

Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника

А.И. Новиков¹, Р.В. Леоненков¹, Д.Б. Темкин², М.В. Боровик², Е.С. Шпилея³, Н.В. Алферова³

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68а;

²ГБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»; Россия, 183032 Мурманск, ул. Академика Павлова, 6;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Андрей Иванович Новиков novikov_urol@mail.ru

Уротелиальный рак в 90–95 % случаев первично поражает мочевой пузырь и только у 5–49 % пациентов находится вблизи устья мочеточника или полностью закрывает его. Метахронный уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей возникает, как правило, через 3 и более года после трансуретральной резекции первичной опухоли мочевого пузыря или радикальной цистэктомии, а его частота при вовлечении устья мочеточника колеблется от 0 до 20 %, по некоторым данным достигая 51 %. В настоящее время нет четких рекомендаций и лечебно-диагностического алгоритма по ведению этой категории больных. В статье приведены эпидемиологические данные, рассмотрены возможные причины и факторы риска развития рецидивов уротелиального рака верхних мочевыводящих путей, описаны показания к органосохраняющему лечению, особенности хирургической техники при трансуретральной резекции опухоли устья мочеточника, возникающие осложнения и методы их профилактики.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей, устье мочеточника, трансуретральная резекция, пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Для цитирования: Новиков А.И., Леоненков Р.В., Темкин Д.Б. и др. Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника. Онкоурология 2021;17(2):104–111. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111.

Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter

A.I. Novikov¹, R.V. Leonenkov¹, D.B. Temkin², M.V. Borovik², E.S. Shpilena³, N.V. Alferova³

¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncological); 68a Leningradskaya St., Pesochny Sett., Saint-Petersburg 197758, Russia;

²P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital; 6 Akademika Pavlova St., Murmansk 183032, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Contacts: Andrey Ivanovich Novikov novikov_urol@mail.ru

In 90–95 % of cases, urothelial cancer primarily affects the bladder and in about 5–49 % of patients it can be located near or completely close the orifice of the ureter. Metachronous urothelial cancer of the upper urinary tract occurs, as a rule, 3 or more years after transurethral resection of the primary bladder tumor or radical cystectomy, and its frequency with involvement of the ureteral orifice ranges from 0 to 20 %, reaching 51 %. Currently, there are no clear recommendations and diagnostic and treatment algorithm for the management of this category of patients. This review examines the frequency, possible causes and risk factors for recurrence of upper urinary tract tumors, indications for organ-preserving treatment, features of surgical technique for transurethral resection of ureteral orifice tumors, emerging complications and methods of their prevention.

Key words: bladder cancer, urothelial cancer of the upper urinary tract, ureteral orifice, transurethral resection, vesico-ureteral reflux

For citation: Novikov A.I., Leonenkov R.V., Temkin D.B. et al. Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):104–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111.

Введение

Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности [1] и в 90–95 % случаев изначально локализуется в мочевом пузыре [2]. Заболеваемость уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей (УРВМП) составляет 0,7 % в группе низкого и 24 % в группе высокого риска [3], ее пик приходится на возраст от 70 до 90 лет. У мужчин УРВМП встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [4]. Около 60 % переходноклеточных опухолей верхних мочевыводящих путей (ВМП) являются инвазивными на момент диагностики по сравнению с 15–25 % случаев при раке мочевого пузыря (РМП) [5], а у 7 % пациентов выявляются метастазы [6, 7]. Сопутствующую карциному *in situ* в ВМП обнаруживают в 11–36 % случаев [6], причем у 17 % пациентов с УРВМП может быть обнаружен синхронный РМП [2] и, напротив, только у 1,8–4,0 % пациентов с поверхностным РМП (pTa/T1) наблюдается синхронный УРВМП [8, 9]. Местный рецидив РМП возникает в 50–95 % случаев при опухолях мочевого пузыря [10] и у 22,0–48,4 % больных УРВМП [11]. По другим данным, он выявляется примерно в 50 % независимо от первичной локализации (мочевой пузырь или ВМП) [2, 12].

В начале 30-х годов V. Counseller и W. Walters из клиники Mayo при обследовании 165 пациентов с РМП в 17 (10,3 %) случаях обнаружили распространение опухоли на основание мочевого пузыря и устья мочеточников [13, 14]. M. Altok и соавт. провели ретроспективный анализ данных 1359 больных РМП, получивших лечение в период с 1992 по 2012 г., и сообщили о наличии уротелиальной карциномы в области устья мочеточника в 138 (10,2 %) случаях [15]. E.C. Chou и соавт. при обследовании 572 пациентов с поверхностным РМП, которые находились под наблюдением в течение 5–8 лет или до самой смерти, только у 31 (5,4 %) обнаружили вовлечение в опухолевый процесс устья мочеточника [16]. По данным других авторов, первичная опухоль может располагаться вблизи устья мочеточника или полностью закрывать его у 5–35 % пациентов [16–19], а по некоторым данным, эта цифра достигает 49–51 % [8, 20].

Рецидивы рака верхних мочевыводящих путей после трансуретральной резекции

L.H. Stewart и соавт. предположили, что из-за постоянного воздействия мочи и присутствия в ней канцерогенов происходят мутации в клетках уротелия устья мочеточника и запускается канцерогенез [21]. Кроме того, авторы обнаружили вокруг устья более низкую активность фермента тимидинкиназы, от которого зависят синтез и репарация ДНК, что может способствовать большей восприимчивости уротелия к воздействию канцерогенов в этой области.

Для РМП характерна высокая кумулятивная частота мультифокальных рецидивов, рассеянных по всему

мочеполовому тракту [22]. Метахронный УРВМП возникает, как правило, через 3 и более года после первичного РМП, и его частота после радикальной цистэктомии колеблется от 1,3 до 10,0 % [22–26]. Частота рецидивов УРВМП после трансуретральной резекции (ТУР) редко превышает 5 % [17, 27], но в некоторых исследованиях доходит до 13 % [28] и даже 25 % [29].

Возникновение УРВМП может коррелировать с мультифокальностью, глубиной инвазии, степенью дифференцировки и локализацией первичного РМП. H.W. Негг и W.F. Whitmore у 19 (28,8 %) из 66 пациентов с мультифокальной карциномой *in situ* обнаружили опухолевое поражение дистального отдела мочеточника через 13–30 мес (в среднем через 15 мес) после внутривезикулярной БЦЖ-терапии [30]. Метаанализ, проведенный еще в 1989 г., показал, что у пациентов с поверхностным РМП риск УРВМП в 2 раза выше, чем у больных мышечно-инвазивным РМП [31]. C.B. Schwartz и соавт. выявили УРВМП у 3,1 % из 638 пациентов с поверхностным РМП и у 13 % пациентов с карциномой *in situ* [32]. S.S. Chen и соавт. сообщили о наличии УРВМП у 10 (3,6 %) из 258 пациентов, перенесших ТУР по поводу РМП стадии Ta/T1 (медиана наблюдения 6,2 года) [33]. E.C. Chou и соавт. при обследовании 541 пациента с первичным поверхностным РМП без вовлечения устья мочеточника обнаружили УРВМП у 18 (3,3 %) (средняя длительность наблюдения 6,7 года) [16]. Наиболее часто рецидив УРВМП возникает при локализации РМП рядом с устьем мочеточника. В описаниях серий наблюдений частота рецидива УРВМП после ТУР опухоли с вовлечением устья мочеточника колебалась от 0 до 20 % [17], а в исследовании J. Palou и соавт. она достигла 42,1 % (при наблюдении в течение 57 мес рецидив развился у 8 из 19 пациентов) [19].

E.C. Chou и соавт. выполнили ТУР опухоли устья 31 пациенту с поверхностным РМП и при наблюдении в течение 5–8 лет или до самой смерти выявили рецидив в мочевом пузыре в 3 (18,8 %) случаях при стадии pTa и в 7 (46,7 %) при стадии pT1. Только у 3 (10 %) пациентов образовалась стриктура устья мочеточника, а все рецидивные опухоли располагались далеко от него. УРВМП развился через 33–67 мес (в среднем через 33,5 мес) у 4 (12,9 %) пациентов с рецидивирующим РМП, которым не проводилось стентирование. У всех при патоморфологическом исследовании была выявлена стадия pT1 и всем выполнена нефроуретерэктомия. На основании анализа собственного опыта авторы сделали вывод, что риск развития УРВМП повышен у пациентов с первичным поверхностным РМП с вовлечением устья мочеточника, особенно при стадии pT1, высокой степени злокачественности (high grade) и наличии рецидивов в анамнезе, поэтому таким пациентам показано длительное динамическое наблюдение [33].

В уникальном исследовании, в котором проанализированы данные 17 популяционных онкологических

регистров США (самая большая когорта пациентов, контролируемая на предмет рецидива УРВМП, примерно 26 % населения) за 1988–2003 гг. [34], из 99 388 пациентов с первичным РМП при отсутствии рецидива в первые 4 мес УРВМП впоследствии (в среднем через 33 мес) был обнаружен у 833 (0,8 %), причем чаще выявлялся при поверхностном РМП (99,7 % против 49 %, $p < 0,001$). Вероятность поражения ВМП достигала 76 % при расположении первичной опухоли вблизи устья мочеточника ($p < 0,001$), в тригональной зоне ($p < 0,001$) и в шейке мочевого пузыря ($p < 0,008$). При многомерном анализе высокая степень злокачественности (high grade) (относительный риск (ОР) 2,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,71–2,74) и глубина инвазии опухоли рТa/Т1 (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,97–1,39) были предикторами рецидива УРВМП. Частота рецидивов была в 2 раза выше при опухолях высокой степени злокачественности (high grade) и на 30 % выше при раке *in situ*. В то же время риск возникновения УРВМП оказался на 50 % ниже при мышечно-инвазивном РМП, чем при поверхностном (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,35–0,70), что авторы связывают с более короткой продолжительностью жизни и конкурирующим риском смерти в этом случае. Примерно 71 % рецидивов развились через 5 лет, 6 % – через 10 лет [35]. Низкая стадия первичного РМП, наоборот, коррелировала с большей продолжительностью жизни и, следовательно, повышенным кумулятивным риском УРВМП [35]. В другом исследовании УРВМП был обнаружен у 11 (11,1 %) из 99 пациентов после радикальной цистэктомии по поводу поверхностного РМП, наиболее часто он был диагностирован при РМП высокой степени злокачественности (high grade) (84 %), мультифокальном росте (80 %), карциноме *in situ* (65 %), распространении на простатический отдел уретры (52 %) или на дистальный отдел мочеточника (57 %) [36].

Частота пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) после ТУР устья, по данным различных авторов, колеблется в диапазоне от 11 до 77 % [16, 19]. Возможно, ПМР, возникающий вследствие нарушения нормальной анатомии устья мочеточника, является причиной имплантационных рецидивов УРВМП. J.A. De Torres Mateos и соавт. выполнили микционную цистографию 288 пациентам через 30 дней после ТУР опухоли мочевого пузыря и выявили ПМР в 26 % случаев, причем у пациентов, у которых опухоль располагалась вблизи устья мочеточника, ПМР возник в 77 % случаев, а при других локализациях отсутствовал. Авторы также обратили внимание на статистически значимую связь между риском развития УРВМП и наличием ПМР, который был в 21,8 раза выше (19,7 % против 0,9 %) [37]. J. Oldbring и соавт. при обследовании 657 пациентов с первичным РМП обнаружили ПМР с последующим развитием УРВМП у 11 (1,7 %), причем у 6 (54,5 %) первичная или рецидивирующая опухоль мочевого пузыря

вовлекала ипсилатеральное устье мочеточника [38]. A.D. Amar и S. Das сообщили, что у пациентов с РМП риск развития УРВМП при наличии ПМР примерно в 15 раз выше, чем у тех, у кого нет ПМР [39]. В исследовании J. Palou и соавт. частота рецидива УРВМП также коррелировала с высокой частотой ПМР, достигая при его наличии 77 % (при его отсутствии – 42,1 %) [19]. Однако результаты других исследований противоречат этим данным [17]. E. Mukamel и соавт. на протяжении 18 лет наблюдали за 27 пациентами с поверхностным рецидивирующим РМП низкой степени злокачественности (low grade) и одно- или двусторонним ПМР, и ни у одного из них не развился УРВМП [40].

G. Jancke и соавт. в течение 60 мес провели исследование с участием 768 пациентов с РМП рТa–Т1, в том числе 373 (49 %) с локализацией опухоли в области устья, и пришли к выводу, что рост первичной опухоли, прилегающей к устью мочеточника, был связан с рецидивом (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,07–1,54), но не с прогрессированием (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,65–1,67). Опухоль, расположенная вокруг устья, была связана с рецидивом у 248 (66 %) пациентов, а с прогрессированием – только у 33 (9 %). При другой локализации опухоли у 395 пациентов частота рецидивов и прогрессирования практически не отличалась и составила 230 (58 %) и 37 (9 %) случаев соответственно. Одновременно УРВМП был обнаружен у 28 (4 %) пациентов, из которых у 19 (5 %) он находился в устье мочеточника, у 9 (2 %) – в другой части ВМП. Дополнительными факторами, повышающими частоту рецидивов РМП, оказались размер опухоли >15 мм, стадия рТ1, мультифокальность, высокая степень злокачественности, неинформативность результатов цитологического исследования мочи и проведение хирургической операции резидентами. Локализация первичного РМП стадии рТa–Т1 в области устья мочеточника рассматривается как предиктор рецидива заболевания, но не прогрессирования [8].

S. Annap и соавт. обследовали 93 больных РМП с вовлечением устья мочеточника, находившихся под наблюдением в течение 4–38 мес. Преобладали неинвазивные уротелиальные опухоли, которые выявлены у 51 (55 %) пациента. Радикальное оперативное лечение в объеме радикальной цистэктомии ($n = 31$) и нефроуретерэктомии с резекцией устья мочеточника ($n = 7$) выполнено 38 (41 %) пациентам, остальным 55 (59 %) произведена ТУР. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 23 (25 %) пациента с одиночной опухолью, расположенной только в области устья мочеточника, а во 2-ю – 70 (75 %) пациентов с мультифокальным поражением. Авторы сделали заключение, что при карциноме устья мочеточника часто наблюдается мультифокальный рост (до 75 %), одиночная опухоль устья менее инвазивна по сравнению с множественными очагами [41].

Мультифокальность опухоли увеличивает риск рецидива в 3 раза, а наличие положительного края резекции мочеточника – в 7 раз [42]. М. Altok и соавт. в ходе логистического регрессионного анализа ретроспективных данных 138 больных с уротелиальной карциномой, развившейся в области устья мочеточника после ТУР без стентирования, установили, что стадия и распространение опухоли на устье в 14,4 раза чаще взаимосвязаны с синхронным (10,1 % против 0,7 %, $p = 0,0001$) и в 5,7 раза с метасинхронным (5,3 % против 0,9 %, $p = 0,0001$) УРВМП, мультифокальным ростом и развитием обструктивного гидронефроза (33,3 % против 13,9 %, $p < 0,05$). Но общая ($p = 0,963$) и онкоспецифическая выживаемость ($p = 0,629$) оказалась независимой от расположения опухоли (в устье мочеточника или вне его) [15]. Функциональные результаты были изучены у 132 пациентов с вовлечением устья мочеточника. После резекции устья у 27 больных с гидронефрозом он исчез у 10. Из 87 (66,4 %) пациентов, у которых до операции уродинамика ВМП была не нарушена, после ТУР устья гидронефроз возник у 17 (19,5 %), причем у 8 (47 %) – в результате ПМР, а у 1 (6 %) – из-за стриктуры мочеточника [15].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, к факторам риска возникновения УРВМП при первичном РМП относятся глубина инвазии опухоли T1a/T1, высокая степень злокачественности (high grade), наличие карциномы *in situ*, мультифокальность, положительный хирургический край резекции мочеточника, рецидивирующий РМП, опухолевое поражение дистального отдела мочеточника или предстательной железы, ПМР и, вероятно, вовлечение в опухолевый процесс устья мочеточника.

Выбор хирургического лечения

При выборе хирургического лечения УРВМП (органосохраняющего или нефроретерэктомии) рекомендуется стратифицировать опухоли на группы низкого и высокого риска на основании клинической оценки стадии УРВМП [43]. При наличии всех факторов низкого риска УРВМП (одностороннее поражение, размер опухоли < 2 см, низкая степень злокачественности (low grade), установленная при цитологическом исследовании мочи и биоптатов, полученных при уретероскопии, отсутствие инвазии по данным КТ) следует отдавать предпочтение эндоскопическим методам лечения независимо от состояния контралатеральной почки, так как это позволит сохранить функцию пораженной почки, снизить риск осложнений, связанных с нефроретерэктомией, без ухудшения выживаемости и онкологических результатов [43]. Однако эндоскопическое лечение не следует применять при высокой степени злокачественности (high grade), за исключением пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, поскольку онкологические исходы

уступают таковым при лапароскопической нефроретерэктомии [44]. Тем не менее D. Fang и соавт. считают, что в исключительных случаях сегментарная резекция возможна и при высокой степени злокачественности (high grade) [45].

Важное прогностическое значение имеет степень инвазии: 5-летняя онкоспецифическая выживаемость у пациентов с УРВМП стадии pT2/pT3 составляет < 50 %, а при pT4 она не достигает и 10 % [46]. При опухолях высокой степени злокачественности органосохраняющее лечение показано при почечной недостаточности или единственной функционирующей почке. Полная резекция дистального отдела мочеточника с наложением уретероцистоанастомоза приемлема при опухолях мочеточника низкого риска, если они не могут быть полностью удалены эндоскопически, и при опухолях высокого риска, когда такое лечение необходимо для сохранения функции почки [46, 47]. Применение только ТУР возможно при наличии РМП, ограниченного поверхностным мышечным слоем, и отсутствии остаточной или рецидивной (инвазивной) опухоли по данным диагностической биопсии или повторной ТУР. Наличие или отсутствие рецидива считается ключевым моментом при принятии решения о целесообразности радикальной цистэктомии [48]. В систематическом обзоре Европейской ассоциации урологов 2016 г. сообщается о 7 исследованиях, в которых сравнивались результаты сегментарной резекции мочеточника и радикальной нефроретерэктомии. Статистически значимых различий в уровне выживаемости выявлено не было [43], поэтому возможность применения органосохраняющего подхода может быть рассмотрена при немышечно-инвазивном УРВМП, поскольку функция почек может быть сохранена без ущерба для онкологических результатов [45]. При неинвазивном раке с низким риском в отдельных случаях показана щадящая хирургия, аналогичная ТУР опухоли мочевого пузыря [45].

Хирургическая техника и целесообразность стентирования при трансуретральной резекции устья мочеточника

Впервые о резекции устья мочеточника с использованием диатермии у 17 пациентов сообщил Н.С. Витрус еще в 1929 г. [49]. Этот подход использовался в клинике Мауо с 1925 г. для лечения опухолей мочевого пузыря [14]. В начале XX в. опухоли, располагающиеся около устья мочеточника, считались нерезектабельными, поэтому V.S. Counseller и W.F. Braasch 14 из 17 больных выполнили только электрокоагуляцию, а у 3 пациентов большая часть опухоли была удалена путем прижигания (каутеризации) с электрокоагуляцией ее основания. У всех пациентов устье было полностью или частично закрыто опухолью, поэтому электрокоагуляция выполнялась без его визуализации, в 2 случаях была вскрыта

интрамуральная часть мочеточника. Ни у одного пациента не наблюдалось стеноза в этом месте и восходящего пиелонефрита. У всех произошло полное заживление с образованием нежного шрама с отверстием мочеточника в глубине рубца. Авторы считают, что диатермия имеет существенное преимущество перед резекцией, так как практически не вызывает рубцовой деформации мочевого пузыря. Считается, что степень некроза, обусловленного диатермией, соответствует двукратному диаметру коагулирующего электрода, а злокачественные клетки разрушаются при глубине воздействия, эквивалентной трехкратному диаметру коагулирующего электрода. Тем не менее, по опыту клиники Мауо, отсутствие местных рецидивов и экстравезикального распространения опухоли после диатермии, особенно при новообразованиях высокой степени злокачественности, свидетельствует о том, что клетки опухоли легко разрушаются за пределами области некроза, что должно стать еще одним аргументом в пользу ранней и тщательной электрокоагуляции опухолей, которые не могут быть безопасно резецированы [14]. На момент написания статьи 15 (88 %) из 17 пациентов были живы более 5 лет и не имели никаких симптомов со стороны нижних мочевых путей. Позже, в 1969 г., R. W. M. Rees выполнил 20 пациентам ТУР устья и при последующем наблюдении у 12 (70,6 %) из 17 был выявлен ПМР и ни одного случая стеноза [50].

Существует 3 различных метода иссечения интрамурального отдела мочеточника — экстравезикальный, трансвезикальный и эндоскопический. Продемонстрировано, что они не различаются с точки зрения онкоспецифической или общей выживаемости, однако эндоскопическая техника ассоциирована с более высокой частотой местных рецидивов опухолей мочевого пузыря. В настоящее время большинство урологов предпочитают выполнять глубокую резекцию опухоли вместе с устьем мочеточника, хотя она может негативно отразиться на онкологических и функциональных результатах [17], например привести к ПМР и связанным с ним осложнениям, в том числе к образованию рубцов с последующим стенозом и обструкцией ВМП, а также имплантации опухолевых клеток и рецидиву УРВМП [15–19]. В исследовании J. Palou и соавт. только у 3 (16 %) пациентов была выявлена стриктура мочеточника [19]. R. Mano и соавт. обследовали 79 пациентов, которым выполнено 84 процедуры ТУР опухоли вместе с устьем мочеточника (у 5 пациентов были поражены оба устья) [17]. При медиане наблюдения 15 (7–26) мес гидронефроз возник у 11 (14 %) пациентов и самопроизвольно исчез у 3 (4 %). Явная стриктура, требующая эндоскопического вмешательства, диагностирована у 3 (4 %) пациентов, и только у 1 (1,3 %) больного выявлен УРВМП. Предполагаемая частота рецидивов в мочевом пузыре составила 28 % в течение 1 года и 54 % через 2 года наблюдения, а темпы прогрессирования — 4 и 12 %

соответственно. Авторы считают ТУР устья безопасной процедурой, которая редко приводит к стриктуре даже при мышечно-инвазивном РМП и сопровождается низким риском появления УРВМП, а большинство случаев гидроуретеронефроза носит транзиторный характер.

По данным научной литературы, частота образования структур в дистальном отделе мочеточника после ТУР устья не превышает 16 % (диапазон 0–16 %) [14–19, 50]. Для предотвращения развития рубцового процесса и возникновения стриктур R. Mano и соавт. рекомендуют выполнять простую резекцию с минимальной селективной коагуляцией видимых кровотокающих сосудов [17]. При трансплантации почки, наложении уретероцисто- и уретероилеоанастомоза после радикальной цистэктомии с этой целью давно применяют спатуляцию мочеточника. M. Sreta и соавт. предложили эндоскопический вариант спатуляции и ретроспективно сравнили хирургические и функциональные результаты ТУР устья опухоли мочеточника у 227 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 104$) выполнялась обычная монополярная ТУР, а во 2-й ($n = 123$) — ТУР с последующей эндоскопической спатуляцией интрамурального отдела электроножом Коллинза на 12 часах после введения мочеточникового катетера [51]. У 2 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы возникло интраоперационное кровотечение из-за экстраперитонеальной перфорации мочевого пузыря вследствие раздражения запирающего нерва и сокращения *musculus abductor*. При последующем наблюдении (медиана 63,2 мес, диапазон 6–93 мес) частота возникновения стеноза устья была статистически значимо ниже у пациентов 2-й группы, чем у пациентов 1-й группы: соответственно 1 (0,8 %) и 8 (7,6 %), $p = 0,01$, что было подтверждено эндоскопически и рентгенологически. Относительный риск возникновения обструкции в результате образования стриктур в интрамуральном отделе оказался на 89,5 % ниже во 2-й группе (ОР 0,0984; 95 % ДИ 0,012–0,77; $p = 0,030$). У всех пациентов проходимость мочеточника была восстановлена эндоскопическими методами. Авторы считают, что спатуляция интрамурального отдела мочеточника при ТУР устья является безопасной процедурой, которая снижает частоту транзиторного гидронефроза, предотвращает образование стриктур и не повышает риск возникновения ПМР. М.Е. Новиков и соавт. описали случай успешного удаления у пациентки 65 лет папиллярной опухоли размером 1,5 × 2,0 см на широком основании с вовлечением устья левого мочеточника. Опухоль была удалена en bloc тулиевым лазером с последующей уретеропиелоскопией и стентированием. По мнению авторов, лазерная диссекция не приводит к карбонизации и позволяет очень деликатно, без фрагментации опухоли (т. е. с предотвращением ятрогенной интраоперационной диссеминации процесса) удалить опухоль

до мышечного слоя в пределах визуально неизменной стенки мочевого пузыря. Через 3 мес при цистоскопии и уретерореноскопии наблюдалась полная эпителизация в зоне вмешательства без рецидива уротелиального рака [52].

Остается нерешенным вопрос о целесообразности временного стентирования мочеточника для профилактики стриктуры дистального отдела мочеточника, ПМР и рецидива УРВМП. Стентирование мало влияет на образование стриктур, которое обычно происходит через 3–4 нед после операции [17, 53]. Катетеризация мочеточника может вызвать ПМР, поэтому Е. С. Chou и соавт. рекомендуют проводить стентирование только при больших опухолях в области устья для предотвращения обструктивной уропатии. По их мнению, при отсутствии остаточной опухоли вероятность заброса опухолевых клеток в мочеточник крайне низка [16]. В исследовании R. Mano и соавт. частота обструкции ВМП также существенно не отличалась у пациентов, подвергавшихся и не подвергавшихся стентированию. Авторы склоняются к мнению, что его следует в большинстве случаев избегать и использовать только в исключительных ситуациях [17]. Предполагается, что высокий риск распространения и имплантации опухолевых клеток в ВМП после стентирования во время ТУР обусловлен 2 основными причинами: ПМР и механическим ретроградным забросом при установке стента [54]. В. Kiss и соавт. провели ретроспективный анализ результатов радикальной цистэктомии и сообщили о высоком риске метастазов УРВМП после стентирования, выполненного до операции, по сравнению с риском после нефростомии или без дренирования ВМП. Поэтому авторы рекомендовали нефростомию в качестве метода предоперационного дренирования [54].

При ретроспективном анализе результатов лечения 637 больных РМП, перенесших ТУР, УРВМП был выявлен у 28 (4,4 %), а метастазный рак — только в 8 (1,3 %) случаях (у 4 пациентов после стентирования и у 4 — без стентирования). Медиана срока развития УРВМП составила 28,2 мес. У 72,3 % пациентов первоначально был диагностирован поверхностный РМП (pTa/pT1/pTis) с сопутствующим раком *in situ* в 7,5 % случаев. Из 637 пациентов 515 (80,8 %) не проводилось дренирование ВМП. Остальным выполнено

ретроградное у 74 (11,6 %) или антеградное у 10 (1,6 %) стентирование, нефростомию (у 36 (5,7 %)) и одновременное ретроградное стентирование с нефростомией (у 2 (0,3 %)). С развитием УРВМП статистически значимо коррелировало наличие дренажа (50,0 % против 17,9 %, $p = 0,041$) и проведение стентирования (50,0 % против 11 %, $p < 0,01$), однако ни у одного пациента с нефростомическим дренажем не развился УРВМП. Выживаемость без рецидива УРВМП была статистически значимо ниже у пациентов со стентами, чем у всех остальных пациентов ($p = 0,001$). У пациентов со стентами и без них были сопоставимыми показатели общей выживаемости ($p = 0,73$), тогда как у пациентов с нефростомой общая выживаемость была статистически значимо ниже, чем у всех остальных пациентов ($p < 0,001$). По мнению авторов, при стентировании после ТУР имеется повышенный риск развития метастазов УРВМП [26, 54]. Таким образом, мнения о целесообразности интраоперационного стентирования мочеточника сразу после ТУР устья остаются противоречивыми, хотя большинство урологов склоняется к тому, что его следует использовать только в исключительных случаях.

Заключение

В 2018 г. в Стокгольме на основании обзора последних исследований, индексируемых в PubMed, Web of Science и Embase, был достигнут консенсус в отношении стратификации риска, долгосрочных результатов и последующего наблюдения за больными с УРВМП. Было решено, что органосохраняющий подход следует предлагать при УРВМП низкого риска, когда это возможно, в то время как нефроуретерэктомия должна быть методом выбора при неинвазивных опухолях высокого риска. Эндоскопическое лечение характеризуется высокой частотой местных и интравезикальных рецидивов, однако его влияние на онкоспецифическую и общую выживаемость остается неясным [55]. При уротелиальном РМП с вовлечением интрамурального отдела мочеточника хирургическая стратегия и рекомендации по послеоперационному наблюдению до сих пор не разработаны. Только накопление опыта и оценка отдаленных результатов эндоскопического лечения внесут ясность в этот вопрос.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
2. Rouprêt M., Babjuk M., Compérat E. et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2018;73(1):111–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
3. Kirkali Z., Tuzel E. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(2):155–69. DOI: 10.1016/S1040-8428(03)00079-9.
4. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011;29(4):481–6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7.
5. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer*

- 2009;115(6):1224–33.
DOI: 10.1002/cncr.24135.
6. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
 7. Browne B.M., Stensland K.D., Moynihan M.J., Canes D. An analysis of staging and treatment trends for upper tract urothelial carcinoma in the National Cancer Database. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(4):e743–50. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.01.015.
 8. Jancke G., Rosell J., Jahnsen S. Tumour location adjacent to the ureteric orifice in primary Ta/T1 bladder cancer is predictive of recurrence. *Scand J Urol* 2016;50(1):33–8. DOI: 10.3109/21681805.2015.1066849.
 9. Palou J., Rodríguez-Rubio F., Huguot J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174(3):859–61. DOI: 10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d.
 10. Леонов М.Г., Алексеев С.Н., Тхагапсо А.А. и др. Рецидивы рака мочевого пузыря и возможности цитологического метода их диагностики. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016;9–3:393–6. [Leonov M.G., Alexeev S.N., Tkhaapso A.A. et al. Urinary bladder cancer recurrence and its cytological diagnostics method potential. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* = International Journal of Applied and Fundamental Research 2016;9–3:393–6. (In Russ.)].
 11. Shigeta K., Kikuchi E., Hagiwara M., Ando T. et al. The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2017;198(6):1278–85. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.073.
 12. Takaoka E.I., Hinotsu S., Joraku A. et al. Pattern of intravesical recurrence after surgical treatment for urothelial cancer of the upper urinary tract: a single institutional retrospective long-term follow-up study. *In J Urol* 2010;17(7):623–8. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02539.x.
 13. Counseller V.S. The present status of treatment of carcinoma of the bladder. *Minn Med* 1934;17:105–10.
 14. Counseller V.S., Walters W. Malignant tumors of the bladder. A review of 165 cases in which the patients lived five years or more following various surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1933;56:448–49.
 15. Altok M., Sahin A.F., Gokce M.I. et al. Ureteral orifice involvement by urothelial carcinoma: long term oncologic and functional outcomes. *Int Braz J Urol* 2017;43(6):1052–9. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0218.
 16. Chou E.C., Lin A.T., Chen K. et al. Superficial transitional cell carcinoma of the ureteral orifice: Higher risk of developing subsequent upper urinary tract tumors. *Int J Urol* 2006;13(6):682–5. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01385.x.
 17. Mano R., Shoshany O., Baniel J. et al. Resection of ureteral orifice during transurethral resection of bladder tumor: Functional and oncologic implications. *J Urol* 2012;188(6):2129–33. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.006.
 18. See W.A. Distal ureteral regeneration after radical transurethral bladder tumor resection. *Urology* 2000;55(2):212–5. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00569-5.
 19. Palou J., Salvador J., Millán F. et al. Management of superficial transitional cell carcinoma in the intramural ureter: What to do? *J Urol* 2000;163(3):744–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67795-6.
 20. Hanus M., Matouskova M. Location of primary and recurrent superficial bladder tumors and benefits of selective biopsies. *Neoplasma* 1994;41(2):119–22.
 21. Stewart L.H., O'Neill K.L., McKelvey V.J. et al. Why do most primary bladder neoplasms first appear around the ureteric orifices? *Br J Urol* 1993;71(1):34–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1993.tb15876.x.
 22. Sanderson K.M., Roupřet M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int* 2007;100(1):11–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06841.x.
 23. Picozzi S., Ricci C., Gaeta M. et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012;188(6):2046–54. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.017.
 24. Perlis N., Turker P., Bostrom P.J. et al. Upper urinary tract and urethral recurrences following radical cystectomy: review of risk factors and outcomes between centres with different follow-up protocols. *World J Urol* 2013;31(1):161–7. DOI: 10.1007/s00345-012-0905-2.
 25. Gakis G., Black P.C., Bochner B.H. et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. *Eur Urol* 2017;71(4):545–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.035.
 26. Hupe M.C., Dormayer L., Ozimek T. et al. Impact of double J stenting or nephrostomy placement during transurethral resection of bladder tumour on the incidence of metachronous upper urinary tract urothelial cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1). DOI: 10.1186/s12885-020-6620-2.
 27. Palou J., Farina L.A., Villavicencio H. et al. Upper tract urothelial tumor after transurethral resection for bladder tumor. *Eur Urol* 1992;21(2):110–4. DOI: 10.1159/000474814.
 28. Miller E.B., Eure G.R., Schellhammer P.E. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. *Urology* 1993;42(1):26–30. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90329-9.
 29. Herr H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1099–102. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1099.
 30. Herr H.W., Whitmore W.F. Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol* 1987;138(2):292–4. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)43123-5.
 31. Mommsen S., Jakobsen A., Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation – the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1989;125:115–20.
 32. Schwartz C.B., Bekirov H., Melman A. Urothelial tumors of upper tract following treatment of primary bladder transitional cell carcinoma. *Urology* 1992;40(6):509–11. DOI: 10.1016/0090-4295(92)90404-K.
 33. Chen S.S., Chen K.K., Lin A.T.L. et al. The significance of tumour grade in predicting disease progression in stage Ta transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1996;78(2):209–12. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1996.10511.x.
 34. Wright J.L., Hotaling J., Porter M.P. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol* 2009;181(3):1035–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.168.
 35. Rabbani F., Perrotti M., Russo P. et al. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. *J Clin Oncol* 2001;19(1):94–100. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.94.
 36. Huguot-Pérez J., Palou J., Millán-Rodríguez F. et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001;40(3):318–23. DOI: 10.1159/000049793.
 37. De Torres Mateos J.A., Banus Gassol J.M., Palou Redorta J. et al. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1987;138(1):49–51. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42984-3.
 38. Oldbring J., Glibfberg I., Mikulowski P. et al. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 1989;141(6):1311–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)41291-2.
 39. Amar A.D., Das S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. *J Urol*

- 985;133(3):468–71.
DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49028-8.
40. Mukamel E., Nissenkorn I., Glanz I. et al. Upper tract tumours in patients with vesico-ureteral reflux and recurrent bladder tumours. *Eur Urol* 1985;11(1):6–8. DOI: 10.1159/000472439.
41. Annan A.C., Stevens K.A., Osunkoya A.O. Urothelial carcinoma involving the ureteral orifice: a clinicopathologic analysis of 93 cases. *Hum Pathol* 2017;65:101–6. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.04.018.
42. Sanderson K.M., Cai J., Miranda G. et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007;177(6):2088–94. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.133.
43. Seisen T., Peyronnet B., Dominguez-Escrig J.L. et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery *versus* radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016;70(6):1052–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014.
44. Cutress M.L., Stewart G.D., Tudor E.C.G. et al. Endoscopic *versus* laparoscopic management of noninvasive upper tract urothelial carcinoma: 20-year single center experience. *J Urol* 2013;189(6):2054–61. DOI: 10.1016/j.juro.2012.12.006.
45. Fang D., Seisen T., Yang K. et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy *versus* radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(11):1625–35. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.008.
46. Lughezzani G., Burger M., Margulis V. et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012;62(1):100–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.030.
47. Colin P., Ouzzane A., Pignot G. et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012;110(8):1134–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x.
48. Martin C., Leiser C.L., O’Neil B. et al. Familial cancer clustering in urothelial cancer: a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(5):527–33. DOI: 10.1093/jnci/djx237.
49. Bumpus H.C. The Present methods and results of treating tumors of the bladder. *J Urol* 1929;21(3):371–80. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)73109-6.
50. Rees R.W.M. The effect of transurethral resection of the intravesical ureter during the removal of bladder tumours. *Br J Urol* 1969;41(1):2–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1969.tb09900.x.
51. Creta M., Mirone V., Di Meo S. et al. Endoscopic spatulation of the intramural ureter: a technique to prevent stenosis of the ureterovesical junction in patients undergoing resection of the ureteral orifice. *J Endourol* 2016;30(8):913–7. DOI: 10.1089/end.2016.0174.
52. Новиков М.Е., Мелешко Н.А., Аюбян И.Г. Тулиевый лазер при уротелиальной карциноме мочевого пузыря с распространением на устье мочеточника. *Онкоурология* 2020;16(3):198–204. [Novikov M.E., Meleshko N.A., Akopyan I.G. Tulium laser in urothelial carcinoma of the bladder with spread to the ostium of the ureter. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):198–204. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-198-204.
53. Graham J.B. Electroresection injury of the ureteral orifice. *J Urol* 1961;86(5):539–47. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)65216-9.
54. Kiss B., Furrer M.A., Wuethrich P.Y. et al. Stenting prior to cystectomy is an independent risk factor for upper urinary tract recurrence. *J Urol* 2017;198(6). DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.020.
55. Hasan M.N., Roupêt M., Keeley F. et al. Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of risk stratification: long-term results and follow-up. *World J Urol* 2019;37(11):2289–96. DOI: 10.1007/s00345-019-02739-1

Вклад авторов

А.И. Новиков: поиск публикаций по теме статьи, анализ опубликованных данных, написание текста статьи;
Р.В. Леоненков: поиск публикаций по теме статьи, анализ опубликованных данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
Д.Б. Темкин, М.В. Боровик, Е.С. Шпилея: поиск публикаций по теме статьи;
Н.В. Алферова: анализ опубликованных данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Novikov: search for publications on the article's theme, analysis of published data, article writing;
R.V. Leonenkov: search for publications on the article's theme, analysis of published data, article writing, scientific editing of the article;
D.B. Temkin, M.V. Borovik, E.S. Shpilena: search for publications on the article's theme;
N.V. Alferova: analysis of published data, article writing, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Леоненков / R.V. Leonenkov: <https://orcid.org/0000-0001-9710-2406>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.04.2021. Принята к публикации: 29.06.2021.

Article submitted: 02.04.2021. Accepted for publication: 29.06.2021.