



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.4.015>
УДК 616.62-006.6-07



Карман А.В.¹, Шецко И.Г.³, Мохорт А.А.¹, Суслов Л.Н.¹, Шецко В.Г.², Шиманец С.В.¹,
Ролевич А.И.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Марбургский университет имени Филиппа, Марбург, Германия

Диагностика рака мочевого пузыря: современные аспекты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн, формулировка выводов, научное редактирование – Карман А.В.; обзор публикаций по теме, редактирование текста, обработка данных – Шецко И.Г.; обзор публикаций по теме, редактирование текста, сбор материала – Мохорт А.А.; редактирование текста, сбор материала, обзор публикаций по теме – Суслов Л.Н.; обзор публикаций по теме, написание текста статьи, подбор и анализ данных – Шецко В.Г.; обзор литературы, дизайн исследования, получение и анализ собственных данных, написание и оформление статьи, формулировка выводов – Шиманец С.В.; научное редактирование, обзор публикаций по теме, редактирование и написание текста – Ролевич А.И.

Подана: 05.12.2022

Принята: 09.12.2022

Контакты: serg.shimanets@gmail.com

Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященный современным аспектам диагностики рака мочевого пузыря (РМП), включающей неинвазивные (цитология мочи, маркеры мочи, компьютерная томография (КТ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ)) и инвазивные методы исследования (цистоскопия, трансуретральная резекция (ТУР)), а также показана роль мпМРТ в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря (РМП), мышечная инвазия, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), трансуретральная резекция (ТУР), неoadъювантная полихимиотерапия

Karman A.¹, Shetsko I.³, Mokhort A.¹, Suslov L.¹, Shetsko V.², Shimanets S.¹, Rolevich A.¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² 6th City Clinical Hospital of Minsk, Minsk, Belarus

³ Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

Diagnosis of Bladder Cancer: Modern Aspects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, formulation of conclusions, scientific editing – Karman A.; review of publications, text editing, data processing – Shetsko I.; review of publications on the topic, text editing, collection of material – Mokhort A.; text editing, collection of material, review of publications on the topic – Suslov L.; review of publications on the topic, writing the text of the article, selection and analysis of data – Shetsko V.; literature review, study design, data acquisition and analysis, writing and design of the article, formulation of conclusions – Shimanets S.; scientific editing, review of publications, editing and writing the text – Rolevich A.

Submitted: 05.12.2022

Accepted: 09.12.2022

Contacts: serg.shimanets@gmail.com

Abstract

The article presents a review of the literature on modern aspects of the diagnosis of bladder cancer (BCa), including non-invasive (urine cytology, urine markers, computed tomography (CT), multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI)) and invasive research methods (cystoscopy, transurethral resection (TUR)), as well as the role of mpMRI in evaluating the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: bladder cancer (BCa), muscle invasion, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), transurethral resection (TUR), neoadjuvant polychemotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным GLOBOCAN 2020, заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) занимает 13-е место среди всех злокачественных новообразований, смертность – 14-е место. В Европе стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составляет 20,0 на 100 000 для мужчин и 4,6 на 100 000 для женщин [1–6].

Заболеваемость РМП у мужчин выше, чем у женщин. При этом у женщин заболевание выявляется на более поздних стадиях и показатели выживаемости ниже [2]. В 2019 г., по данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РМП находилась на 7-м месте (4,4%) среди мужчин и на 11-м месте среди женщин [7]. Доля смертности от РМП среди всех видов злокачественных новообразований в 2019 г. составила 2,7% у мужчин (10-е место) и 0,9% – у женщин (18-е место) [7].

Несмотря на более широкое использование химиотерапии, общая выживаемость при РМП не улучшилась за последние 30 лет. Эти пациенты имеют один из самых худших прогнозов [4].

Пациенты с опухолью Ta/T1 и CIS (carcinoma in situ) составляют большинство из находящихся под наблюдением за счет длительной продолжительности жизни и более низкого риска смертности по сравнению с опухольями T2–4 [1, 6].

Глубина инвазии опухоли является важным фактором, определяющим прогноз и лечение локализованного РМП. От 31 до 78% пациентов с опухолью, ограниченной

слизистой или подслизистой оболочками, будут иметь рецидив или вновь возникшую уротелиальную карциному в течение 5 лет. Вероятность рецидива варьирует в зависимости от клинической стадии, степени дифференцировки, размера и мультифокальности опухоли [3].

Расхождение при стадировании РМП среди патологоанатомов составляет 15–56% [4, 8, 9].

В связи с различными факторами риска, методами диагностики и доступностью лечения показатели заболеваемости и смертности от РМП различаются в разных странах. Однако это частично вызвано используемыми методологиями, качеством сбора информации и анализа данных [1].

■ ЭТИОЛОГИЯ

Факторы риска развития РМП включают мужской пол, белую расу, курение, семейный анамнез РМП, облучение таза, экологические/профессиональные воздействия, некоторые лекарственные средства (циклофосфамид), хронические инфекции мочевыводящих путей, ожирение и диабет [3, 10–12].

Сахарный диабет связан с повышенным риском развития РМП, в то же время прием метформина может быть сопряжен с улучшением прогноза у пациентов с РМП и диабетом. Синдром Линча может предрасполагать к уротелиальной карциноме [3, 13].

Главным этиологическим фактором развития РМП является табакокурение, за ним следует профессиональная деятельность при контакте с красками, металлами и нефтепродуктами [1, 3].

Нет достоверных доказательств, что РМП передается по наследству. Генетическая предрасположенность влияет на заболеваемость РМП через предрасположенность к факторам риска. В то же время умеренное потребление белков с включением большого количества овощей и ненасыщенных жирных кислот ведет к снижению заболеваемости РМП [1].

У пациентов с хроническим циститом, мочекаменной болезнью и длительным нахождением мочевого катетера в мочевом пузыре повышается риск развития РМП [14].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

Для стадирования РМП используется классификация TNM (2017 г., 8-е издание) [2, 15, 16]. Инвазия кровеносных и лимфатических сосудов имеет самостоятельное прогностическое значение [2].

Рекомендации по РМП разделяют лечение уротелиальной карциномы мочевого пузыря в зависимости от наличия неинвазивной опухоли (Ta, T1 и Tis) и мышечно-инвазивного (МИ) рака ($\geq$ T2). Лечение РМП основывается на результатах гистологического исследования и образцов ткани после трансуретральной резекции (ТУР), гистологическом типе и глубине инвазии опухоли. Эти факторы используются для оценки вероятности рецидива и перехода в более тяжелую стадию. Функция мочевого пузыря пациента, сопутствующие заболевания и ожидаемая продолжительность жизни также являются важными факторами [3].

Приблизительно 75% вновь выявленных случаев РМП представляют собой неинвазивные формы заболевания – экзофитные папиллярные опухоли, локализующиеся преимущественно в слизистой оболочке (Ta) (70–75%) или, реже, в собственной

пластинке (T1) (20–25%), или плоские очаги высокой степени злокачественности (CIS, 5–10%). Такие опухоли, как правило, рыхлые и имеют высокий риск кровотечения. Их естественное течение характеризуется тенденцией к рецидивам в мочевом пузыре, которые могут быть либо в той же стадии, что и первоначальная опухоль, либо на более поздних стадиях [3].

Прогрессирование папиллярных опухолей до более поздней стадии может привести к местным симптомам или к симптомам, связанным с метастатическим распространением. От 31 до 78% пациентов с опухолью, ограниченной слизистой или подслизистой оболочками, будут иметь рецидив или развитие уротелиальной карциномы *de novo* в течение 5 лет. Вероятность рецидива варьирует в зависимости от первичной стадии, степени злокачественности, размера и мультифокальности опухоли [3].

В метаанализе Soukup V. et al. [9] показано, что классификация ВОЗ 2004/2016 гг. не превосходит классификацию ВОЗ 1973 г. в прогнозировании рецидивов и прогрессирования опухоли [1, 9].

Классификация ВОЗ 2004/2016 гг. обеспечивает несколько лучшую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [1, 9].

Тем не менее 4-уровневая комбинация обеих систем классификации – LG (low-grade) / G1 (Grade), LG/G2, HG (high-grade) / G2 и HG/G3 (для оценки неинвазивных опухолей мочевого пузыря параллельно используются две системы классификации) – оказалась лучше, чем любая система классификации по отдельности, так как она делит большую группу пациентов G2 (Grade) на 2 подгруппы – LG/HG (low-grade/high-grade) с различным прогнозом [1, 17].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические данные при РМП можно разделить на 3 категории, которые различаются по прогнозу, лечению и терапевтическим исходам. К первой группе относятся РМП без мышечной инвазии (БМИ), лечение которого направлено на уменьшение рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания. Во вторую группу входит МИ РМП, при котором целью лечения является удаление мочевого пузыря или его сохранение без ущерба для выживаемости. Подход для третьей группы, состоящей из РМП с метастатическим распространением, заключается в продлении жизни и ее качества [3].

На начальных стадиях отсутствуют какие-либо проявления, могут быть симптомы, которые схожи с другими часто встречающимися заболеваниями мочевыделительной системы [1].

Основными жалобами при РМП являются макро- и микрогематурия в сочетании с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). При этом макрогематурия говорит о более запущенной стадии заболевания [1, 2].

Реже РМП проявляется симптомами инфекции мочевыводящих путей. Обструкция верхних мочевых путей или боль могут возникать у пациентов с более распространенным поражением [3].

■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика РМП начинается с физикального исследования и цитологического анализа мочи. Неинвазивные методы исследования являются взаимодополняемыми [3, 18].



■ ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Физикальное исследование заключается в выполнении бимануальной ректальной и вагинальной пальпации под наркозом (во время ТУР), что позволяет определить размеры и подвижность опухоли [2]. Бимануальное исследование под анестезией следует проводить до и после ТУР для оценки наличия пальпируемого образования или фиксации опухоли к стенке таза [2].

Однако учитывая несоответствие между бимануальным исследованием и стадией после цистэктомии (клиническое повышение стадии на 11% и клиническая недооценка на 31%), следует проявлять осторожность при интерпретации результатов бимануального исследования [2].

■ ЦИТОЛОГИЯ МОЧИ

Обследование для всех пациентов включает цитологическое исследование мочи [3]. Исследование мочи на наличие слущенных раковых клеток используется в дополнение к цистоскопии у пациентов с опухолями HG/G3 (чувствительность 84%), в том числе CIS. Чувствительность метода (до 90%) напрямую зависит от опыта специалиста [1].

Положительная цитология мочи может указывать на уротелиальную карциному в любом месте мочевыводящих путей, однако отрицательная цитология не исключает наличия РМП [1].

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В МОЧЕ

Не существует ни одного качественного молекулярного маркера мочи, который входил бы в клинические рекомендации по диагностике РМП [1].

Ни один мочевой маркер не может заменить цистоскопию во время последующего наблюдения или снизить частоту цистоскопии в рутинной практике [1].

В первичной диагностике и мониторинге при РМП определяется 2 типа количественных маркеров: UBC (urinary bladder cancer antigen) и BTA (bladder tumor antigen). Большей чувствительностью обладает UBC – 87,5%, а специфичностью – BTA – 79% [14]. Эти показатели индивидуальны для каждого пациента и варьируют в зависимости от клинических проявлений РМП. В связи с большим количеством ложноположительных результатов определение этих маркеров не является стандартом в диагностике РМП.

Требования к чувствительности и специфичности теста на мочевые маркеры зависят от клинической целесообразности и уровня оказания медицинской помощи пациентам (скрининг, первичное выявление, последующее наблюдение (высокий риск, низкий/средний риск)) [1].

■ ЦИСТОСКОПИЯ

Цитологическое исследование мочи или определение уровня биомаркеров можно использовать в качестве дополнения к цистоскопии для выявления пропущенных опухолей, особенно CIS [1].

В амбулаторной диагностике РМП может использоваться гибкий цистоскоп, что обеспечивает лучшую комплаентность [1, 19].

Если ранее РМП был выявлен неинвазивными методами диагностики, то цистоскопия не показана [20]. Этот метод следует комбинировать с гистологической оценкой

биопсии опухоли мочевого пузыря [1, 2]. Согласно клиническому протоколу «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», принятому в Беларуси, цистоскопия выполняется в случае неинформативности УЗИ [20]. В качестве стандартной процедуры цистоскопию проводят с использованием белого света [1].

Цистоскопия в белом свете имеет высокую чувствительность при обнаружении папиллярных поражений, однако этот метод ограничен в способности отличить непапиллярные и плоские поражения от воспалительных изменений, что снижает точность определения стадии [3].

Флуоресцентная (фотодинамическая) диагностика (ФДД) с использованием синевioletового света после внутрипузырной инстилляцией 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) или гексаминолевулиновой кислоты (ГАЛ) идентифицирует злокачественные клетки посредством свечения в прежнем диапазоне [3]. Биопсия и резекция под флуоресцентным контролем более чувствительны, чем обычные процедуры для выявления злокачественных опухолей, особенно CIS (уровень доказательности 1a) [1].

В метаанализе Burger M. et al. у пациентов с заболеванием Ta, T1 или CIS показано улучшение выявления опухолей мочевого пузыря и снижение частоты рецидивов с использованием ФДД [3, 21].

ФДД имела более низкую специфичность, чем эндоскопия в белом свете (63 против 81%) [1].

В настоящее время нет доказательств важности роли ФДД в стандартной диагностике инвазивного РМП [2].

ФДД высокочувствительна для обнаружения CIS, у опытных специалистов частота ложноположительных результатов может быть такой же, как и при обычной цистоскопии в белом свете [2].

Хотя в большинстве исследований не было обнаружено значительного снижения прогрессирования заболевания, недавний анализ показал тенденцию к более низкой частоте прогрессирования при использовании ФДД по сравнению с цистоскопией в белом свете (12,2 против 17,6%) с более длительным временем до прогрессирования [3].

Ложноположительный результат может быть вызван воспалением или ТУР, а также в течение первых 3 месяцев после инстилляции БЦЖ (бацилла Кальмета – Герена, Bacillus Calmette – Guerin) [1].

Тщательное описание результатов цистоскопии включает указание локализации, размеров, количества и макроскопических характеристик (папиллярный или солидный характер роста) опухолей, любых изменений слизистой оболочки [2]. Рекомендуются использовать схему мочевого пузыря [3].

Могут наблюдаться поражения предстательной железы, уретры и/или протоков у мужчин с опухолями мочевого пузыря. Вероятный риск выше, если опухоль расположена на треугольнике или шейке мочевого пузыря, при сопутствующей CIS мочевого пузыря и в случае множественных опухолей [2, 22].

Были показаны хорошие результаты при обнаружении и резекции опухоли с последующими благоприятными эффектами на исходы лечения РМП и снижение финансовых расходов [21, 23]. Witjes H. et al. изучили затраты с течением времени при применении ФДД, обнаружив более высокую первоначальную стоимость ФДД, но снижение затрат в целом из-за меньшего количества повторных процедур [2, 21].

Метаанализ Burger M. et al. показал, что ФДД обнаруживает значительно больше опухолей Ta/T1 (14,7%) и поражений CIS (40,8%). У 26,7% пациентов CIS выявлялась только с помощью ФДД. Метод также был значимым у пациентов с первичным (28,0%) и рецидивным раком (25,0%). Кроме того, частота рецидивов до 12 месяцев была значительно ниже в целом при ФДД по сравнению с White light cystoscopy (WLC – цистоскопия в белом свете) (34,5 против 45,4%) [21].

В метаанализе Gakis G. et al. сравнили пациентов, перенесших ТУР, на основе ФДД и при цистоскопии в белом свете. Результат показал значительно более низкую скорость прогрессирования у пациентов, получавших ФДД, по сравнению с цистоскопией в белом свете (6,8 против 10,7%) [21].

Проведенное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) Rolevich A. et al. [24] продемонстрировало снижение частоты рецидивов и прогрессирования при ТУР под контролем ФДД [21, 24].

Недавние проспективные многоцентровые исследования в США показали эквивалентную частоту ложноположительных результатов 9,1% для обеих групп, получавших цистоскопию в белом свете и ФДД [21, 25, 26].

Флуоресцирующий (фотосенсибилизирующий) агент 5-АЛК в настоящее время не одобрен для рутинного клинического применения при выявлении РМП в Европе или США, но его роль изучалась в ряде клинических испытаний. Inoue K. et al. [27] оценили клиническую ценность ФДД с внутрипузырной инстилляцией 5-АЛК и ТУР по поводу РМП [21, 27]. ТУР под контролем 5-АЛК улучшила обнаружение CIS, так как 72,1% плоских поражений можно было выявить только с помощью этой технологии. Способ введения 5-АЛК не влиял на точность диагностики или безрецидивную выживаемость [21].

В метаанализе Zheng C. et al. 8 клинических испытаний чувствительность узкополосной визуализации (narrow band imaging, NBI) была выше, чем при цистоскопии в белом свете (94 против 85%), с аналогичной специфичностью (85 против 87% соответственно) для обнаружения любого РМП БМИ; для обнаружения CIS чувствительность и специфичность NBI составляли 93 и 77% соответственно [21].

В NBI используются 2 узкие полосы света с длинами волн 415 и 540 нм, которые поглощаются гемоглобином. Более короткая длина волны обеспечивает визуализацию слизистой оболочки, а более длинная позволяет оценить более глубокие подслизистые кровеносные сосуды. Исследования показали, что по сравнению с цистоскопией в белом свете увеличивается частота обнаружения опухолей мочевого пузыря, хотя частота ложноположительных результатов выше [3]. Преимущество NBI заключается в том, что для нее не требуется контрастное вещество, и поэтому ее можно использовать как часть гибкой цистоскопии [3].

Способность урологов различать стадию и категорию, используя только данные цистоскопии, хорошая. Проспективное исследование показало, что положительные прогностические значения для прогнозирования рака низкой и высокой степени злокачественности с помощью цистоскопии составили 85,8 и 71,3% соответственно [28].

■ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИИ

Логистика диагностического процесса при подозрении на РМП предусматривает выполнение КТ и/или МРТ брюшной полости и таза перед ТУР для обеспечения

лучшей анатомической характеристики выявленных очагов и возможного определения предполагаемой глубины инвазии [3].

КТ-урография подходит для визуализации верхних мочевых путей у пациентов, которым возможно выполнить внутривенное контрастное усиление [3]. Она позволяет выявить дефекты наполнения, что характерно для папиллярных опухолей [1, 29].

После обнаружения опухоли мочевого пузыря нет необходимости выполнять первичную КТ-урографию, так как она не показана из-за низкой частоты значимых результатов [1].

В Беларуси использование КТ или МРТ не входит в обязательный перечень обследования пациентов с подозрением на РМП, они выполняются по показаниям и назначению лечащего врача или при установленном диагнозе МИ РМП [7, 20].

■ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

К преимуществам КТ относятся высокое пространственное разрешение, короткое время исследования, широкий охват при одной задержке дыхания и более низкая чувствительность к другим факторам, которые присутствуют у пациентов (противопоказания к МРТ). КТ не позволяет дифференцировать опухоли на стадиях от T_a до T_{3a}, но полезна для выявления инвазии в перивезикальную жировую клетчатку (T_{3b}) и соседние органы. Точность КТ в определении экстравезикального распространения опухоли колеблется от 55 до 92% и увеличивается на более поздних стадиях заболевания [2].

КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением для МИ РМП с использованием йодсодержащих контрастных веществ можно рассматривать как альтернативу, когда мпМРТ противопоказана [2].

■ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ с МР-урографией обладает самой высокой диагностической точностью среди доступных методов визуализации для оценки локальной распространенности опухоли мочевого пузыря от T₁ до T₂ [2].

При определении лечебной стратегии РМП в приоритете находится оценка степени инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря, поскольку именно это влияет на прогноз исхода заболевания. Определение стадии для первичной опухоли включает глубину инвазии в собственную пластинку, мышцу детрузора, околопузырную жировую клетчатку, соседние органы или боковые стенки таза [21, 30]. Алгоритм оценки VI-RADS (Vesical Imaging Reporting and Data System – система описания и обработки данных лучевых исследований мочевого пузыря) получил широкое распространение, что подтверждается публикациями, и был принят многими лучевыми диагностами и учреждениями здравоохранения в рутинную практику. Тем не менее мультицентричная оценка этой системы для повседневной клинической практики пока не проводилась [31].

Мультипараметрическая МРТ может быть полезна для более раннего определения правильной тактики радикального лечения и оценки ответа на органосохраняющие подходы.

Мультипараметрическая МРТ с использованием VI-RADS показала свою способность дифференцировать первичный РМП с наличием мышечной инвазии (опухоли T₁) и без нее (опухоли T₂) с высокой диагностической точностью [2, 4].

VI-RADS является ценным руководством и может использоваться в повседневной практике. Однако она относительно трудоемка в освоении и нуждается в обучении и достаточном опыте специалистов, использующих ее в рутинной клинической практике.

Для более точной интерпретации данных мпМРТ при определении стадии РМП значимую роль играет подготовка пациента к исследованию, которая включает оптимальное наполнение мочевого пузыря (≈ 300 мл). Растяжение полости позволяет четко визуализировать мышечную оболочку мочевого пузыря без складок. Пациентам рекомендуется выпить около 1 л воды за 30 мин до исследования или же опорожнить мочевой пузырь за 1,5–2 ч до мпМРТ. В одинаковой степени имеет значение и недостаточное растяжение пузыря: мочевой пузырь будет иметь утолщение, неровные стенки, что может приводить к завышению стадии уже подтвержденного диагноза, и перерастяжение пузыря, артефакты, связанные с дискомфортом и перистальтикой кишечника, которые можно избежать благодаря внутримышечному введению спазмолитиков накануне процедуры, частично опорожнив мочевой пузырь перед повторным исследованием.

Протокол мпМРТ-сканирования для визуализации мочевого пузыря включает ряд рекомендаций. Наличие импульсных последовательностей (ИП), T2-взвешенные (T2-ВИ) изображения, диффузионно-взвешенное исследование (ДВИ) и динамическое контрастное усиление (ДКУ) являются ключевым компонентом мпМРТ-исследования мочевого пузыря. Каждая ИП должна включать весь мочевой пузырь, проксимальный отдел уретры, тазовые лимфоузлы и предстательную железу, если пациент – мужчина. У женщин также следует включать прилегающие органы таза (матка, яичники, маточные трубы и влагалище).

При анализе и описании данных мпМРТ мочевого пузыря внимание следует уделить следующим 3 областям: внутрипузырной части опухоли (intravesical tumor); стенке мочевого пузыря на границе с опухолью (граница детрузор/опухоль) между слизистой оболочкой и мышцей детрузора; нормальной мышце детрузора на расстоянии от опухоли.

При описании мпМРТ мочевого пузыря и оценке мышечной инвазии определяемое внутрипузырное образование с промежуточной интенсивностью сигнала (ИС) на T2-ВИ (промежуточная между ИС мышц и мочи), высоким сигналом на ДВИ, сниженным на карте ИКД с ранним контрастным усилением расценивается как подозрительное на РМП. Для описания локализации опухоли рекомендуется использовать карту-схему мочевого пузыря, что улучшает преемственность между лучевыми диагностами и урологами.

В шкале VI-RADS предлагается оценивать внешний вид опухоли на T2-ВИ, ДВИ и ДКУ для определения категории оценки, характеризующей риск инвазии опухоли в мышечный слой.

Заключительная категория оценки по 5-балльной шкале VI-RADS применяется (см. таблицу) на основе анализа 3 основных импульсных последовательностей мпМРТ (T2-ВИ, ДВИ, ДКУ) и стратифицирует вероятность мышечной инвазии РМП. Приоритетной ИП является ДВИ, следующей – ДКУ. T2-ВИ дает пользу в качестве стартовой ИП, с которой следует начинать анализ изображений.

Заключительные категории оценки VI-RADS
Final VI-RADS assessment (categories)

Категория	Оценка	Мышечная и экстравезикальная инвазия
VI-RADS 1	Очень низкая	Наличие мышечной инвазии очень маловероятно
VI-RADS 2	Низкая	Наличие мышечной инвазии маловероятно
VI-RADS 3	Промежуточная	Наличие мышечной инвазии сомнительно
VI-RADS 4	Высокая	Наличие мышечной инвазии вероятно
VI-RADS 5	Очень высокая	Наличие мышечной и экстравезикальной инвазии очень высоковероятно

Seguier D. et al. предлагают применять шкалу VI-RADS с использованием следующих 4 вопросов: есть ли нарушение мышечной стенки; есть ли распространение опухоли промежуточного ИС на экстравезикальную жировую ткань; каков размер очагового поражения (<1 см или >1 см); есть ли ножка или широкое основание опухоли с утолщением внутреннего слоя и высокой ИС. Этот алгоритм служит для упрощения оценки данных клиницистами, однако не предназначен для замены тщательного лучевого диагностического процесса.

■ ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ С УЧЕТОМ ДАННЫХ МРТ

РМП БМИ представляет собой гетерогенное заболевание с различным риском прогрессирования и рецидива [32].

ТУР мочевого пузыря остается «золотым стандартом» для стадирования и лечения РМП. Качество резекции напрямую влияет на результаты лечения пациентов [21]. Несмотря на кажущуюся простоту, ТУР – технологичная, трудоемкая, требующая детального понимания, знания и опыта процедура [32].

Вероятность рецидива заболевания РМП в течение первого года после перенесенной ТУР составляет от 15 до 60%, тогда как вероятность прогрессирования заболевания в течение 5 лет варьирует от 7 до 40% [32].

Edwin Beer сообщил об эндоскопическом лечении РМП с помощью электрохирургии в 1910 г. [33]. В 1962 г. Jones H. и Swinney J. [33, 34] описали эндоскопическое удаление опухолей мочевого пузыря с использованием резектоскопа. До этого большинство крупных опухолей удаляли цистотомическим доступом [33]. Эта процедура считается безопасным методом диагностики с 1950-х гг. [4, 35], но существуют риски в рассеивании опухоли и перфорации стенки мочевого пузыря [4].

В 1970-х гг. несколько урологов предположили, что одной из причин высокой частоты рецидива РМП является имплантация жизнеспособных опухолевых клеток на измененную поверхность уротелия после ТУР. Weldon T. и Soloway S. [33, 36] использовали модель животных, чтобы показать, что имплантация происходит преимущественно на измененных поверхностях уротелия после прижигания. В дополнение к минимизации уротелиального повреждения рекомендуется послеоперационная внутрипузырная химиотерапия, которая снижает частоту рецидивов [33].

У пациентов с впервые диагностированным РМП степень злокачественности и стадия формируют основу для выбора тактики лечения, в связи с этим цель онкоуролога состоит в удалении всей опухоли. При цистоскопии опытные урологи достаточно точно определяют стадию РМП, в том числе прорастание в собственную

мышечную оболочку [33]. Это позволяет адаптировать ТУР в соответствии с предполагаемой степенью злокачественности, стадией, количеством, размером и расположением опухолей [33].

Ряд авторов, в том числе Brausi M. et. al [33] и Rolevich A. [24], отметили вариабельность частоты рецидивов ТУР среди урологов, подчеркнув, что технические навыки оказывают значительное влияние на частоту рецидивов.

ТУР при РМП Та/Т1 позволяет правильно установить диагноз и выполнить полное удаление всех видимых образований [1]. Эффективность постановки диагноза на основании ТУР зависит от опыта хирурга [4].

ТУР используется в качестве окончательного лечения для большинства РМП БМИ и служит диагностической процедурой для большинства МИ РМП [3]. ТУР МП следует выполнять систематически, поэтапно [1].

Целями ТУР являются выявление и удаление визуализируемой опухоли мочевого пузыря, если это технически безопасно и возможно, а также получение образца удовлетворительного качества для проведения точной гистологической диагностики. Это помогает в стратификации и прогнозировании исхода РМП, а также в планировании дальнейшего лечения. И наоборот, если ТУР выполнена неполно, это будет иметь последствия для исхода пациента в отношении недостаточной степени или стадии, учащения рецидивов или прогрессирования и, как следствие, необходимости дальнейшего лечения, включая более инвазивные вмешательства [21].

Лечение РМП БМИ является дорогостоящим из-за высокой частоты рецидивов, что требует выполнения повторных ТУР и частых контрольных цистоскопий. Ключевым ограничением в эндоскопическом лечении РМП на ранней стадии является трудность выявления всех опухолей в мочевом пузыре из-за их субэпителиальной локализации [21].

Планирование ТУР следует начинать с анамнеза и физикального обследования, степени дифференцировки и стадии любых предыдущих опухолей мочевого пузыря и их лечения, любых симптомов мочеиспускания, других проблем со здоровьем и приема лекарственных средств, особенно антикоагулянтов, включая аспирин [33]. Онкоуролог анализирует результаты цистоскопии, включая картирование мочевого пузыря и результаты визуализации: компьютерно-томографическую урограмму и/или МРТ, чтобы знать о любых изменениях мочевого пузыря, а также наличие гидронефроза, который может указывать на обструкцию мочеточника опухолью [33].

Оперирующему хирургу следует определить, будет ли ТУР выполняться для полного удаления опухоли или, если полная эндоскопическая резекция невозможна, только для стадирования [33].

У онкоурологов принято удалять все видимые опухоли мочевого пузыря. Это не всегда необходимо в случае рецидивирующих опухолей LG Та [33]. Таким образом, когда наблюдаются небольшие (< 1 см) опухоли мочевого пузыря, их можно лечить с помощью активного наблюдения или флуэгурации. Последнее может быть выполнено с помощью электрода или лазерного волокна [33].

ТУР зачастую является единственным вариантом для пациентов со II стадией заболевания, которым не показана цистэктомия. ТУР может быть радикальным лечением в отдельных случаях с одиночным поражением размером менее 2 см и минимальным прорастанием в мышечную стенку. В этих случаях следует убедиться в отсутствии сопутствующей CIS, пальпируемого образования или гидронефроза [3].

Если повторная ТУР не выявила остаточной опухоли, пациента можно лечить консервативно с повторными эндоскопическими исследованиями и цитологическим исследованием каждые 3 месяца до верификации рецидива. Стадия поражения, установленная при рецидиве, будет определять дальнейшую тактику лечения [3].

Трудность в проведении ТУР мочевого пузыря может возрасти при наличии большой опухоли, опухоли дна мочевого пузыря, особенно у женщин, у которых мочевой пузырь более тонкий [33].

Биполярная резекция становится все более популярной. Преимущество биполярной резекции заключается в использовании физиологического раствора, а не воды или глицина, меньшем количестве артефактов коагуляции [33, 37] и меньшей вероятности синдрома запирательного нерва [33].

Метаанализ Zhao C. et al. [38] показал, что биполярная ТУР связана с более коротким временем операции, меньшей кровопотерей, более коротким временем катетеризации, меньшей стимуляцией запирательного нерва и меньшей частотой перфорации мочевого пузыря по сравнению с традиционными монополярными процедурами. Кроме того, через 2 года было отмечено снижение частоты рецидивов опухоли [33, 38].

Крупное рандомизированное контролируемое исследование Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) показало частоту рецидивов РМП БМИ в диапазоне от 15 до 61% и частоту прогрессирования от менее 1 до 17% в течение 1 года. Через 5 лет вероятность рецидива и прогрессирования варьировала от 31 до 78% и от менее 1 до 45% соответственно. Риск рецидива был связан с клинико-патологическими факторами, включая размер, мультифокальность, предшествующий рецидив, стадию, CIS и степень дифференцировки [21]. На основе этих ключевых факторов были разработаны таблицы риска рецидива и прогрессирования EORTC у пациентов с РМП БМИ. Основным недостатком таблиц EORTC является то, что большинство пациентов получали внутривезикулярную химиотерапию и не подвергались повторной ТУР. Пациенты только с CIS также были исключены. Впоследствии Испанская урологическая онкологическая группа (CUETO) разработала оценочную модель для пациентов, получавших лечение БЦЖ, которая представляет краткосрочные и долгосрочные риски рецидива и прогрессирования [21, 39]. Таблицы риска EORTC переоценивают риск рецидива и прогрессирования у пациентов с высоким риском, вероятно, из-за низкого процента пациентов, получавших внутривезикулярную БЦЖ [21].

Прогностические факторы были оценены у пациентов с РМП БМИ, получавших терапию БЦЖ в течение 1–3 лет. Пациенты с РМП БМИ с высоким риском рецидива и прогрессирования плохо себя чувствовали, несмотря на поддерживающую терапию БЦЖ. Однако было ограничение отсутствием повторных ТУР и исключением CIS [21, 40].

Одним из ключевых моментов ТУР является то, была ли получена мышца детрузора. Во всех руководствах (EAU, NICE, NCCN и AUA) подчеркивается важность полной резекции всей видимой опухоли и получения мышечной ткани во время ТУР, особенно при первоначальном выявлении высокой степени агрессивности опухоли, и, если в образце не было мышц, рекомендуется дальнейшая резекция [21].

Chamie K. et al. провели ретроспективное исследование пациентов, перенесших ТУР, зарегистрированных в реестре SEER. Они обнаружили, что детрузор

присутствовал только в 52% случаев, независимо от стадии или степени злокачественности опухоли. Отсутствие мышц привело к неблагоприятному влиянию на 5-летнюю выживаемость [21].

Mariappan P. et al. [41] оценили исходы после ТУР при РМП. Показали значительное снижение частоты рецидивов при первой цистоскопии после ТУР на основании наличия в образце мышцы детрузора (43 и 70% при отсутствии мышц по сравнению с 18 и 39% при их наличии) [21, 41].

Выполнение повторной резекции показано при любой высокой степени злокачественности или опухоли, поражающей собственную пластинку (T1), или опухоли с неполной резекцией, особенно когда детрузор не был идентифицирован в резецированных образцах [21].

Divrik R. et al. [42] также подтвердили улучшение онкологических исходов у пациентов с заболеванием T1, перенесших повторную ТУР МП [21, 42].

Tseng W. et al. [43] показали улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) после повторной ТУР у пациентов с РМП T1. Показатели 2-летней БРВ составили 74,6 и 60%, а показатели ВБП – 91,2 и 87,5% в группах 1 и 2 [21, 43]. Эти результаты подчеркивают важность повторной ТУР при раке мочевого пузыря T1 не только для постановки диагноза, но и для терапевтического эффекта [21, 44].

Частота установления более высокой степени злокачественности значительно ниже у пациентов с заболеванием T1 при наличии мышцы в исходной резекции. Повторная ТУР рекомендуется из-за возможности прогрессирования в 1–14% случаев [21, 45]. Это помогает достичь более высокой частоты полных резекций, более точного стадирования и лучшего выбора вида лечения (например, немедленная радикальная цистэктомия по сравнению с интратрипузырной терапией) и прогнозирования [21].

Важно резецировать все видимые папиллярные опухоли, особенно поражения T1, поскольку интратрипузырная БЦЖ используется для лечения CIS и не оказывает лечебного эффекта на остаточные папиллярные опухоли T1 [21].

Gontero P. et al. [46] показали, что, несмотря на положительный эффект повторной ТУР для снижения рецидивов опухоли, опухолеспецифическая выживаемость и общая выживаемость при наличии детрузора в первичном образце не улучшились. Также важно учитывать возможное влияние на потенциальные осложнения, расходы на здравоохранение, связанные с повторной ТУР. Благодаря постоянным техническим усовершенствованиям и достижениям в будущем повторная ТУР может не потребоваться. Необходимы дальнейшие исследования, которые могли бы выявить факторы в качестве прогностического инструмента для лучшего отбора пациентов на повторную ТУР, избегая при этом ненужной операции с возможными рисками и затратами [21, 47].

Утолщение стенки мочевого пузыря может указывать на МИ РМП, в то время как пальпируемое или подвижное образование – на заболевание T3 и фиксированное образование – на заболевание T4. Полная эрадикация опухоли является ключевым этапом ТУР. При наличии обширных красных бархатистых плоских поражений, подозрительных на CIS, нецелесообразно проводить резекцию поражений целиком, вместо этого будет достаточно селективной биопсии в целях интратрипузырной терапии [21].

Если мышца не включена в образец с уверенностью или имеется подозрение на артефакт прижигания, также может быть выполнена биопсия основания «холодной чашкой», чтобы обеспечить точную постановку диагноза и отсутствие инвазии в мышцу детрузора [21].

Традиционно большие опухоли удаляют по частям. Эта поэтапная резекция часто выполняется в серии различных слоев, пока не будет получена мышца детрузора. Следует разумно использовать прижигание, чтобы избежать возможных артефактов на образце, что затруднит морфологическую интерпретацию или стадирование [21].

Несмотря на то, что на протяжении десятилетий ТУР была методом выбора, она далека от совершенства из-за риска осложнений, а также компромисса в онкологических исходах ввиду термического повреждения края образца, отсутствия детрузора, обсеменения опухолью, неполной резекции и впоследствии неточной патологической оценки. Следует избегать коагуляции вблизи устьев мочеточников, так как это может привести к рубцеванию и обструкции мочеточников. Тем не менее опухоли, которые затрагивают устья мочеточников, могут быть обоснованно резецированы в условиях чистого разреза. Это полезно, так как удовлетворительная функция почек может быть улучшена, если рассматривать неoadъювантную химиотерапию на основе цисплатины для МИ РМП. Частота осложнений составляет примерно 4–6%, из них более распространены инфекции мочевыводящих путей и значительная гематурия [21].

Биопсия (прицельная биопсия, картирование) мочевого пузыря обычно включает в себя удаление образцов мочевого пузыря холодными биопсийными щипцами, забор в основном слоев слизистой оболочки и собственной пластинки с намерением идентифицировать CIS в областях, которые выглядят нормально. Нет убедительных доказательств в поддержку рутинного использования произвольной биопсии. Основные показания для биопсии – пациенты с отрицательной цистоскопией, но положительной цитологией мочи или наличием в анамнезе высокозлокачественных и папиллярных опухолей для дальнейшего изучения наличия или степени поражения CIS. Биопсию следует брать из треугольника, дна, правой, левой, передней и задней стенки мочевого пузыря в соответствии с рекомендациями EAU [21, 48]. Но если оборудование доступно, лучше выполнить биопсию под флуоресцентным контролем [1]. Частота положительных результатов систематической биопсии в участках нормальной слизистой оболочки колеблется от 1,5 до 14,5%, что влияет на тактику лечения у 8% пациентов [21, 48].

Резекция выполняется по частям, или методом «надреза и рассеяния». По сути, это противоречит онкологическим принципам, поскольку нарушает хирургические края и увеличивает риск потенциального посева и имплантации в результате фрагментации опухоли. Затем это может повлиять на онкологические исходы с потенциально более высокой частотой рецидивов и прогрессирования. Существует также риск периоперационных осложнений, таких как рефлекс запирательного нерва (ONR) и перфорация мочевого пузыря [21].

Одним из заметных технических достижений в эндоскопическом лечении опухолей мочевого пузыря за последнее десятилетие является резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком в качестве альтернативы традиционной ТУР МП [21, 49]. Она может преодолеть недостатки, представляя наилучшую хирургическую технику для выполнения качественной ТУР. Ряд исследований показал высококачественные



резецированные образцы с наличием мышцы детрузора в 96–100% случаев. Теоретически ТУР единым блоком преследует 3 цели: улучшить качество резекции, снизить частоту периоперационных осложнений и рецидивов. Это позволяет более точно оценить патологический процесс [21].

Альтернативой внутрипузырной БЦЖ у пациентов с РМП БМИ с высоким риском рецидива и особенно с высоким риском прогрессирования является начальная радикальная цистэктомия [3, 50].

Поддерживающая внутрипузырная терапия может быть рассмотрена после индукции химиотерапией или БЦЖ. Роль поддерживающей химиотерапии противоречива. На сегодняшний день самые убедительные данные подтверждают 3-летний режим БЦЖ, использованный в исследовании SWOG, который показал замедление прогрессирования заболевания и метастазирования [3].

Для пациентов с обнаруживаемой остаточной болезнью при контрольной цистоскопии, независимо от того, были проведены 1 или 2 курса индукционной терапии, предпочтительна поддерживающая терапия БЦЖ. Эта рекомендация основана на выводах о том, что индукционный курс внутрипузырной терапии с последующим поддерживающим режимом дает лучшие результаты, чем внутрипузырная химиотерапия [3].

Неoadъювантная химиотерапия потенциально может привести к эффектам, которые определяются на мпМРТ в связи с изменением клинической стадии [31]. Однако остается неизвестным, можно ли использовать систему описания и обработки данных лучевых исследований с использованием мпМРТ мочевого пузыря после неoadъювантной химиотерапии для оценки терапевтических эффектов [31].

■ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках проспективного исследования набрано 15 пациентов, которым выполнено МРТ-сканирование мочевого пузыря в мультипараметрическом режиме с внутривенным контрастным усилением. Определялась вероятность мышечной инвазии опухоли с использованием стандартизированной методики описания и интерпретации данных мультипараметрической МРТ мочевого пузыря и установлением категории оценок от 1 до 5. В результате проведения мпМРТ перед ТУР на карте-схеме мочевого пузыря были описаны определяемые очаги. Чувствительность, специфичность и точность определения мышечной инвазии при раке мочевого пузыря с использованием мультипараметрической МРТ составили 90,0; 80,0 и 86,7% соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз при уротелиальных опухолях варьирует в зависимости от распространения опухоли в мышечную стенку. После диагностики РМП пациенты подвержены риску возникновения новых очагов, в связи с чем осуществляется постоянный мониторинг с выполнением ТУР. Диагностика РМП включает ряд используемых взаимодополняемых методов. ТУР опухоли мочевого пузыря остается «золотым стандартом». Продолжается поиск новых неинвазивных подходов при наблюдении за данной категорией пациентов. Одним из перспективных направлений является использование мпМРТ мочевого пузыря, которая на современном этапе показывает хорошие

результаты с применением системы описания и обработки данных лучевых исследований мочевого пузыря как при первичном стадировании в определении вероятности мышечной инвазии опухоли, так и при оценке эффективности неоадьювантной полихимиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Babjuk M. et al. EAU Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) 2022 [Electronic resource]. European Association of Urology. Arnhem, 2022. – Mode of access: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2022.pdf>. – Date of access: 09.06.2022.
2. Witjes J.A. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022 [Electronic resource]. European Association of Urology. Arnhem, 2022. – Mode of access: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>. – Date of access: 09.06.2022.
3. Bladder Cancer [Electronic resource]. NCCN Guidelines Version 2.2022. – Mode of access: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>. – Date of access: 09.06.2022.
4. Panebianco V. et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur. Urol.*, 2018;74(3):294–306.
5. Ferlay J. et al. Cancer Today [Electronic resource]: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 /; Global Cancer Observatory. Lyon, 2022. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/home>. – Date of access: 09.06.2022.
6. IARC. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, Worldwide, both sexes, all ages. 2021. World Source: Globocan 2020 Cancer [Electronic resource]. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. – Date of access: 09.06.2022.
7. Okeanov A.E. et al. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Control Organization Department for 2010–2019. Minsk: N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, 2020:298 p.
8. Paner G.P. et al. Challenges in pathologic staging of bladder cancer: proposals for fresh approaches of assessing pathologic stage in light of recent studies and observations pertaining to bladder histioanatomic variances. *Adv. Of Anat. Pathol.*, 2017;24:113–27.
9. Soukup V. et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: a European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel systematic review. *Eur. Urol.*, 2017;72:801–813.
10. DeGeorge K.C. et al. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician.*, 2017;96:507–514.
11. Xu Y. et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine*, 2017;96:e8588.
12. Antoni S. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur. Urol.*, 2017;71:96–108.
13. Carlo M.I., Ravichandran V., Srinivasan P. et al. Cancer Susceptibility Mutations in Patients With Urothelial Malignancies. *The J. of Clin. Oncol.*, 2020;38:406–414.
14. Association of Oncologists of Russia et al. Bladder cancer: clinical recommendations [Electronic resource]. M., 2018. – Mode of access: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. – Date of access: 09.06.2022.
15. Brierley J.D. et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer [Electronic resource]. Oxford, 2016. – Mode of access: <https://www.uicc.org/resources/tnm>. – Date of access: 09.06.2022.
16. Amin M.B. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer Int. Publ., 2017:1032 p.
17. Van Rhijn B.W.G. et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur. Urol. and Oncol.*, 2021;4:182.
18. Ritch C.R. et al. Use and Validation of the AUA/SUO Risk Grouping for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer in a Contemporary Cohort. *J. of Urol.*, 2020;203:505–511.
19. Krajewski W. et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res.*, 2017;26:625.
20. Anufreenok I.V. et al. *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinic. protocol. Minsk: Professional Publications*, 2019; 613 p.
21. Lawrence H. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT) Lawrence2019 Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl. Androl. Urol.*, 2020;9(6):3056–3072.
22. Weiner A.B. et al. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. *Eur. Urol. and Oncol.*, 2019;2:304.
23. Zainfeld D., Daneshmand S. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Improving Quality Through New Techniques and Technologies. *Curr. Urol. Rep.*, 2017;18:34.
24. Rolevich A.I. et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J. of Urol.*, 2017;35:745–752.
25. Daneshmand S. et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol. and Oncol.*, 2018;36:361.e1–e6.
26. Daneshmand S. et al. Efficacy and Safety of Blue Light Flexible Cystoscopy with Hexaminolevulinate in the Surveillance of Bladder Cancer: A Phase III, Comparative, Multicenter Study. *J. of Urol.*, 2018;199:1158–1165.
27. Inoue K. et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer*, 2012;118:1062–1074.
28. Mariappan P. et al. Predicting grade and stage at cystoscopy in newly presenting bladder cancers-a prospective double-blind clinical study. *Urology*, 2017;109:134–139.



29. Trinh T.W. et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom. Radiol.*, 2018;43:663.
30. Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and bladder tumours. *Eur. Urol.*, 2016;70:106–119.
31. Baorui Y. et al. Role of Vesical Imaging – Reporting and Data System in predicting muscle-invasive bladder cancer: A diagnostic meta-analysis. *Int. J. of Urol.*, 2021;29.
32. Suarez-Ibarrola R. et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of non-muscle invasive bladder cancer patients undergoing transurethral resection of bladder tumor. *BJU Int.*, 2019;123(4):646–650.
33. Hugh Mostafid H. et al. Best Practices to Optimise Quality and Outcomes of Transurethral Resection of Bladder Tumours. *Eur. Urol. Onol.*, 2021;4(1):12–19.
34. Jones H.C., Swinney J. The treatment of tumours of the bladder by transurethral resection. *Br. J. of Urol.*, 1962;34:215–220.
35. Engilbertsson H. et al. Transurethral bladder tumor resection can cause seeding of cancer cells into the bloodstream. *J. of Urol.*, 2015;193:53–57.
36. Weldon T.E., Soloway M.S. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology*, 1975;5:824–827.
37. Murugavaithianathan P. et al. Bipolar transurethral resection of bladder tumor provides better tissue for histopathology but has no superior efficacy and safety: a randomized controlled trial. *J. of Endourol.*, 2018;32:1125–1130.
38. Zhao C. et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *J. of Endourol.*, 2016;30:5–12.
39. Mostafid H. et al. Transurethral resection of bladder tumor: the neglected procedure in the technology race in bladder cancer. *Eur. Urol.*, 2020;77:669–670.
40. Cambier S. et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder. *Urol. Sci.*, 2018;69(1):60–69.
41. Mariappan P. et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur. Urol.*, 2010;57:843–849.
42. Divrik R.T. et al. Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur. Urol.*, 2010;58:185–190.
43. Tseng W.H. et al. Role of second-look transurethral resection of bladder tumors for newly diagnosed T1 bladder cancer: Experience at a single center. *Urol. Sci.*, 2018;29(2):95–99.
44. Tseng W.H. et al. Therapeutic benefit of second-look transurethral resection of bladder tumors for newly diagnosed T1 bladder cancer: a single-center experience. *Int. Urol. Nephrol.*, 2019;51:1335–1342.
45. Naselli A. et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol. Focus*, 2018;4:558–567.
46. Gontero P. et al. The impact of retransurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade / Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette–Guérin. *BJU Int.*, 2016;118:44–52.
47. Soria F. et al. The rational and benefits of the second look transurethral resection of the bladder for T1 high grade bladder cancer. *Transl. Androl. Urol.*, 2019;8:46–53.
48. Van der Meijden A. et al. Significance of Bladder Biopsies in Ta, T1 Bladder Tumors: A Report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur. Urol.*, 1999;35:267–271.
49. Kramer M.W. et al. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol. Focus*, 2017;3:567–576.
50. Klaassen Z. et al. Treatment Strategy for Newly Diagnosed T1 High-grade Bladder Urothelial Carcinoma: New Insights and Updated Recommendations. *Eur. Urol.*, 2018;74:597–608.