и безопасности использования эндоскопических методов, а также совершенствование противорецидивных методов терапии позволит улучшить результаты лечения мышечно-инвазивного РМП.

### Литература

- Avritscher E.B., Cooksley C.D., Grossman H.B. et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology* 2006;68:549—53.
- Bryan R.T., Wallace D.M.A. 'Superficial' bladder cancer — time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int* 2002;90:846—52.
- Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. с. 197—406.
- Wang D.S., Bird V.G., Leonard V.Y. et al. Use of bipolar energy for transurethral resection of bladder tumors: pathologic considerations. *J Endourol* 2004;18(6):578—82.
- Pu X.Y., Wang H.P., Wu Y.L. et al. Use of bipolar energy for transurethral resection of superficial bladder tumors: long-term results. *J Endourol* 2008;22(3):545—9.
- Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гушин Б.Л. и др. Электровапоризация в лечении рака мочевого пузыря. *Урол нефрол* 1998;(5):9—12.
- Zhu Y., Jiang X., Zhang J. et al. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience. *Urology* 2008;72(3):608—12.
- Crow P., Uff S., Farmer J.A. et al. The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro. *BJU Int* 2004;93(9):232—6.
- Manyak M.J., Gladkova N.D., Makari J.H. et al. Evaluation of superficial bladder transitional-cell carcinoma by optical coherence tomography. *J Endourol* 2005;19(5):570—4.
- Lerner S.P., Goh A.C., Tresser N.I., Shen S.S. Optical coherence tomography as an adjunct to white light cystoscopy for intravesical real-time imaging and staging of bladder cancer. *Urology* 2008;72(11):133—7.
- Lingley-Papadopoulos C.A., Loew M.H., Manyak M.J., Zara J.M. Computer recognition of cancer in the urinary bladder using optical coherence tomography and texture analysis. *J Biomed Opt* 2008;13(2):024003.
- Крупин В.Н., Стрельцова О.С. Рак мочевого пузыря, проблемы и перспективы. *Ремедиум-Приволжье* 2005;(5):65—72.
- Jocham D., Stepp H., Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: State-of-the-art. *Eur Urol* 2008;53(6):1138—50.
- 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.
- Bryan R.T., Billingham L.J., Wallace D.M. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008;101(6):702—6.
- Herr H.W., Donat S.M. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU Int* 2008;102(9):1111—4.
- Мартов А.Г., Максимов В.А., Андронов А.С., Ераков Д.В. Возможности узкоспектровой фиброцистоскопии в диагностике рака мочевого пузыря. *Урология* 2009 (в печати).
- Schulze M., Stotz N., Rassweiler J. Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term chemo-metaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach. *J Endourol* 2007;21(12):1533—41.
- Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гушин Б.Л. и др. Диагностика и лечение рецидивного поверхностного рака мочевого пузыря с помощью ранней повторной цистоскопии и биопсии мочевого пузыря. *Урология* 2003;(5):45—9.
- Grimm M.-O., Steinhoff Ch., Simon X. et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433—7.
- Bailey M.J. Urinary marker's in bladder cancer. *BJU Int* 2003;91(9):772—3.
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466—77.
- Sylvester R., Oosterlinck W., van der Meijden A. 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—90.
- Huncharek M., Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27:522—8.
- Berger A.P., Steiner H., Stenzl A. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* 2003;61: 338—41.
- Van der Heijden A.G., Kiemeny L.A., Gofrit O.N. et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004;46:65—72.
- Di Stasi S.M., Giannantoni A., Giurioli A. et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43—51.
- Witjes J.A. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006;49:790—7.
- Карагужин С.Г., Меринов Д.С., Мартов А.Г. Одномоментная комбинированная трансуретральная резекция мочевого пузыря и простаты при сочетании поверхностного рака мочевого пузыря и аденомы простаты. *Урология* 2005;(5):17—21.