

Лечение больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря после неудачного применения внутривезикулярной БЦЖ-терапии

К.М. Фигурин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Константин Михайлович Фигурин kfigurin@mail.ru

Неудачи БЦЖ-терапии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря классифицируются как БЦЖ-рефрактерность, БЦЖ-резистентность, рецидивы после БЦЖ-терапии. У части больных отмечается непереносимость БЦЖ, в связи с чем лечение приходится прекращать. Выявляемые у пациентов БЦЖ-рефрактерность, ранние рецидивы заболевания ассоциируются с высоким риском прогрессии, высокой опухолеспецифической смертностью и являются показаниями к выполнению немедленной цистэктомии. При наличии у больных группы высокого риска дополнительных неблагоприятных прогностических факторов прогрессии заболевания следует отдать предпочтение ранней цистэктомии. Консервативное лечение больных с неудачами БЦЖ-терапии может проводиться только в рамках исследовательских программ.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, БЦЖ, неудачи БЦЖ-терапии, прогрессия, цистэктомия, химиотерапия

Treatment in patients with muscle noninvasive carcinoma of the urinary bladder after unsuccessful intravesicular BCG therapy

K.M. Figurin

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

Failures of BCG therapy for muscle noninvasive carcinoma of the urinary bladder are classified as BCG refractoriness, BCG resistance, postBCG-therapy recurrences. Some patients are observed to be BCG intolerant, which makes the therapy discontinued. Detectable BCG refractoriness and early recurrences are associated with a high risk of progression and high tumor-specific mortality and are indications for emergency cystectomy. Preference should be given to early cystectomy if high risk group patients have additional poor prognostic factors for disease progression. In patients with BCG therapy failures, medical treatment should be performed only within research programs.

Key words: muscle noninvasive carcinoma of the urinary bladder, BCG, BCG therapy failures, progression, cystectomy, chemotherapy

Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (МНИРМП) составляет около 70% всех впервые выявленных новообразований мочевого пузыря (МП). Для него характерна высокая частота возникновения рецидивов и прогрессии. Наиболее значимыми факторами, определяющими вероятность развития рецидива и прогрессии, являются число и размер опухолей, частота встречаемости рецидивов в анамнезе, категория T, наличие сопутствующей карциномы *in situ* (CIS), степень злокачественности опухоли. Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for the Research and Treatment of Cancer – EORTC) разработана система распределения больных на 3 группы в зависимости от риска развития рецидива и прогрессии: низкого, высокого и промежуточного. В основе ее лежит метаанализ результатов лечения 2596 больных РМП Ta–T1, включенных в 7 рандомизированных исследований EORTC. Каждому из перечисленных выше факторов ри-

ска присвоен балл, соответствующий степени его влияния на развитие рецидива или прогрессии. На основании суммы этих баллов и определяется группа риска.

Группа **низкого** риска – одиночная маленькая опухоль низкой степени злокачественности Ta без CIS. Риск возникновения рецидива в течение 1 года составляет 15%, на протяжении 5 лет – 31%, вероятность прогрессирования – 0,2 и 0,8% соответственно.

Группа **высокого** риска – опухоли Ta–T1 высокой степени злокачественности с/без CIS или только CIS. Риск развития рецидива в течение 1 года равен 61%, на протяжении 5 лет – 78%, вероятность прогрессирования – 5–17 и 17–45% соответственно.

Группа **промежуточного** риска – все остальные варианты опухолей. Риск возникновения рецидива в течение 1 года составляет 24–38%, на протяжении 5 лет – 46–62%, вероятность прогрессирования – 1 и 6% соответственно [1, 2].

Лечение МНИРМП заключается в полном удалении всех видимых опухолей, для чего, как правило, выполняют трансуретральную резекцию (ТУР) стенки МП, проводят раннюю однократную инстилляцию химиопрепарата и адьювантную внутрипузырную терапию. Выбор метода адьювантной терапии определяется в зависимости от риска возникновения прогрессии и рецидива. Для пациента решающее значение имеет прогрессия заболевания и, в частности, развитие мышечной инвазии, поскольку при этом резко ухудшается прогноз течения заболевания.

Факторами, оказывающими влияние на развитие прогрессии, являются категория T1, высокая степень злокачественности опухоли (низкая дифференцировка, G3) и наличие сопутствующей CIS.

В многочисленных исследованиях было показано, что проведение после ТУР адьювантной внутрипузырной химиотерапии (ХТ) способствует снижению частоты возникновения рецидивов, но не влияет на прогрессию [3–6].

БЦЖ-терапия превосходит внутрипузырную ХТ по эффективности в отношении профилактики развития рецидивов заболевания, кроме того, благодаря ее проведению уменьшается вероятность прогрессирования заболевания и увеличивается промежуток времени до наступления прогрессии [7, 8]. С учетом перечисленных выше данных адьювантную внутрипузырную ХТ редко применяют в группе высокого риска прогрессирования заболевания, где вероятность развития мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) в течение 5 лет составляет в среднем 30–35%. EORTC рекомендует таким пациентам проведение БЦЖ-терапии в сочетании с обязательным поддерживающим лечением в течение как минимум 1 года [1].

Адьювантная БЦЖ-терапия показана также пациентам группы промежуточного риска, плохо переносящим внутрипузырную ХТ, и тем, у которых имеют место частые рецидивы заболевания, несмотря на проведение ХТ. Наконец, БЦЖ-терапия является методом лечения больных CIS: частота достижения полных регрессий составляет 65–70%.

К сожалению, у некоторых пациентов внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ оказывается неэффективной. Европейская урологическая ассоциация (EAU) рекомендует относить к неудачам БЦЖ-терапии следующие ситуации:

- а) выявление МИРМП во время наблюдения;
- б) наличие МНИРМП высокой степени злокачественности через 3 и 6 мес; у больных с выявлением опухоли через 3 мес дополнительный курс БЦЖ-терапии приводит к полной регрессии более чем в 50% случаев как при папиллярном раке, так и при CIS;
- в) любое ухудшение течения заболевания во время проведения БЦЖ-терапии: увеличение числа рецидивов, повышение стадии или степени злокачественно-

сти, появление CIS, несмотря на получение первичного ответа [1].

Выделяют следующие типы неудач БЦЖ-терапии.

БЦЖ-рефрактерность:

- неудача в достижении полной регрессии опухоли к 6 мес от начала БЦЖ-терапии, несмотря на проведение второго индукционного курса или поддерживающей терапии по причине персистенции опухоли или быстрого развития рецидива;

- любая прогрессия опухоли (по стадии, степени злокачественности или распространенности) к 3 мес от начала БЦЖ-терапии.

БЦЖ-резистентность:

- рецидив или персистенция опухоли к 3 мес после проведения индукционного цикла;

- рецидив меньшей степени злокачественности, стадии или распространенности, выявленный не позднее чем через 6 мес после осуществления повторного курса БЦЖ-терапии с/без ТУР.

Возникновение рецидива после БЦЖ-терапии:

- рецидив, развившийся после достижения полной регрессии, к 6 мес (по времени появления выделяют ранний рецидив – в течение 12 мес, промежуточный – 12–24, поздний – более чем через 24 мес);

- рецидив, возникший во время активного лечения, может быть квалифицирован как БЦЖ-рефрактерная болезнь.

Непереносимость БЦЖ – болезнь рецидивирует при незаконченном лечении, поскольку вследствие серьезных побочных проявлений и непереносимости БЦЖ лечение необходимо прекратить [9].

Непереносимость БЦЖ во время проведения индукционного курса отмечается редко (<5% случаев), значительно чаще она наблюдается при проведении поддерживающей терапии и связана главным образом с проявлениями местной и системной токсичности лечения. Около 20% пациентов прерывают терапию вакциной БЦЖ из-за токсических проявлений БЦЖ [10].

Наиболее демонстративно резистентность к БЦЖ-терапии проявляется у больных CIS, у которых иммунотерапия применяется не с профилактической, а с лечебной целью. Резистентность выражается в том, что при цитологическом исследовании мочи и выполнении слепой биопсии слизистой оболочки продолжают выявляться опухолевые изменения. В случае если опухоль обнаруживается через 3 мес, т. е. при контрольном обследовании после проведения первого индукционного курса, и если нет признаков инвазии в мышечный слой, то, как правило, проводится второй 6-недельный курс иммунотерапии БЦЖ. Это позволяет добиться полной регрессии опухоли у 30–50% больных, не ответивших на первый индукционный курс [11–13].

В том случае, если речь идет о папиллярной опухоли, относящейся к группе высокого риска прогрессирования, то если при первом контрольном обследовании,

проведенном через 3 мес после ТУР, диагностируется наличие новообразования, следует говорить о раннем рецидиве заболевания, свидетельствующем о резистентности опухоли к проводимому лечению.

Выявление опухоли после проведения первого индукционного курса БЦЖ-терапии является неблагоприятным фактором прогноза в отношении прогрессии. По данным F.J. Bianco и соавт. [14], среди получавших БЦЖ пациентов с персистирующей в течение 3 мес опухолью повышение стадии наблюдалось в 40% случаев, что контрастировало с 13% у больных с полной регрессией опухоли, отмечавшейся через 3 мес после завершения БЦЖ-терапии ($p=0,04$).

S.P. Lerner и соавт. [15] оценили результаты индукционного курса БЦЖ-терапии, проведенного у 593 больных МНИРМП группы высокого риска. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 341 пациента. Среднюю выживаемость невозможно было оценить у больных с полной регрессией, а у пациентов, не достигших полной регрессии, средняя выживаемость равнялась 82 мес; вероятность достижения 5-летней выживаемости была 77 и 62% соответственно. Неудача в достижении полной регрессии ассоциирована с большим (на 67%) риском возникновения смерти ($p=0,0008$).

По данным C.R.W. Lockyer и соавт. [16], выявление опухоли при выполнении первой контрольной цистоскопии достоверно служит плохим прогностическим признаком. Из 35 больных, у которых при первом контрольном обследовании после БЦЖ-терапии была обнаружена опухоль, у 21 (60%) наблюдалась прогрессия, 14 (40%) умерли от рака, тогда как из 77 пациентов с цистоскопически полной регрессией прогрессия отмечалась у 9 (12%), а умерли 4 (5%).

Прогрессия МНИРМП во время проведения консервативного лечения является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. По данным В.Р.Н. Schrieg и соавт. [17], 3-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 37% для больных, у которых инвазивный рак развился из поверхностного, по сравнению с 67% у пациентов с первичным МИРМП. По мнению E.C. Skinner [18], у больных, подвергшихся ТУР и получавших БЦЖ-терапию, персистирующий или рецидивный РМП T1G3 и/или CIS, выявленные через 3 мес наблюдения, должны быть показанием к срочной цистэктомии (ЦЭ). Этому мнению придерживаются и многие другие урологи [18–20].

В целом вопрос о сроках проведения ЦЭ пока еще остается нерешенным. H.W. Herr и P.C. Sogani [21] опубликовали результаты лечения 90 больных МНИРМП группы высокого риска с местным рецидивом, развившимся после проведения БЦЖ-терапии. ЦЭ в 48 случаях была выполнена в течение 2 лет после начальной БЦЖ-терапии (в среднем через 11 мес – ранняя ЦЭ), и у 42 пациентов – более чем через 2 года (в среднем

через 55 мес – отсроченная ЦЭ). Пятнадцатилетняя опухолеспецифическая выживаемость при ранней ЦЭ составила 69%, при отсроченной – 26% ($p=0,003$). Из 32 больных, оперированных в течение 1 года после проведения БЦЖ-терапии, выжили 75% по сравнению с 34% выживших из 58 пациентов, оперированных более чем через 1 год после БЦЖ-терапии ($p=0,001$).

Тем не менее опубликованы работы, в которых не подтверждается преимущество выполнения ранней ЦЭ. Так, M.A. Simon и соавт. [22] оценили результаты осуществления радикальной ЦЭ (РЦЭ) у 90 больных МНИРМП, ранее получавших БЦЖ (от 1 до ≥ 3 курсов). Среднее время наблюдения составило 32,1 мес. Авторы не нашли различий в выживаемости в зависимости от числа курсов БЦЖ (1 или >1) и времени выполнения ЦЭ. Опухолеспецифическая и общая выживаемость равнялись 77 и 82% при выполнении операции в течение 12 мес и 76 и 80% – при осуществлении ее позже чем через 12 мес. Более высокие показатели опухолеспецифической выживаемости зарегистрированы у больных с патологоанатомически верифицированным МНИРМП – 87% случаев, чем при наличии мышечной инвазии, – 74% ($p=0,01$).

A.M. Niederer и соавт. [23] проанализировали результаты выполнения ЦЭ у 90 пациентов, получавших БЦЖ. Только 10 (11%) из них ответили на первый 6-недельный курс БЦЖ-терапии, 49 (54%) подверглись оперативному лечению после его получения. Среднее время от проведения первого курса БЦЖ-терапии до осуществления ЦЭ – 27,9 мес. Послеоперационная смертность составила 1%. Среднее время наблюдения после операции – 32,1 мес. Опухолеспецифическая выживаемость составила 87% для МНИРМП и 74% – для МИРМП ($p=0,01$). Риск прогрессирования до МИРМП для больных, перенесших ЦЭ в течение менее или более 1 года после получения первой дозы БЦЖ, равнялся 59 и 36% соответственно ($p=0,05$). Показатели опухолеспецифической выживаемости для пациентов, подвергшихся ранней или отсроченной ЦЭ, составили 81 и 80% ($p=0,9$).

В случае если опухоль выявляется и при втором контрольном обследовании после проведения 2 курсов индукционной терапии, дальнейшее применение БЦЖ нецелесообразно, так как оно оказывается неэффективным в 80% наблюдений. В данной ситуации принимается решение о выполнении ЦЭ. Если пациент не способен перенести оперативное вмешательство или отказывается от ЦЭ, возможно использование других консервативных методов лечения, но применяются они, как правило, в рамках исследовательских программ [12].

В рекомендациях EAU (2009) указано, что больным, у которых проведение БЦЖ-терапии оказалось неэффективным, рекомендуется выполнение ЦЭ. При наличии абсолютного риска развития рецидива и прогрессии

определенная терапия не всегда является оптимальной. Лечение должно выбираться дифференцированно, в соответствии с риском, приемлемым для отдельного больного и уролога [1].

Вопрос о применении ЦЭ или консервативных методов терапии обязательно следует обсудить с пациентом, который должен быть информирован о возможных осложнениях и результатах предлагаемых подходов к лечению. Кроме того, больному необходимо знать, что при выборе консервативного лечения даже при успехе последнего на протяжении всей жизни будет оставаться вероятность возникновения рецидива заболевания, т. е. он должен будет находиться под постоянным тщательным наблюдением. По данным Н.W. Herr [24], более 15 лет наблюдавшего больных РМП T1G3 после применения у них ТУР и БЦЖ-терапии, рецидивы заболевания были выявлены у 35% пациентов в течение 5 лет наблюдения, у 16% – на протяжении 5–10 лет и у 12% – в сроки от 10 до 15 лет.

В случае развития рецидива в более поздние сроки, более чем через год после начала лечения, отношение к нему может быть таким же, как к первичной опухоли, т. е. выполняется ТУР с ранней инстилляцией химиопрепарата. При обнаружении в ходе гистологического исследования мышечной инвазии выполняют ЦЭ. При выявлении МНИРМП дальнейшее лечение назначают с учетом группы риска. В любом случае вопрос о терапии решается индивидуально, на основании прогностических признаков. При рецидиве, развившемся в течение 1 года после проведения БЦЖ-терапии у пациентов группы низкого риска, а также при позднем (возникшем на протяжении более 1 года) рецидиве у больных группы высокого риска может обсуждаться вопрос о повторном назначении БЦЖ-терапии [25].

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению РМП при неудачах, возникших в процессе проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии, следует учитывать категорию риска. При промежуточном риске выполняют ТУР с последующей однократной инстилляцией химиопрепарата, а затем проводят повторный индукционный курс БЦЖ-терапии с поддерживающим лечением или осуществляют РЦЭ, при высокой степени риска – РЦЭ. При рецидиве высокой степени злокачественности у больных группы высокого риска следует отдать предпочтение ЦЭ [26].

На сегодняшний день не существует надежных прогностических факторов, которые могли бы предсказать эффективность БЦЖ-терапии, поэтому при выборе метода лечения следует руководствоваться клиническими и морфологическими параметрами, отражающими вероятность возникновения рецидива и прогрессии. В частности, многие авторы придают большое значение наличию лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) в кусочках опухоли и считают это неблагоприятным прогностическим фактором прогрессирования заболевания [14,

27]. Так, по данным С.Т. Lee и соавт. [27], у больных МНИРМП cT1 в 30% случаев обнаружена ЛВИ. Больные с ЛВИ имеют риск занижения стадирования в 81%, а пациенты без ЛВИ – в 36% наблюдений ($p < 0,001$).

Неблагоприятным прогностическим фактором прогрессирования является также наличие CIS [28, 29]. S. Masood и соавт. [29] сообщили, что у больных МНИРМП T1 высокой степени злокачественности присутствие CIS приводит к повышению стадии после осуществления ЦЭ в 55% случаев по сравнению с 6% у больных без CIS. При наличии у пациента нескольких неблагоприятных прогностических факторов (опухоль диаметром > 3 см, мультифокальное поражение, сопутствующая CIS, вовлечение предстательной железы) рекомендуется также отдать предпочтение РЦЭ [28, 30].

Какое же консервативное лечение может быть предложено больному с рецидивом РМП, возникшим после проведения БЦЖ-терапии? Как уже было указано, возможно проведение повторной иммунотерапии вакциной БЦЖ в сочетании с интерфероном (ИФН) α -2b. М.А. O'Donnell и соавт. [31] применяли БЦЖ (27 мг) в сочетании с ИФН α -2b (50 млн ЕД.) у 40 больных МНИРМП, не ответивших на 1 ($n=19$) или ≥ 2 ($n=21$) курсов БЦЖ-терапии. Инстилляцию проводили в течение 6 нед еженедельно. Некоторым пациентам был проведен повторный курс. Применяли поддерживающую терапию. В результате 63 и 53% больных остаются без опухоли на протяжении 12 и 24 мес соответственно.

J.L. Maumi и соавт. [32] использовали комбинацию БЦЖ и ИФН у 125 пациентов с CIS, получавших ранее БЦЖ-терапию. Полная регрессия опухоли через 3 и 6 мес наблюдалась в 76 и 66% случаев соответственно. Однако 24-месячная безрецидивная выживаемость составила 57% для больных с неудачным проведением 1 курса БЦЖ и только 23% – для пациентов с неудачей 2 курсов. Отсутствие опухоли в течение 24 мес наблюдалось у 23% пациентов с персистирующей во время лечения CIS, у 42% больных с рецидивами, развившимися в течение 1 года, и у 59% – с рецидивами, возникшими позднее чем через 1 год. Авторами установлены факторы, ассоциированные с плохим прогнозом: ≥ 2 неудач БЦЖ-терапии, ранний рецидив или персистенция опухоли.

Применение митомицина у больных с неудачами 1 курса БЦЖ-терапии сопровождалось ограниченной эффективностью. Из 21 пациента, получавшего митомицин после проведения ему внутрипузырной иммунотерапии, только у 4 (19%) не возникло опухолей через 3 года [33]. Лучшие результаты достигнуты при использовании внутрипузырной ХТ митомицином в сочетании с гипертермией [34, 35].

Так, O. Natif и соавт. [34] выполнили полную ТУР 111 пациентам с рецидивным папиллярным МНИРМП, развившимся у них после применения БЦЖ. Адьювантное лечение состояло из 6 еженедельных термо-ХТ (индукционный курс) и последующих 6 поддерживающих

курсов с 4–6-недельными интервалами. Каждое лечение включало два 30-минутных цикла с инстилляциями митомицина в дозе 20 мг и гипертермией стенки МП до $42 \pm 2^\circ\text{C}$. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи выполняли после индукционного курса и затем через каждые 3 мес. Безрецидивная выживаемость составила 85 и 56% через 1 и 2 года соответственно. Без проведения поддерживающего лечения эффективность терапии снижалась: доля рецидивов, развившихся в течение 2 лет, была равна 61% по сравнению с 39% у пациентов, получавших поддерживающую терапию. Прогрессия отмечена в 3% наблюдений.

Проводится изучение и других препаратов, ранее не применявшихся для внутрипузырной ХТ. В ряде исследований продемонстрирована эффективность использования гемцитабина у больных с рецидивами МНИРМП, возникшими после БЦЖ-терапии [36–39]. Так, P. Gontero и соавт. [37] применили внутрипузырные инстилляции гемцитабина (40 мг/мл) у 39 больных, 16 из которых ранее получали БЦЖ. Полная регрессия маркерной опухоли наблюдалась у 22 (56%) из 39 больных. N.K. Mohanty и соавт. [39] использовали внутрипузырно гемцитабин у 35 больных МНИРМП с неудачами БЦЖ-терапии. Проводили 6 еженедельных инстилляций гемцитабина в дозе 2000 мг в 50 мл физиологического раствора. Средняя продолжительность наблюдения составила 18 мес. У 21 (60%) пациента рецидива не возникло, у 11 (31,4%) выявлен поверхностный рецидив, у 3 (8,75%) – прогрессия. Среднее время до развития рецидива составило 16 мес. Отмечены хорошая переносимость и высокая эффективность гемцитабина. И.В. Серегин и соавт. [36] применяли гемцитабин у 14 больных с рецидивами, возникшими после проведения двух индукционных курсов БЦЖ-терапии. Опухоли соответствовали гT1G2 в 10, гT1G3 – в 4 случаях. Безрецидивное течение зафиксировано у 10 (71,5%) пациентов со средней продолжительностью безрецидивного периода 11,3 мес.

L.M. Barlow и соавт. [40] использовали доцетаксел при терапии 13 больных БЦЖ-рефрактерным МНИРМП Та, Т1 или CIS. Индукционный курс состоял из 6 еженедельных инстилляций доцетаксела в дозе 75 мг, затем пациенты, достигшие полной регрессии, получали поддерживающую ежемесячную внутрипузырную ХТ. Среднее время наблюдения составило 13 мес. При первом контрольном обследовании, проведенном через 12 нед после выполнения ТУР, у 10 из 13 больных наблюдалась полная регрессия. У 6 из 10 пациентов с полной регрессией развития опухоли не было в течение всего срока наблюдения. Каждый из больных, достигших полной регрессии, получил ≥ 3 поддерживающих инстилляций. Одному из 7 пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, была выполнена ЦЭ и 6 – ТУР.

Наряду с внутрипузырной ХТ, у больных с рецидивами, развившимися после проведения БЦЖ-терапии,

применяют и другие методы консервативного лечения. R. Waidelich и соавт. [41] проводили фотодинамическую терапию с 5-аминолевулиновой кислотой 24 пациентам с часто рецидивирующими, рефрактерными к БЦЖ-терапии опухолями. Средний срок наблюдения составил 36 мес. Достижение полной ремиссии через 3 мес после начала лечения зарегистрировано у 19 (79%) из 24 пациентов. Лечение было эффективным как при CIS, так и при папиллярных опухолях.

J.Y. Wo и соавт. [42] провели лечение 18 специально отобраным больным с маленькими инвазивными рецидивами, не выходящими за пределы стенки МП. Лечение заключалось в выполнении визуально радикальной ТУР с последующим проведением химиолучевой терапии. Первую оценку эффекта осуществляли после достижения суммарной очаговой дозы 40 Гр. При полной регрессии опухоли проведение лучевой терапии было продолжено до достижения 64–65 Гр, в случае если полной регрессии не наблюдалось, выполняли ЦЭ. При среднем времени наблюдения 7 лет только 1 больной имел персистирующую опухоль и был подвергнут ЦЭ. Из оставшихся 17 пациентов 10 (59%) наблюдаются без рецидива заболевания. Семилетняя опухолеспецифическая и общая выживаемость составили 70 и 58% соответственно. К 7 годам 54% больных живы, у всех них МП интактен, инвазивных рецидивов нет.

Таким образом, пациенты, у которых проведение БЦЖ-терапии сопровождалось неудачами, представляют разнородную группу больных, поэтому лечение их должно быть индивидуальным. Следует различать рефрактерность опухоли к проводимой терапии и резистентность и рецидивы заболевания. Необходимо принимать во внимание сроки возникновения рецидива и злокачественный потенциал рецидивной опухоли, в частности присутствие нескольких факторов риска прогрессирования. Безусловно, выполнение ЦЭ дает лучшие результаты у больных с неудачами БЦЖ-терапии, но нельзя не учитывать травматичность самой операции и недостатки применяемых методов деривации мочи. Несмотря на разноречивые данные литературы, создается впечатление, что фактор времени имеет значение: чем дольше существует опухоль, тем больше вероятность прогрессирования и хуже результаты лечения.

Методы консервативной терапии, которые используют главным образом у больных, имеющих противопоказания к ЦЭ, пока еще не подходят для широкого применения. Результаты их использования изучены у небольших групп пациентов при незначительных сроках наблюдения, и применять их следует лишь в рамках исследовательских программ. Следует также иметь в виду тот факт, что больные, выбирающие консервативное лечение, подвергаются постоянному риску развития рецидива заболевания и должны наблюдаться в течение всей жизни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer. EAU, 2009. P. 7–17.
2. Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., 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):466–77.
3. Kurth K., Tunn U., Ay R. et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158(2): 378–84.
4. Lamm D.L. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1992;3(1):39–47.
5. Pawinski A., Bouffloux C., Sylvester R. et al. Meta-analysis of EORTC/MRC random mixed clinical trials for prophylactic treatment of Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 1996;155:492.
6. Tolley D.A., Parmar M.K.B., Grigor K.M., Lallemand G. and the Medical research council superficial bladder cancer working party. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996;155(4):1233–8.
7. Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682–7.
8. Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patient with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–70.
9. Persad R., Lamm D., Brausi M. et al. Current approaches to the management of non-muscle invasive bladder cancer: comparison of current guidelines and recommendations. *Eur Urol Suppl* 2008;7(10):637–50.
10. Van der Meijden A.P., Sylvester R.J., Oosterlinck W. et al and EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44:429–34.
11. Brake M., Loertzer H., Horsch R. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology* 2000;55:673–8.
12. Catalona W.J., Hudson M.A., Gillen D.P. et al. Risks and benefits of repeated courses of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987;137:220–4.
13. Pansadoro V., De Paula F. Intravesical bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1987;138:299–301.
14. Bianco F.J., Justa D., Grignon D.J. et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* 2004;22:290–4.
15. Lerner S.P., Tangen C.M., Sucharew H. et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27:155–9.
16. Lockyer C.R.W., Sedgwick J.E.C., Gillat D.A. Beware the BCG failures: a review of one institution's results. *Eur Urol* 2002;42:542–6.
17. Schrier B.P.H., Hollander M.P., van Rhijn B.W.G. et al. Prognosis of muscle invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours: possible implications for therapy. *Eur Urol* 2004;45:292–6.
18. Skinner E.C. The best treatment for high-grade T1 bladder cancer is cystectomy. *Urol Oncol* 2007;25:523–5.
19. Gattegno B. T1G3 bladder cancer: conservative management or cystectomy? *Eur Urol* 2004;45:399–400.
20. Herr H.W., Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706–8.
21. 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.
22. Simon M.A., Nieder A.M., Manoharan M. et al. Radical cystectomy after BCG: are we waiting too long? *J Urol* 2005;173(4). AUA Annual Meeting, Program Abstracts. San Antonio: AUA, 2005.
23. Nieder A.M., Simon M.A., Kim S.S. et al. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guérin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urology* 2006;67:737–41.
24. Herr H.W. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80(5):162–5.
25. Witjes A. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol* 2009;27:322–4.
26. Lamm D., Colombel M., Persad R. et al. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(10):651–66.
27. Lee C.T., Montie J.E., Zhang YX. et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in cT1 bladder cancer. *J Urol* 2005;173(4). AUA Annual Meeting, Program Abstracts. San Antonio: AUA, 2005. Abstr 911.
28. Denzinger S., Fritsche H.-M., Otto W. et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;52(1):146–52.
29. Masood S., Sriprasad S., Palmer J.H. et al. T1G3 bladder cancer – indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2004;36:41–4.
30. Malavaud B. T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol* 2004;45:406–10.
31. O'Donnell M.A., Krohn J., DeWolf W.C. Salvage intravesical therapy with interferon α -2b plus low dose Bacillus Calmette-Guérin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom Bacillus Calmette-Guérin alone previously failed. *J Urol* 2001;166(4):1300–5.
32. Maymi J.L., O'Donnell M.A. Factors affecting response to BCG plus interferon in patients with urothelial carcinoma in situ. *J Urol* 2005;173(4). AUA Annual Meeting, Program Abstracts. San Antonio: AUA, 2005. Abstr 918.
33. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5-year follow up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999;161(4): 1124–7.
34. Natif O., Witjes J.A., Hendricksen K. et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after Bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2009;182(4): 1313–7.
35. 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(1):65–72.
36. Серегин И.В., Самойленко В.М., Фигурин К.М. Внутрипузырное применение гемцитабина у больных поверхностным раком мочевого пузыря, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. *Онкоурология* 2005;(2):32–3.
37. Gontero P., Casetta G., Maso G. et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004;46(3):339–43.
38. Laufer M., Ramalingam S., Schoenberg M.P. et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2003;21(4):697–703.
39. Mohanty N.K., Nayak R.L., Vasudeva P., Arora R.P. Intravesical gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder – our experience. *Urol Oncol* 2008;26(6):616–9.
40. Barlow L.M., McKiernan J., Sawczuk I., Benson M. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacillus Calmette-Guérin therapy. *Br J Urol* 2009;104(8):1098–102.
41. Waidelich R., Stepp H., Baumgartner R. et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol* 2001;165(6):1904–7.
42. Wo J.Y., Shipley W.U., Dahl D.M. et al. The results of concurrent chemo-radiotherapy for recurrence after treatment with bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer: is immediate cystectomy always necessary? *Br J Urol* 2009;104(2):179–83.