

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Данный обзор представляет собой обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря (НИРМП): опухолям стадии Ta, T1 и карциноме in situ. Если не указано иное, вся информация относится к переходно-клеточному раку. Цель рекомендаций заключается в том, чтобы дать практические рекомендации по клиническому лечению НИРМП, уделяя особое внимание клиническим проявлениям и тактике ведения.

Кроме того, опубликованы отдельные документы ЕАУ с рекомендациями по опухолям верхних мочевыводящих путей [1], мышечно-инвазивному раку мочевого пузыря (МИРМП) [2] и первичному раку уретры [3]. Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по МНИРМП состоит из международной многопрофильной команды экспертов, включая уролога, онкоуролога, морфолога и статистика. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак мочевого пузыря (РМП). В 2021 г. в рабочую группу по МНИРМП включено два представителя пациентов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по МНИРМП. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, последняя из которых датируется 2022 г. [4], а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по раку мочевого пузыря были опубликованы в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2021 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во все разделы включены дополнительные данные. Основные изменения внесены в следующие разделы:

5.4. Методы визуализации – учтена система диагностики Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS]).

- 5.7.3 Наблюдение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря – добавлена информация по роли биомаркеров мочи в выборе индивидуальной стратегии наблюдения.
- 5.8 Цистоскопия – включены данные по интраоперационному маневру («сдавление емкости с ирригационной жидкостью»); изменена соответствующая рекомендация.

5.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Рекомендации	СР
У мужчин цистоскопия проводится гибким эндоскопом (если имеется в наличии); для уменьшения болевого синдрома при прохождении мембранозного и простатического отдела уретры можно сдавить емкость с ирригационной жидкостью	Сильная

• 5.10.2.2. Оценка качества резекции – добавлены новые данные и изменена рекомендация:

Рекомендации	СР
Необходимо выполнить отдельные шаги:	
Необходимо взять биопсию из любого измененного участка. Биопсия внешне нормальной слизистой (треугольник Льюто, дно мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется только в случае положительного результата цитологического исследования мочи или биомаркеров мочи. Если доступно оборудование, следует выполнить биопсию под контролем ФДД	Сильная

- 7.2.1.3.2. Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками – Микроволновая гипертермия
- добавлен новый раздел 7.3. Внутрипузырная хемоабляция и неoadъювантная терапия.
- 7.6.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии, позднем рецидиве после БЦЖ-терапии, рецидиве низкой степени злокачественности и у пациентов с непереносимостью БЦЖ-терапии – изменены две рекомендации.

Общие рекомендации	СР
Пациентам с опухолями высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо взвешивать дополнительную пользу поддерживающей терапии на втором и третьем году с расходами, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой препаратов. Кроме того, можно обсудить раннюю радикальную цистэктомию	Сильная
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования показана ранняя радикальная цистэктомию (см. раздел 7.5). При отказе или наличии противопоказаний проводится БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1–3 лет	Сильная

7.8. Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ* в зависимости от группы риска

<i>Категория риска EAU: высокий</i>	
Внутрипузырная БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1–3 лет или радикальная цистэктомию	Сильная

- глава 8 – дополнительная информация по методам визуализации и биомаркерам мочи.

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. по МНИРМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций по МНИРМП. Из полученных статей исключены базовые исследования, серии случаев, отчеты и комментарии редакторов. Включены только исследования взрослых пациентов, результаты которых опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 29 мая 2020 г. по 3 июня 2021 г. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре и базе Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдена и проанализирована 1463 статья. В настоящие рекомендации всего включено 40 новых публикаций. Поисковая стратегия представлена по адресу: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

В разделах 3–6 («Эпидемиология, этиология и патогенез», «Стадирование и классификация», «Диагностика» и «Прогнозирование рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря») литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируются по степени (СР) согласно классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. В разделах 7 и 8 («Лечение» и «Наблюдение») использовали систему, модифицированную из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах, 2009 г. [5].

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [6, 7]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций [5];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [8]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2021 г. 2.3. Будущие цели

В следующее обновление рекомендаций будут включены результаты проводимого в настоящее время исследования («Валидация определения неэффективности БЦЖ/БЦЖ-нечувствительных опухолей у пациентов с мышечно-неинвазивным переходо-клеточным раком мочевого пузыря: международное многоцентровое ретроспективное исследование»).

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

РМП занимает 7-е место по распространенности у мужчин и 10-е – у лиц обоих полов [9]. По всему миру стандартизированная по возрасту встречаемость составляет 9,5 и 2,4 случая на 100 000 мужчин и женщин соответственно [9], а в Европейском союзе (ЕС) – 20 и 4,6 случая соответственно [9].

Во всем мире стандартизированная по возрасту смертность от РМП у мужчин и женщин составила 3,3 и 0,86 случая на 100 000 человек соответственно [9]. Показатели встречаемости и смертности широко варьируют между странами из-за различий в факторах риска, особенностей выявления и диагностики и доступности лечения. Кроме того, вариации отчасти связаны с различной методологией и качеством сбора данных [10]. В ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что, вероятно, отражает уменьшение воздействия причинных факторов [11].

Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия Та, карцинома in situ) или подслизистой оболочкой (стадия Т1); у больных молодого возраста (<40 лет) данный показатель еще выше [12]. Эти категории РМП имеют высокую распространенность вследствие длительной выживаемости многих пациентов и низкой канцероспецифической смертности по сравнению с МИРМП [9, 10].

3.2. Этиология

Курение табака – важнейший фактор риска РМП, на который приходится почти 50% случаев [10, 11, 13–15] (УД: 3). Риск РМП повышается с увеличением длительности и интенсивности курения [14]. Сигареты с низким содержанием смол не снижают риск развития РМП по сравнению с обычными сигаретами [14]. В литературе не представлено убедительных данных по риску при курении электронных сигарет, однако в моче выявляются канцерогены [16]. Воздействие сигаретного дыма в окружающей среде также повышает риск развития РМП [10]. Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выделяются из организма через почки.

Производственное воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов на рабочем месте – второй по важности фактор риска РМП, на который приходится до 10% всех случаев. Такой тип воздействия имеет место в основном на промышленных предприятиях, выпускающих и использующих краски, красители, металл и нефтепродукты [10, 11, 17, 18]. В развитых промышленных странах этот риск снижается за счет

рекомендаций по технике безопасности на рабочем месте, поэтому у рабочих, занятых в химической промышленности, РМП теперь встречается не чаще, чем среди населения в целом [10, 17, 18]. Производственное воздействие выхлопных газов дизельного двигателя является достоверным фактором риска (отношение шансов 1,61 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–2,40)) [19].

Несмотря на то чтоотягощенный семейный анамнез не является прогностическим фактором [20] и к настоящему времени не выявлено специфических генетических вариаций при РМП, генетическая предрасположенность оказывает влияние на частоту возникновения РМП посредством повышения чувствительности к другим факторам риска [10, 21–25]. Данный факт может обуславливать семейные случаи РМП с повышением риска у родственников первой и второй линии (отношение риска 1,69, 95% ДИ 1/4, 1,47–1,95, $p < 0,001$) [26].

Хотя не определено, насколько важно выпивать определенное количество жидкости, хлорирование питьевой воды и последующий уровень тригалогенметанов имеют потенциально канцерогенный эффект, при этом примеси мышьяка в питьевой воде повышает риск РМП [10, 27] (УД: 3). Прием мышьяка и курение имеют комбинированный эффект [28]. Связь между окрашиванием волос и риском РМП остается неясной. Хотя считается, что риск выше у пациентов с медленным ацетилированием NAT2 [10], в крупном проспективном когортном исследовании не выявлено связи между использованием краски для волос и риском развития большинства онкологических заболеваний, а также канцероспецифической смертностью [29]. Особенности питания имеют незначительное влияние. Флавоноиды и средиземноморская диета, характеризующаяся высоким потреблением овощей и ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла) и умеренным потреблением белка, имеет протективный эффект в отношении риска РМП (отношение риска 0,85 (95% ДИ 0,77–0,93)) [30–35]. Повышенное потребление фруктов снижает риск развития РМП, хотя в настоящее время подтверждено влияние только у женщин (отношение риска 0,92; ДИ 0,85–0,99) [36].

Воздействие ионизирующей радиации повышает риск РМП. Циклофосфамид и пиоглитазон имеют слабую связь с развитием РМП [10, 27, 37] (УД: 3). Влияние метаболических факторов (индекса массы тела, артериального давления, уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов крови) до конца не изучено [38]. Кроме того, этиологическую роль может играть шистосомоз, хронический эндемический цистит, связанный с повторным инфицированием паразитом из класса трематод [10] (УД: 3).

3.3. Гистологические типы

В настоящих рекомендациях представлена информация только по переходно-клеточному раку, если нет других указаний.

3.4. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу

Резюме по данным литературы	УД
Во всем мире РМП занимает 11-е место среди наиболее часто диагностированных злокачественных опухолей	2a
Описан ряд факторов, связанных с риском развития РМП	3
Курение является самым важным фактором риска РМП	3

4. Стадирование и классификация

4.1. Определение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

По классификации TNM папиллярные опухоли, ограниченные слизистой и подслизистой оболочкой, относятся к стадии Ta и T1 соответственно [39]. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному in situ (Tis). При этих опухолях можно проводить трансуретральную резекцию (ТУР) и/или внутривезикулярные инстилляции, и поэтому с точки зрения лечения они объединены под общим названием МНИРМП. Термин «мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря» описывает целую группу опухолей, и во всех случаях необходимо указывать стадию T, степень дифференцировки и другие характеристики опухоли (см. разделы 4.5, 4.7 и сайт International Collaboration on Cancer Reporting website: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-the-bladder-cystectomy-cystoprostatec>). Термин «поверхностный рак мочевого пузыря» больше не употребляется, поскольку он некорректен.

4.2. Классификация TNM

Принятая в 2009 г. Международным противораковым союзом (UICC) классификация TNM была пересмотрена в 2017 г. (8-е издание), однако изменения не коснулись опухолей мочевого пузыря (табл. 4.1) [39].

Таблица 4.1. Классификация рака мочевого пузыря, TNM, 2017

Т – первичная опухоль
<p>TX – первичная опухоль не может быть оценена</p> <p>T0 – нет данных о первичной опухоли</p> <p>Ta – неинвазивная папиллярная карцинома</p> <p>Tis – карцинома <i>in situ</i>: «плоская опухоль»</p> <p>T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань</p> <p>T2 – опухоль распространяется в мышечный слой</p> <p> T2a – опухолевая инвазия в поверхностную мышечную ткань (внутренняя половина)</p> <p> T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)</p> <p>T3 – опухоль распространяется в околопузырную жировую клетчатку</p> <p> T3a – микроскопическая инвазия</p> <p> T3b – макроскопическая инвазия (образование за пределами мочевого пузыря)</p> <p>T4 – опухолевая инвазия в одну из следующих структур: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка</p> <p> T4a – опухолевая инвазия в предстательную железу, матку или влагалище</p> <p> T4b – опухолевая инвазия в стенку таза или брюшную стенку</p>
N – лимфатические узлы
<p>NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены</p> <p>N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах</p> <p>N1 – метастазы в единичном лимфоузле в малом тазу (гипогастральном, запирательном, наружном подвздошном или предкрестцовом)</p> <p>N2 – метастазы в нескольких лимфатических узлах в малом тазу (гипогастральных, запирательных, наружных подвздошных или предкрестцовых)</p> <p>N3 – метастазы в общем подвздошном лимфатическом узле (узлах)</p>
M – отдаленные метастазы
<p>MX – отдаленные метастазы не могут быть оценены</p> <p>M0 – нет отдаленных метастазов</p> <p> M1a – имеются метастазы в нерегионарных лимфоузлах</p> <p> M1b – имеются метастазы в других локализациях</p>

4.3. Подразделение стадии T1

По данным ретроспективных когортных исследований, прогностическое значение имеют глубина и степень инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки (подразделение стадии T1) [40, 41] (УД: 3). Такое разделение приводится в последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [42]. К настоящему времени не определено, каким образом наиболее оптимально разделять стадию T1 [42, 43].

4.4. Карцинома *in situ* и ее классификация

Карцинома *in situ* представляет собой плоскую неинвазивную переходно-клеточную карциному высокой степени злокачественности. Ее можно пропустить во время цистоскопии или принять за воспалительные изменения, если не выполнить биопсию. Она часто имеет мультифокальный характер и может развиваться не только в мочевом пузыре, но также в верхних мочевыводящих путях, протоках предстательной железы и простатическом отделе уретры [44].

Классификация карциномы *in situ* по клиническому типу [45]:

- первичная: изолированная карцинома *in situ* при отсутствии ранее или одновременно выявленной папиллярной опухоли или ранее выявленной карциномы *in situ*;
- вторичная: карцинома *in situ*, выявленная во время контрольной цистоскопии у пациентов, у которых ранее были другие опухоли, но не карцинома *in situ*;
- сопутствующая: карцинома *in situ* при наличии любой другой переходно-клеточной опухоли в мочевом пузыре.

4.5. Системы оценки степени злокачественности мышечно-неинвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря

4.5.1. Различные системы оценки степени злокачественности

В 2004 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию переходно-клеточных опухолей, которые стали включать папиллярную переходно-клеточную опухоль с низким злокачественным потенциалом

(PUNLMP), МНИРМП низкой (LG) и высокой (HG) степени злокачественности. Эта система ВОЗ была обновлена в 2016 г. и останется без изменений в следующей классификации 2022 г. В классификации изменена стратификация пациентов по отдельным группам по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г., в которой опухоли разделяли по степени злокачественности на G1, G2 и G3 [42, 46].

Следует отметить значительный сдвиг пациентов между прогностическими категориями в системах 1973 и 2004/2016 гг. (см. рис. 4.1), например, увеличение числа пациентов с РМП высокой степени злокачественности (ВОЗ 2004/2016) из-за включения части больных с РМП категории G2, несмотря на более благоприятный прогноз, чем у категории G3 (ВОЗ 1973) [47]. Согласно результатам многоцентрового анализа индивидуальных данных пациентов, за последние 10 лет пропорция опухолей, классифицируемых как PUNLMP, уменьшилась до очень низкого уровня (ВОЗ 2004/2016) [48].

4.5.2. Прогностическая значимость степени злокачественности

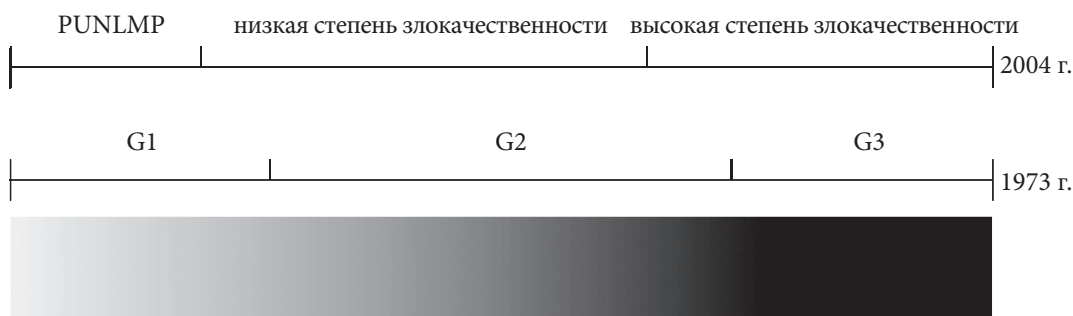
В систематическом обзоре и метаанализе не показано, что классификация 2004/2016 гг. превосходит классификацию 1973 г. в прогнозировании рецидива и прогрессирования [47] (УД: 2а).

Для сравнения прогностической значимости обеих классификаций ВОЗ проведен анализ индивидуальных данных 5145 пациентов с первичным МНИРМП стадии Ta/T1 из 17 центров в Европе и Канаде. Больным проводилась ТУР опухоли мочевого пузыря с последующей внутрипузырной химиотерапией (ХТ) по решению врача. Результаты этого крупного исследования прогностических факторов свидетельствуют о том, что классификации ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг. позволяют прогнозировать прогрессирование, но не рецидив РМП. Классификация ВОЗ 1973 г. позволяет точнее прогнозировать прогрессирование НИРМП стадии Ta/T1, чем классификация ВОЗ 2004/2016 гг. Четырехуровневая комбинация (G1/низкой степени злокачественности, G2/низкой степени злокачественности, G2/высокой степени злокачественности и G3/высокой степени злокачественности) обеих систем классификации превосходит по точности каждую из систем, поскольку позволяет разделить опухоли G2 на две подгруппы (низкой и высокой степени злокачественности), которые отличаются по прогнозу [49].

По данным анализа подгрупп 3311 пациентов с первичным РМП стадии Ta, опухоли PUNLMP имеют такой же прогноз, как и опухоли стадии Ta/низкой степени злокачественности [50]. Следовательно, в классификации ВОЗ 2004/2016 гг. не рекомендуется больше использовать PUNLMP как отдельную категорию.

4.5.3. Клиническое применение систем оценки степени злокачественности

- В настоящее время для клинического применения рекомендуется использовать классификацию ВОЗ 2016 г., однако ряд морфологов по-прежнему используют классификацию ВОЗ 1973 г.
- Наиболее важные параметры, которые необходимо учитывать при использовании любой классификации, включают воспроизводимость между исследователями и прогностическую значимость (см. разделы 4.5.1 и 4.6).
- Для более удобного применения в рутинной клинической практике рабочая группа подготовила рекомендации на основе обеих классификаций.



Гистологический спектр переходно-клеточного рака

Рис. 4.1. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [49]*

* Опухоли G1 по классификации ВОЗ 1973 г. разделили на папиллярные переходно-клеточные образования низкого злокачественного потенциала (PUNLMP) и рак низкой степени злокачественности в классификации ВОЗ 2004 г., а опухоли G2 – на опухоли низкой и высокой степени злокачественности. Все опухоли G3 по классификации 1973 г. классифицируются как опухоли высокой степени злокачественности (воспроизведено с разрешения Elsevier).

PUNLMP является неинвазивной опухолью и по классификации AJCC/UICC имеет стадию pTa. (рисунок воспроизведен с разрешения Elsevier).

4.6. Вариабельность определения стадии и степени злокачественности между одним и разными исследователями

Среди морфологов наблюдаются значительные различия в диагностике карциномы *in situ*, с совпадением диагноза только в 70–78% случаев [52] (УД: 2а). Кроме того, существуют различия между исследователями в классификации опухолей стадии Та и их дифференциации от стадии Т1, а также в оценке степени злокачественности по классификациям 1973 и 2004/2016 гг. В целом стадия и степень злокачественности совпадают в 50–60% случаев [53–56] (УД: 2а). В опубликованных сравнительных работах не подтверждено, что классификация ВОЗ 2004/2016 гг. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [47].

4.7. Редкие гистологические варианты и лимфососудистая инвазия

В настоящее время используется следующая классификация [57, 58]:

1. Переходно-клеточный рак (более 90% случаев).
2. Переходно-клеточные раки с частичной плоскоклеточной и/или железистой или трофобластной дифференцировкой.
3. Микропапиллярный переходно-клеточный рак.
4. Гнездный вариант (включая крупно-гнездный вариант) и микрокистозный переходно-клеточный рак.
5. Плазмцитомоидный, гигантоклеточный, перстневидный, диффузный, недифференцированный рак.
6. Лимфоэпителиома-подобный рак.
7. Мелкоклеточные раки.
8. Саркоматоидный переходно-клеточный рак.
9. Нейроэндокринный вариант переходно-клеточного рака.
10. Некоторые переходно-клеточные раки с другими редкими вариантами дифференцировки.

Описаны также другие варианты, встречающиеся крайне редко.

При большинстве вариантов переходно-клеточного рака прогноз хуже, чем у классических папиллярных опухолей высокой степени злокачественности [2, 59–66] (УД: 3).

Наличие лимфососудистой инвазии (ЛВИ) в препарате после ТУР связано с последующим повышением стадии и неблагоприятным прогнозом [67–71] (УД: 3).

4.8. Молекулярная классификация

В настоящее время изучается прогностическая роль молекулярных маркеров [72–76]. Хотя они выглядят перспективными, в особенности сложные подходы, например стратификация пациентов на основании молекулярной классификации, молекулярные маркеры не подходят для рутинной клинической практики [43, 77, 78].

4.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по классификации рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM	2а
Папиллярная опухоль, ограниченная слизистой и подслизистой оболочкой, относится к стадии Та и Т1 соответственно. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному <i>in situ</i> (Tis)	2а
Для гистологической классификации МНИРМП следует использовать классификацию ВОЗ 1973 (G1-G3) и/или 2004/2016 гг. (PUNLMP, низкой/высокой степени злокачественности)	2а
Обе классификации ВОЗ, 1973 и 2004/2016 гг., позволяют прогнозировать вероятность прогрессирования, но не рецидива	2а
Классификация ВОЗ 1973 г. позволяет точнее прогнозировать прогрессирование НИРМП стадий Та/Т1, чем классификация ВОЗ 2004/2016 гг. Четырехуровневая комбинация (G1/низкой степени злокачественности, G2/низкой степени злокачественности, G2/высокой степени злокачественности и G3/высокой степени злокачественности) обеих классификаций превосходит по точности каждую из них	2а
Классификация ВОЗ 2004/2016 гг. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г.	2а
Опухоли PUNLMP имеют аналогичный прогноз, как и опухоли стадии Та/низкой степени злокачественности	2а

Рекомендация	СР
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM 2017 г.	Сильная
Для гистологической классификации следует использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг.	Слабая
Не используйте термин «поверхностный рак мочевого пузыря»	Сильная

5. Диагностика

5.1. Анамнез пациента

Тщательный сбор анамнеза является обязательным.

5.2. Признаки и симптомы

Самым частым симптомом при МНИРМП является гематурия. По сравнению с микрогематурией макрогематурия в качестве первого симптома связана с более высокой степенью злокачественности [79]. У пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, особенно накопительного характера, можно заподозрить карциному *in situ*.

5.3. Физикальное исследование

Обязательно проводится тщательное физикальное обследование, хотя оно не позволяет диагностировать МНИРМП.

5.4. Методы визуализации

5.4.1. Компьютерная томография и экскреторная урография

На компьютерной томографии (КТ) можно диагностировать папиллярные опухоли мочевыводящих путей, которые могут выглядеть как дефекты наполнения или вызывать гидронефроз [80].

Экскреторная урография является альтернативным вариантом, если КТ недоступна [81] (УД: 2b), но, в частности, при МИРМП и раке верхних мочевыводящих путей КТ-урография более информативна, чем экскреторная урография (включая состояние лимфоузлов и прилегающих органов).

Необходимость выполнения КТ-урографии или экскреторной урографии у всех пациентов с опухолью мочевого пузыря остается противоречивой из-за низкой частоты клинически значимых изменений [82–84] (УД: 2b). Опухоли верхних мочевыводящих путей встречаются редко (1,8%), но выявляются в 7,5% случаев при РМП, располагающемся в зоне треугольника Льео [83] (УД: 2b). При многочисленных опухолях и опухолях высокого риска во время наблюдения чаще обнаруживаются опухоли верхних мочевыводящих путей [85] (УД: 2b).

5.4.2. Ультразвуковое исследование

Трансабдоминальное УЗИ проводится в дополнение к физикальному исследованию, поскольку метод имеет относительно высокую чувствительность в диагностике различных патологий верхних и нижних мочевыводящих путей. УЗИ позволяет охарактеризовать образования почек, выявить гидронефроз и внутрипросветные образования в мочевом пузыре, но не позволяет исключить все возможные причины гематурии [86, 87] (УД: 3). Кроме того, УЗИ не дает возможности исключить наличие опухолей в верхних мочевыводящих путях, поэтому не может заменить КТ-урографию.

5.4.3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в диагностике и стадировании РМП до конца не определена. Недавно опубликован стандартизированный протокол описания результатов МРТ у пациентов с РМП (Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS]), однако необходимо провести его валидацию [88]. По данным первого систематического обзора, включавшего 8 исследований, шкала VI-RADS позволяет точно дифференцировать МНИРМП от МИРМП с высокой согласованностью результатов между исследователями [89].

Методы визуализации (экскреторная урография, КТ-урография, УЗИ или МРТ) не позволяют выявить карциному *in situ* (УД: 4).

5.5. Цитологическое исследование мочи

Исследование собранной при мочеиспускании мочи или смывов из мочевого пузыря на предмет наличия слущенных опухолевых клеток имеет высокую чувствительность при опухолях G3/высокой степени злокачественности (84%), но низкую чувствительность при РМП G1/низкой степени злокачественности (16%) [90]. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциномы *in situ* составляет 28–100% [91] (УД: 1b). Цитологическое исследование представляет собой полезный метод, например, в качестве дополнения к цистоскопии при наличии РМП G3/высокой степени злокачественности или карциномы *in situ*. Положительный результат цитологического исследования мочи, полученной при мочеиспускании, указывает на переходно-клеточную опухоль в любом месте мочевыводящих путей; однако отрицательный результат анализа не позволяет исключать наличие опухолей.

Интерпретация цитологического исследования зависит от врача-лаборанта [92, 93]. Небольшое количество клеток, инфекция мочевыводящих путей, наличие камней или внутрипузырные инстиляции могут отрицательно влиять на результат, но у опытного специалиста специфичность метода превышает 90% [92] (УД: 2b).

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [94]:

- невозможно установить адекватный диагноз (отсутствие диагноза);
- отсутствие переходно-клеточного рака высокой степени злокачественности (отрицательный);
- атипический переходно-клеточный эпителий (атипия);
- подозрение на переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности (подозрение);
- переходно-клеточный рак G3/высокой степени злокачественности (HGUC);

Принцип системы и ее терминология подчеркивают роль цитологического исследования мочи в выявлении опухолей G3/высокой степени злокачественности (HG). Парижская система валидирована в ряде ретроспективных исследований [95, 96].

Сбор мочи проводится согласно рекомендациям, представленным в разделе 5.9. Как правило, достаточно одного центрифуга Cytospin из образца мочи [97]. При подозрительном результате цитологического исследования рекомендуется его повторить [98] (УД: 2b).

5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче

Учитывая низкую чувствительность цитологического исследования мочи, разработаны многочисленные маркеры в моче [99], однако ни один из них не принят в качестве стандартных анализов при диагностике или наблюдении в клинической практике или рекомендациях.

В отношении доступных в настоящее время анализов можно сделать следующие выводы:

- чувствительность обычно выше за счет более низкой специфичности, сравнимой с цитологическим исследованием мочи [100–105] (УД: 3);
- доброкачественные изменения и БЦЖ-терапия влияют на уровень многих маркеров в моче [100–102] (УД: 1b);
- чувствительность и специфичность анализа на маркеры в моче зависят от клинического контекста (скрининг, первичная диагностика, наблюдение (при высоком риске, низком/промежуточном риске)) [101, 102] (УД: 3);
- широкий разброс информативности маркеров и низкая воспроизводимость могут быть связаны с отбором пациентов и сложностью используемых лабораторных методов [102, 103, 106–113];
- положительный результат цитологического исследования, тестов UroVysion (FISH), Nuclear Matrix Protein (NMP)22®, Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)3/Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) и анализа микросателлитов у пациентов с отрицательным результатом цистоскопии и отсутствием изменений в верхних мочевыводящих путях связан с риском раннего рецидива и, возможно, прогрессирования [107, 109, 112–117] (УД: 2b);
- в настоящее время в проспективных многоцентровых исследованиях оценивают новые тесты, которые основаны на различных молекулярных маркерах [106, 108, 112, 118–121].

5.7. Практическое применение цитологического исследования мочи и маркеров

Необходимо учитывать цели цитологического исследования или молекулярных анализов мочи, перечисленные ниже.

5.7.1. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП

При скрининге на РМП в группах высокого риска для выявления гематурии можно применять анализ тест-полоской, а в случае положительного результата проводить исследование на FGFR3, NMP22 или UroVision [122, 123]. Низкая частота РМП в популяции и относительно длительное выполнение анализов делают их непрактичными и экономически нецелесообразными [115, 123]. Рутинный скрининг РМП не рекомендуется [115, 122, 123].

5.7.2. Обследование пациентов с гематурией или другими симптомами, позволяющими заподозрить наличие РМП (первичное выявление)

Принято считать, что ни один из анализов не заменит цистоскопию. Цитологическое исследование мочи или анализ маркеров можно использовать в дополнение к цистоскопии для выявления невидимых опухолей, в особенности карциномы *in situ*. В этом случае особенно важны чувствительность и специфичность в диагностике опухолей высокой степени злокачественности.

5.7.3. Наблюдение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Проводились исследования, в которых сравнивали роль цитологического исследования мочи и анализа на маркеры во время наблюдения пациентов с МНИРМП [106, 107, 119, 120, 124].

5.7.3.1. Наблюдение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

Опухоли высокого риска следует выявлять на ранних этапах, а процент пропущенных опухолей должен быть как можно ниже. Следовательно, наилучшая стратегия наблюдения в таких случаях включает проведение цистоскопии и цитологического исследования (см. главу 8).

5.7.3.2. Наблюдение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря низкого и промежуточного риска

Чтобы уменьшить количество выполняемых цистоскопий, маркеры в моче должны позволить диагностировать рецидив до того, как опухоли станут крупными и множественными. Ограничение цитологического исследования мочи состоит в низкой чувствительности к рецидивам опухолей низкой степени злокачественности [101, 107] (УД: 1b).

Согласно современным данным, никакие маркеры в моче не могут заменить цистоскопию во время наблюдения и не позволяют снизить частоту выполнения цистоскопии. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) показано, что положительный результат анализа микросателлитов позволяет улучшить качество контрольной цистоскопии [125] (УД: 1b). Это подтверждает вспомогательную роль неинвазивных анализов мочи, которые выполняются перед проведением контрольной цистоскопии [125] (см. раздел 8.1).

В настоящее время доступны четыре перспективных биомаркера мочи: Sx-Bladder [106, 121], ADX-Bladder [118], Xpert Bladder [119] и EpiCheck [120]. Хотя их не оценивали в РКИ, в референтных исследованиях показана высокая чувствительность и отрицательная прогностическая ценность в отношении РМП высокой степени злокачественности, достигающая показателей цистоскопии. Эти маркеры можно использовать, чтобы отказаться от цистоскопии и/или отложить ее проведение, поскольку они позволяют диагностировать редкие рецидивы опухолей высокой степени злокачественности/G3 при МНИРМП низкой/высокой степени злокачественности (G1-2).

5.8. Цистоскопия

Диагноз папиллярного РМП в конечном итоге зависит от цистоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования резецированного материала. Для диагностики карциномы *in situ* используют сочетание цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологического исследования биоптатов из нескольких участков мочевого пузыря [126].

Цистоскопию вначале проводят амбулаторно. Гибкий цистоскоп и топическое применение лубриканта с анестетиком позволяют с большей вероятностью провести осмотр мочевого пузыря по сравнению с ригидным эндоскопом, особенно у мужчин [127, 128] (УД: 1b).

С целью уменьшения болевого синдрома при прохождении мембранозного и простатического отдела уретры гибким цистоскопом можно увеличить давление в уретре путем сдавливания емкости с ирригационной жидкостью [129, 130].



Рис. 5.1. Схема мочевого пузыря

5.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике неинвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика РМП основана на цистоскопии	1
Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность в выявлении опухолей высокой степени злокачественности, включая карциному <i>in situ</i>	2b

Рекомендации	СР
Необходимо собирать анамнез пациента с акцентом на симптомы нарушенного мочеиспускания и гематурию	Сильная
В рамках первичного обследования пациентов с гематурией показано УЗИ почек и мочевого пузыря и/или КТ-урография (или экскреторная урография)	Сильная
При выявлении опухоли мочевого пузыря КТ-урография показана лишь в отдельных случаях (например, при локализации опухоли в зоне треугольника Льебо, множественных опухолях или опухолях высокой степени злокачественности)	Сильная
Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подозрительными на РМП, или при наблюдении. Ее нельзя заменить цитологическим исследованием мочи или какими-либо другими неинвазивными методами	Сильная
У мужчин цистоскопия проводится гибким эндоскопом (если имеется в наличии); для уменьшения болевого синдрома при прохождении мембранозного и простатического отдела уретры можно сдавить емкость с ирригационной жидкостью	Сильная
При цистоскопии необходимо описывать все макроскопические характеристики опухоли (локализацию, размер, количество и внешний вид) и изменения слизистой. Рекомендуется использовать схему мочевого пузыря (рис. 5.1)	Сильная
Для прогнозирования опухолей высокой степени злокачественности рекомендуется использовать цитологическое исследование мочи, полученной при мочеиспускании, в дополнение к цистоскопии	Сильная
Для цитологического исследования используют не менее 25 мл свежей мочи или мочи с адекватной фиксацией. Утренняя моча не подходит для исследования из-за часто выявляемого цитолиза	Сильная
Для описания результатов цитологического исследования необходимо использовать Парижскую систему	Сильная

5.10. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Ta, T1

5.10.1. Стратегия операции

Цель операции ТУР при опухолях стадии Ta, T1 заключается в том, чтобы поставить правильный диагноз и полностью удалить все видимые образования. Эта операция крайне важна для диагностики и лечения РМП. ТУР следует проводить поэтапно, соблюдая следующую схему [131, 132] (см. раздел 5.14).

Этапы операции, необходимые для успешного выполнения ТУР, включают оценку факторов, позволяющих определить риск заболевания (количество опухолей, размер, мультифокальный рост, характер роста, подозрение на наличие карциномы *in situ*, рецидивная или первичная опухоль), стадию (бимануальная пальпация под анестезией, оценка клинической стадии опухоли),

адекватности резекции (визуально полная резекция, наличие мышцы в дне резекции) и осложнений (например, перфорации) [132, 133]. Для измерения размера самой крупной опухоли можно использовать резекционную петлю, диаметр которой составляет около 1 см. Характер роста опухоли может быть «ползущим», узловым, папиллярным или плоским.

5.10.2. Хирургические и технические аспекты резекции опухоли

5.10.2.1. Хирургическая стратегия резекции (резекция по частям, en-bloc резекция)

Хорошая, полная резекция, выполненная по частям или en-bloc, обеспечивает благоприятный прогноз [131, 134].

- Резекция по частям (отдельные срезы экзофитной части опухоли, подлежащей стенке мочевого пузыря и краев резекции) дает хорошую информацию о вертикальном и горизонтальном распространении опухоли [135] (УД: 2b).
- При отдельных экзофитных опухолях можно выполнить резекцию en-bloc монополярной или биполярной петлей, тулиевым или гольмиевым лазером. Высокое качество резекции опухолей подтверждается наличием детрузора в 96–100% случаев [131, 136–139] (УД: 1b).

Стратегия резекции зависит от размера и локализации опухоли и опыта хирурга.

5.10.2.2. Оценка качества резекции

Показано, что отсутствие детрузора в препарате значительно повышает риск резидуальной опухоли, рецидива и недооценки стадии [140] (УД: 1b). Наличие детрузора в препарате считается косвенным критерием качества резекции и является обязательным (кроме опухолей стадии TaG1/низкой степени злокачественности). Хирургические контрольные списки и программы оценки качества способствуют увеличению пропорции препаратов, в которых имеется детрузор, и снижению риска рецидива [132, 133, 141, 142].

С накоплением опыта результаты ТУР улучшаются, что свидетельствует о роли программ обучения [143]. В настоящее время развивается виртуальное обучение на симуляторах [144]. Необходимо определить его роль в системе обучения [132]. По данным ретроспективных исследований, опыт хирурга и/или количество операций в отделении связаны с риском осложнений [145], рецидива [146] и выживаемости [147] (УД: 3).

5.10.2.3. Монополярная и биполярная резекция

По сравнению с монополярной резекцией биполярная электрокоагуляция позволяет снизить риск осложнений (например, перфорации мочевого пузыря из-за стимуляции запирающего нерва) и получить более качественный препарат для морфологического исследования. Тем не менее результаты остаются противоречивыми [148–151], поскольку в систематическом обзоре 13 исследований (n = 2379) не выявлено различий в эффективности биполярной или монополярной ТУР [151].

5.10.2.4. Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация

У пациентов с небольшими опухолями стадии Ta низкой степени злокачественности/G1 в анамнезе прижигание (фульгурация) или лазерная вапоризация небольших папиллярных рецидивных образований в амбулаторных условиях позволяет уменьшить травматичность лечения [152, 153] (УД: 3). К настоящему времени не проводилось проспективных исследований, в которых бы сравнивали онкологические результаты.

5.10.2.5. Резекция небольших папиллярных опухолей мочевого пузыря во время трансуретральной резекции предстательной железы

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы есть риск выявления опухолей мочевого пузыря. При условии папиллярного характера этих опухолей, относительно небольшого размера и небольшого числа после их резекции можно продолжить ТУР предстательной железы [154, 155]. Несмотря на отсутствие убедительных данных, маловероятно, что одновременное выполнение ТУР опухоли мочевого пузыря и предстательной железы повышает риск прогрессирования или рецидива РМП [156].

5.10.3. Биопсия мочевого пузыря

Карцинома *in situ* может представлять собой бархатистый участок красноватого цвета, неотличимый от воспаления. Кроме того, она может быть невидимой. По этой причине рекомендуется брать биопсию из всех участков измененного переходного-клеточного эпителия. При положительном результате цитологического исследования («подозрение на переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности» по Парижской системе, см. раздел 5.5) или наличии в анамнезе РМП G3/высокой степени злокачественности, а также при опухолях непиллярного характера показана мультифокальная биопсия слизистой, имеющей нормальный вид, с картированием [157, 158]. Для получения репрезен-

тативной картины необходимо взять биопсию слизистой из треугольника, основания, правой, левой боковой стенки, передней и задней стенки мочевого пузыря [157, 158]. При доступности фотодинамическая диагностика (ФДД) повышает чувствительность рандомной биопсии.

5.10.4. Биопсия простатического отдела уретры

У мужчин с МНИРМП описано поражение простатического отдела уретры и протоков предстательной железы. Palou и соавт. показали, что у 128 мужчин с РМП стадии T1G3 частота карциномы *in situ* в простатическом отделе уретры составляет 11,7% [159] (УД: 2b). Риск поражения простатического отдела уретры и протоков предстательной железы выше, если опухоль расположена в треугольнике Льюто или шейке мочевого пузыря, при наличии карциномы *in situ* мочевого пузыря и множественных опухолях [160] (УД: 3). На основании этих данных в ряде случаев рекомендуется выполнить биопсию простатического отдела уретры (см. рекомендации в разделе 5.14) [159, 161, 162].

5.11. Новые методы визуализации опухолей

Стандартная цистоскопия и ТУР проводятся при обычном («белом») освещении. Однако при таком освещении некоторые образования остаются невидимыми, в связи с чем были разработаны новые методы визуализации.

5.11.1. Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия)

ФДД выполняется с использованием фиолетового освещения после введения в мочевой пузырь 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) или гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Показано, что биопсия и резекция с использованием флуоресцентного метода превосходят по чувствительности стандартную цистоскопию в выявлении злокачественных опухолей, в частности карциномы *in situ* [163, 164] (УД: 1a). Согласно результатам систематических обзоров и метаанализов, ФДД обладает более высокой чувствительностью, чем эндоскопия в белом свете, как на уровне пациента (92 и 71%), так и на уровне биопсии (93 и 65%) [164]. В РКИ не подтверждено, что положительный результат цитологического исследования перед ТУР повышает частоту выявления РМП [165].

ФДД имеет более низкую специфичность, чем эндоскопия в белом свете (63 и 81%) [164]. В случае воспаления, недавно выполненной ТУР и в первые три месяца после проведения БЦЖ-терапии возможны ложноположительные результаты [166, 167] (УД: 1a).

В литературе изучали влияние ТУР с использованием ALA-флуоресценции на частоту рецидива РМП. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 14 РКИ (n = 2906), сравнивали ФДД с ALA (6 исследований) и HAL (9 исследований). Результаты свидетельствуют о снижении частоты рецидива при ближайшем и отдаленном наблюдении. При этом не выявлено различий в показателях прогрессирования и смертности. В анализе отмечены различия между исследованиями и риск искажений в технике операции и публикации результатов [168] (УД: 1a).

В РКИ показано снижение риска рецидива и прогрессирования после ТУР-биопсии под контролем ФДД по сравнению со стандартной ТУР-биопсией [169]. По данным РКИ гибкая цистоскопия с HAL эффективна в амбулаторных условиях и позволяет снизить риск рецидива [170]. Данные результаты необходимо валидировать.

5.11.2. Узкополосная визуализация

Метод узкополосной визуализации (NBI) основан на усилении контраста между нормальным переходо-клеточным эпителием и опухолевой тканью с усиленным кровотоком. В когортных исследованиях, а также в небольшом одноцентровом РКИ показано повышение частоты выявления рака при осмотре мочевого пузыря гибким цистоскопом в режиме NBI, биопсии и резекции под контролем NBI [171–174] (УД: 3b). В РКИ оценивали снижение риска рецидива РМП при использовании NBI во время ТУР. Несмотря на в целом отрицательные результаты исследования, при опухолях низкого риска (pTa низкой степени злокачественности, <30 мм, отсутствие карциномы *in situ*) отмечалось снижение частоты рецидива через 3 и 12 месяцев [175] (УД: 1b).

5.11.3. Дополнительные технологии

Конфокальная лазерная микроскопия основана на использовании визуализирующего датчика с высоким разрешением, разработанного для определения степени злокачественности во время эндоскопического исследования в режиме реального времени. Метод требует дальнейшей валидации [176]. Система профессионального усиления изображения Storz (IMAGE1 S, прежнее название SPIES) включает четыре различные линии спектра. К настоящему времени не получено проспективных данных [177].

5.12. Повторная резекция

5.12.1. Выявление резидуальных образований и повышение стадии опухоли

По данным литературы, после ТУР РМП стадии Та, Т1 имеется высокий риск резидуальной опухоли [134] (УД: 1b).

По данным систематического обзора, в котором проанализировали 8409 пациентов с РМП стадии Та/высокой степени злокачественности и Т1, риск сохранения опухоли при стадии Т1 составляет 51%, а недооценки стадии – 8%. Кроме того, при РМП стадии Та также часто имеется резидуальная опухоль, но результаты основаны на небольшом количестве пациентов. В большинстве случаев резидуальная опухоль выявляется в зоне первичной резекции [178] (УД: 1a).

По данным другого метаанализа (n = 3556), при стадии Т1 частота выявления резидуальной опухоли и повышения стадии до МИРМП остается высокой даже в подгруппе пациентов с наличием детрузора в препарате. В подгруппе из 1565 больных РМП стадии Т1 и наличием детрузора в препарате резидуальная опухоль выявлена в 58% случаев, а у 11% пациентов диагностирован МИРМП [179].

В проспективных исследованиях показано, что положительный результат цитологического исследования [180] и анализа Xpert-test (мРНК мочи) [181] независимо связаны с резидуальной опухолью при повторной ТУР и риском последующего рецидива соответственно (УД: 2b). Эти данные необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях.

5.12.2. Влияние повторной резекции на результаты лечения

Повторная ТУР повышает безрецидивную выживаемость (БРВ) [182, 183] (УД: 2a), улучшает результаты БЦЖ-терапии [184] (УД: 3) и дает важную прогностическую информацию [185-188] (УД: 3).

По данным ретроспективного анализа крупной когорты из 2451 пациента с РМП стадии Т1G3/высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии, которым проводилось лечение в нескольких клиниках, выполнение повторной резекции (n = 935) улучшает БРВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) только при отсутствии детрузора в препарате после первой резекции [189] (УД: 3).

5.12.3. Время выполнения повторной резекции

В ретроспективном анализе показано, что повторная резекция через 14–42 дня повышает БРВ и ВБП по сравнению с ее выполнением через 43–90 дней [190] (УД: 3). На основании этих данных в отдельных случаях через 2–6 недель после первичной резекции рекомендуется повторная ТУР (в разделе 5.14 представлены рекомендации по критериям отбора).

5.12.4. Запись результатов

Результаты повторной резекции (наличие резидуальной опухоли и повышение стадии) свидетельствуют о качестве первичной ТУР, и их необходимо анализировать с целью улучшения качества ТУР.

5.13. Морфологическое заключение

Морфологическое исследование препарата после ТУР и биопсии является важным этапом диагностики и определения тактики лечения РМП [191]. Рекомендуется тесное сотрудничество между урологом и морфологом. Для правильной патоморфологической оценки крайне важное значение имеет высокое качество резецированной и отправленной на исследование ткани. Для правильной оценки категории Т требуется достаточное количество мышечной ткани. Чтобы получить всю необходимую информацию, необходимо соблюдать представленные ниже рекомендации при заборе материала, его обработке и исследовании (см. раздел 5.14) [192, 193]. В сложных случаях следует отправить препарат на пересмотр морфологу, специализирующемуся на патологии органов мочеполовой системы.

5.14. Резюме по данным литературы и рекомендации по ТУР мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования

Резюме по данным литературы	УД
ТУР мочевого пузыря с последующим морфологическим исследованием препарата является важным этапом лечения НИРМП	1
Отсутствие детрузора в препарате связано с более высоким риском резидуальной опухоли и недооценки стадии	2b
У пациентов с небольшими опухолями стадии Та низкой степени злокачественности/ G1 прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных образований в амбулаторных условиях является эффективным и безопасным методом	3
Повторная ТУР позволяет выявить резидуальные опухоли и недооценку стадии, повысить БРВ, улучшить результаты БЦЖ-терапии и дает важную прогностическую информацию	2

Рекомендации	СР
При подозрении на РМП рекомендуется выполнить ТУР с последующим морфологическим исследованием препарата в качестве метода диагностики и первого шага в лечении	Сильная
Пациентам с рецидивом небольших образований при наличии в анамнезе опухолей стадии Та низкой степени злокачественности/G1 можно выполнять прижигание (фульгурацию) или лазерную вапоризацию в амбулаторных условиях	Слабая
ТУР следует проводить пошагово, соблюдая следующую схему: <ul style="list-style-type: none"> • бимануальная пальпация под анестезией. Можно не проводить при НИРМП или планировании раннего лечения ИРМП; • введение резектоскопа под визуальным контролем с осмотром всей уретры; • осмотр всего переходно-клеточного слоя мочевого пузыря; • биопсия простатического отдела уретры (если показана); • биопсия мочевого пузыря биотомом (если показана); • резекция опухоли; • оформление протокола операции; • точное описание препаратов, направленных на морфологическое исследование 	Сильная
Необходимо выполнить отдельные шаги:	
Резекция единым блоком или поэтапно, включения экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и края зоны резекции. Кроме опухолей стадии ТаG1, обязательно наличие детрузора в препарате	Сильная
Следует максимально избегать электрокоагуляции во время ТУР, чтобы не повредить препарат	Сильная
Необходимо взять биопсию из любого измененного участка. Биопсия внешне нормальной слизистой (треугольник Льюиса, дно мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется только в случае положительного результата цитологического исследования мочи или биомаркеров мочи. Если доступно оборудование, следует выполнить биопсию под контролем ФДД	Сильная
Биопсия простатического отдела уретры рекомендуется в тех случаях, когда опухоль расположена в шейке пузыря, имеется или подозревается карцинома <i>in situ</i> , положительный результат цитологического исследования без наличия опухоли в мочевом пузыре или при видимых изменениях в простатическом отделе уретры. Если биопсия не сделана в ходе первичной ТУР, ее необходимо выполнить при повторной резекции	Сильная
Биопсию простатического отдела уретры берут из зоны изменений и преколликулярной области (между 5 и 7 часами условного циферблата) с помощью резекционной петли. Кроме того, необходимо выполнить биопсию при наличии видимой патологии слизистой уретры	Слабая
Для улучшения визуализации опухоли следует использовать дополнительные методы (ФДД, NBI), если они доступны	Слабая
Биоптаты из различных зон и резецированные фрагменты необходимо направлять морфологу в отдельных контейнерах и с отдельными надписями	Слабая
В протоколе ТУР следует описать локализацию, внешний вид и размер опухоли, все этапы операции, а также степень и полноту резекции	Сильная
При положительном результате цитологического исследования и отсутствии изменений при цистоскопии необходимо исключить переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей, карциному <i>in situ</i> мочевого пузыря (мультифокальная биопсия или биопсия под контролем ФДД) и поражение простатического отдела уретры (биопсия)	Сильная
Показания для повторной ТУР включают следующее:	
<ul style="list-style-type: none"> • неполная резекция опухоли при первичной ТУР; • если в препарате после первичной резекции нет мышечной ткани, кроме случаев опухолей стадии ТаG1 и первичной карциномы <i>in situ</i>; • во всех случаях опухолей T1 	Сильная
При наличии показаний повторную ТУР выполняют через 2–6 недель после первой резекции. Она должна включать резекцию зоны локализации первичной опухоли	Слабая
Необходимо анализировать результаты повторной ТУР, поскольку они отражают качество первичной резекции	Слабая
Рекомендуется информировать морфолога о предыдущем лечении (внутрипузырная, лучевая терапия и т.д.)	Сильная
В протоколе гистологического исследования следует указать локализацию опухоли, ее степень злокачественности и стадию, наличие лимфососудистой инвазии или необычного гистологического варианта, наличие карциномы <i>in situ</i> и то, присутствует ли в препарате участок детрузора	Сильная

6. Прогнозирование рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря

Тактика лечения зависит от прогноза пациента. Для индивидуального прогнозирования риска рецидива и прогрессирования РМП разработано несколько прогностических моделей.

6.1. Опухоли TaT1

6.1.1. Модели риска с использованием классификации ВОЗ 1973 г.

6.1.1.1. Модель риска *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2006 г.*

Для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдаленного риска рецидива и прогрессирования РМП группа по лечению рака мочеполовой системы Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) в 2006 г. разработала шкалы и таблицы рисков на основании классификации ВОЗ 1973 г. [194]. Балльная шкала оценки основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах у пациентов, которые преимущественно получали внутрипузырную ХТ:

- количество опухолей;
- размер опухоли;
- предыдущая частота рецидивов;
- категория;
- сопутствующая карцинома *in situ*;
- степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. При использовании модели риска EORTC 2006 г. можно рассчитать индивидуальную вероятность рецидива и прогрессирования через год и пять лет.

6.1.1.2. Модель для пациентов с опухолями стадии TaG1/G2 (ВОЗ 1973 г.), получавших внутрипузырную химиотерапию

Больных РМП стадии Ta G1/G2, получивших ХТ, стратифицируют на три группы риска рецидива в зависимости от наличия рецидива в анамнезе, ранее проводимой внутрипузырной ХТ, степени злокачественности (классификация ВОЗ 1973 г.), количества опухолей и проведения адъювантной ХТ [195].

6.1.1.3. Модель риска *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO)* для пациентов, получавших БЦЖ-терапию

Организация Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Испанская группа по онкологической урологии) опубликовала модель для прогнозирования риска рецидива и прогрессирования, основанную на анализе 1062 пациентов из четырех клинических исследований CUETO, в которых сравнивали различные варианты внутрипузырной БЦЖ-терапии. Пациенты получали 12 инстилляций в течение 5–6 месяцев после ТУР, и им не проводилось немедленной послеоперационной внутрипузырной ХТ или повторной ТУР. Шкала оценки включает семь прогностических факторов:

- пол;
- возраст;
- предыдущая частота рецидивов;
- количество опухолей;
- категория T;
- сопутствующая карцинома *in situ*;
- степень злокачественности опухоли.

При использовании данной модели расчетный риск рецидива ниже, чем полученный по таблицам EORTC, а вероятность прогрессирования ниже только в случае РМП высокого риска [196] (УД: 2а). Более низкий риск в таблицах CUETO может быть связан с использованием БЦЖ-терапии. Прогностическое значение шкалы EORTC подтверждено результатами исследований CUETO, в которых проводилась БЦЖ-терапия, и отдаленными результатами наблюдения независимой группы пациентов [197, 198] (УД: 2а).

6.1.1.4. Прогностическая модель EORTC 2016 г. для пациентов, получавших поддерживающую БЦЖ-терапию

В исследовании EORTC 1812 пациентов с РМП промежуточного и высокого риска без карциномы *in situ* получали поддерживающий курс БЖЦ-терапии в течение 1–3 лет. Согласно результатам, наиболее важными прогностическими факторами рецидива являются предыдущая частота рецидивов и количество опухолей, прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости – стадия и степень злокачественности, а общей выживаемости – возраст и степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. У пациентов с РМП стадии T1G3 прогноз неблагоприятный, с показателями одно- и пяти-

летней выживаемости без прогрессирования 11,4 и 19,8% соответственно. На основании этих данных разработаны новые таблицы риска EORTC для больных, которые получали БЦЖ-терапию [199] (УД: 2a).

6.1.2. Прогностическая модель с использованием классификаций ВОЗ 2004/2016 и 1973 гг.

6.1.2.1. Модель риска Европейской ассоциации урологов для мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря 2021 г.

Для обновления показателей риска прогрессирования РМП и создания новых прогностических групп риска с использованием обеих классификаций ВОЗ (1973 и 2004/2016 гг.; без центрального пересмотра) проведен анализ индивидуальных данных 3401 пациента с первичной опухолью, которые получали лечение с 1990 по 2018 г. [50] (см. раздел 4.5). В анализ включены только пациенты, которым проводилась ТУР ± внутрипузырная ХТ. Больные, получавшие БЦЖ-терапию, исключены из анализа, поскольку она может снижать риск прогрессирования. По данным многофакторного анализа, стадия опухоли, степень злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг., сопутствующая карцинома *in situ*, число опухолей, размер и возраст являются независимыми прогностическими факторами прогрессирования РМП [50].

Это единственная модель, в которую включена классификация ВОЗ 2004/2016 гг. в качестве одного из параметров для определения индивидуальной группы риска и вероятности прогрессирования. Поскольку морфологи используют преимущественно классификацию ВОЗ 2004/2016 гг., рабочая группа рекомендует с целью определения группы риска применять прогностическую модель ЕАУ для МНИРМП 2021 г. (см. раздел 6.3).

Следует отметить, что прогностическая модель ЕАУ для МНИРМП 2021 г. позволяет определить только риск прогрессирования, а не рецидива, поэтому для расчета индивидуального риска рецидива необходимо использовать любую из моделей, описанных в разделе 6.1.1.

6.1.3. Другие прогностические факторы

Для отдельных популяций пациентов описаны дополнительные прогностические факторы.

- У пациентов с РМП стадии T1G3, которым проводился индукционный курс БЦЖ-терапии, важными прогностическими факторами являются женский пол и карцинома *in situ* в простатическом отделе уретры, а у больных, получавших БЦЖ-терапию, также возраст, размер опухоли и наличие карциномы *in situ* (в 62% случаев выполнен только индукционный курс) [159, 200] (УД: 2b).
- Особое внимание следует уделять пациентам с РМП стадии T1G3 в псевдодивертикуле мочевого пузыря, поскольку в стенке дивертикула отсутствует мышечный слой [201] (УД: 3).
- При РМП стадии T1 наличие резидуальной опухоли при второй ТУР является неблагоприятным прогностическим фактором [186–188] (УД: 3).
- При РМП стадии T1G2 рецидив через три месяца после ТУР считается наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования [202] (УД: 2b).
- Прогностическое значение морфологических факторов обсуждается в других разделах (см. раздел 4.6). Требуется провести больше исследований для оценки роли молекулярных маркеров в улучшении прогностической точности предложенных в настоящее время таблиц риска [197, 203].
- Предоперационное отношение нейтрофилов к лимфоцитам может иметь прогностическое значение при МНИРМП, однако необходимо провести дальнейшую валидизацию [204].

6.2. Карцинома *in situ*

Без лечения карцинома *in situ* в 54% случаев прогрессирует до МИРМП [205] (УД: 3). К сожалению, в настоящее время отсутствуют достоверные прогностические факторы, однако в ряде исследований показано, что прогноз ухудшается при одновременном наличии карциномы *in situ* и опухолей стадии T1 по сравнению с первичной карциномой *in situ* [206, 207], в случае обширной карциномы *in situ* [208] и карциномы *in situ* в области простатического отдела уретры [159] (УД: 3).

Важным прогностическим фактором прогрессирования и смерти от РМП является ответ на внутрипузырную БЦЖ-терапию или ХТ [196–198, 202]. Прогрессирование до МИРМП наблюдается у 10–20% больных с полным ответом, а при неэффективности внутрипузырной терапии этот показатель достигает 66% [209, 210] (УД: 2a).

6.3. Стратификация пациентов по группам риска

Рабочая группа ЕАУ рекомендует стратифицировать пациентов по группам риска прогрессирования до МИРМП, чтобы следовать рекомендациям по лечению. Новые критерии групп риска, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на метаанализе индивидуальных данных пациентов с первичным РМП и расчете риска прогрессирования (прогностическая модель ЕАУ для МНИРМП 2021 г.), как описано в разделах 4.5 и 6.1.2 [50].

С целью определения индивидуального риска можно использовать классификацию ВОЗ 1973 г., ВОЗ 2004/2016 гг. или обе системы. Вероятность прогрессирования составляет от <1% до >40% в зависимости от группы риска.

Для оценки группы риска у пациентов с факторами, не включенными в анализ индивидуальных данных пациентов, например редкими гистологическими вариантами, ЛВИ, первичной карциномой *in situ* и карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры, рекомендуется использовать данные литературы.

В таблице 6.1 представлен калькулятор новой прогностической модели ЕАУ для МНИРМП 2021 г., основанной на классификации ВОЗ 2004/2016 гг. или ВОЗ 1973 г. Кроме того, доступен Интернет-ресурс (www.nmibc.net) и приложения для iOS и Android (iOS / <https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687> and Android/<https://play.google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc>) для более удобного определения группы риска в рутинной клинической практике. В таблице 6.2 представлена индивидуальная вероятность прогрессирования через год, 5 и 10 лет, согласно новой прогностической модели ЕАУ для МНИРМП.

Таблица 6.1. Клиническое построение новой прогностической модели риска ЕАУ для МНИРМП, основанной на системах классификации ВОЗ 2004/2016 гг. или ВОЗ 1973 г. [50]

- Для использования требуется только одна из двух классификаций (ВОЗ 1973 г. или ВОЗ 2004/2016 гг.).
- Если доступны обе классификации, рабочая группа рекомендует определять риск на основании классификации 1973 г., поскольку она имеет более высокую прогностическую точность.
- Категория «опухоли низкой степени злокачественности» (ВОЗ 2004/2016 гг.) также включает пациентов с опухолями PUNLMP.
- *Дополнительные факторы риска:
 - возраст >70 лет;
 - множественные папиллярные опухоли;
 - размер опухоли ≥ 3 см.

Стратификация по группам риска	Характеристики
Опухоли низкого риска	Первичные единичные опухоли стадии Ta, G1 низкой степени злокачественности, размером <3 см, без карциномы <i>in situ</i> у пациента в возрасте <70 лет
	Первичные опухоли стадии Ta LG/G1 без карциномы <i>in situ</i> и не более чем одним дополнительным фактором риска (см. выше*)
Опухоли промежуточного риска	Все опухоли, не попадающие в другие категории (низкого, высокого и очень высокого риска)
Опухоли высокого риска	<ul style="list-style-type: none"> • Все опухоли стадии T1 G3/высокой степени злокачественности без карциномы <i>in situ</i>; КРОМЕ относящихся к группе очень высокого риска • Все карциномы <i>in situ</i>; КРОМЕ относящихся к группе очень высокого риска
	Стадия, степень злокачественности с дополнительными клиническими факторами риска: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли стадии Ta G2/низкой степени злокачественности или T1 G1, без карциномы <i>in situ</i> с тремя факторами риска • опухоли стадии Ta G3/высокой степени злокачественности или T1 низкой степени злокачественности, без карциномы <i>in situ</i> и не менее чем с двумя факторами риска • опухоли стадии T1 G2 без карциномы <i>in situ</i> не менее чем с одним фактором риска
Опухоли самого высокого риска	Стадия, степень злокачественности с дополнительными клиническими факторами риска: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли стадии Ta G3/высокой степени злокачественности + карцинома <i>in situ</i> и со всеми тремя факторами риска • опухоли стадии T1 G2 + карцинома <i>in situ</i> не менее чем с двумя факторами риска • опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности + карцинома <i>in situ</i> не менее чем с одним фактором риска • опухоли T1G3/высокой степени злокачественности без карциномы <i>in situ</i> со всеми тремя факторами риска

Прогностическая модель основана на метаанализе индивидуальных данных пациентов, но в нее не входили пациенты с первичной карциномой *in situ* (высокий риск) или рецидивными опухолями, а также некоторыми морфологическими вариантами (микропапиллярный, плазмоцитоидный, саркоматоидный, мелкоклеточный и нейроэндокринный) и ЛВИ.

- На основании данных литературы все пациенты с карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры, редкими гистологическими вариантами или ЛВИ относятся к группе очень высокого риска.
- Пациентов с рецидивными опухолями следует включать в группу промежуточного, высокого или очень высокого риска, в зависимости от других прогностических факторов.

Таблица 6.2. Вероятность прогрессирования через год, 5 и 10 лет, согласно группам риска ЕАУ по НИРМП [50]*

Группа риска	Вероятность прогрессирования и 95%-й доверительный интервал (ДИ)		
	1 год	5 лет	10 лет
Новые группы риска по классификации ВОЗ 2004/2016 гг.			
Низкий	0,06% (ДИ 0,01–0,43%)	0,93% (ДИ 0,49–1,7%)	3,7% (ДИ 2,3–5,9%)
Промежуточный	1,0% (ДИ 0,50–2,0%)	4,9% (ДИ 3,4–7,0%)	8,5% (ДИ 5,6–13%)
Высокий	3,5% (ДИ 2,4–5,2%)	9,6% (ДИ 7,4–12%)	14% (ДИ 11–18%)
Очень высокий	16% (ДИ 10–26%)	40% (ДИ 29–54%)	53% (ДИ 36–73%)
Новые группы риска по классификации ВОЗ 1973 г.			
Низкий	0,12% (ДИ 0,02–0,82%)	0,57% (ДИ 0,21–1,5%)	3,0% (ДИ 1,5–6,3%)
Промежуточный	0,65% (ДИ 0,36–1,2%)	3,6% (ДИ 2,7–4,9%)	7,4% (ДИ 5,5–10%)
Высокий	3,8% (ДИ 2,6–5,7%)	11% (ДИ 8,1–14%)	14% (ДИ 10–19%)
Очень высокий	20% (ДИ 12–32%)	44% (ДИ 30–61%)	59% (ДИ 39–79%)

* Информация в таблице 6.2 неприменима к пациентам с редкими гистологическими вариантами, ЛВИ, карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры, первичной карциномой *in situ* или при рецидивной опухоли.

6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по стратификации неинвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Прогностическая модель ЕАУ НИРМП 2021 г. и таблицы риска позволяют индивидуально прогнозировать ближайший и отдаленный риск прогрессирования при использовании классификации ВОЗ 1973 г. или 2004/2016 гг. (см. раздел 6.1.2.1)	2a
Шкала EORTC 2006 г. и таблицы риска позволяют индивидуально прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования НИРМП при использовании классификации ВОЗ 1973 г. (см. раздел 6.1.1.1)	1a
Больных РМП стадии Та G1/G2, получивших внутривезикулярную ХТ, можно стратифицировать на три группы риска рецидива в зависимости от наличия рецидива в анамнезе, ранее проводимой внутривезикулярной ХТ, степени злокачественности (классификация ВОЗ 1973 г.), количества опухолей и проведения адъювантной ХТ	2a-b
Шкала CUETO позволяет прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования у больных, получавших БЦЖ-терапию в течение 5–6 месяцев при использовании классификации ВОЗ 1973 г. (см. раздел 6.1.1.3)	2a
У пациентов, которые получают поддерживающий курс БЦЖ-терапии в течение не менее года, наиболее важными прогностическими факторами рецидива являются предыдущая частота рецидивов и количество опухолей; прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости – стадия и степень злокачественности; общей выживаемости – возраст и степень злокачественности (см. раздел 6.1.1.4)	2a

Рекомендации	СР
Стратифицируйте пациентов по четырем группам риска в соответствии с табл. 6.1. Для определения группы риска используйте калькулятор EAU 2021 г., доступный на сайте www.nmibc.net	Сильная
Для оценки риска прогрессирования у пациентов с первичными опухолями стадии TaT1 используйте таблицу 6.2	Сильная
Для оценки индивидуального прогноза риска рецидива опухоли у пациентов, не получавших БЦЖ-терапию, используйте таблицы риска EORTC 2006 г.	Сильная
Для индивидуального прогнозирования рецидива опухоли у пациентов, которые получают БЦЖ-терапию, используйте таблицы риска EORTC 2016 г. и CUETO (модель EORTC 2016 г. применяется при проведении поддерживающей терапии в течение 1–3 лет, таблицы CUETO – после 5–6 месяцев БЦЖ-терапии)	Сильная

7. Лечение

7.1. Рекомендации по отказу от курения

Показано, что курение повышает риск прогрессирования и рецидива опухоли [211, 212] (УД: 3). Хотя остается неясным, влияет ли отказ от курения положительно на результаты лечения РМП, всем курильщикам следует рекомендовать бросить курить, учитывая общие риски, связанные с курением табака [201, 213–215] (УД: 3).

7.2. Адъювантная терапия

Хотя ТУР позволяет полностью удалить опухоли стадии Ta, T1, они могут рецидивировать и прогрессировать в МИРМП. Сильные различия в трехмесячной частоте рецидива свидетельствуют о том, что ТУР выполняется не полностью или провоцирует рецидив у значительной части пациентов [134]. По этой причине всем больным необходимо проводить адъювантную терапию.

7.2.1. Внутрипузырная химиотерапия

7.2.1.1. Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия

Однократная немедленная внутрипузырная ХТ действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР и аблативного влияния на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие пропущенные опухоли [213–216] (УД: 3).

В четырех крупных метаанализах, которые включали от 1476 до 3103 больных, показано, что однократная немедленная внутрипузырная ХТ после ТУР снижает частоту рецидивирования по сравнению с ТУР без ХТ [220–223] (УД: 1a). В систематическом обзоре и метаанализе индивидуальных данных 2278 пациентов [220] однократная внутрипузырная ХТ позволила снизить пятилетнюю частоту рецидива на 14%, с 59 до 45%. Внутрипузырная ХТ эффективна только у пациентов с первичной опухолью или рецидивной опухолью промежуточного риска и низкой частотой рецидива (один рецидив в год и реже) и показателем рецидива по шкале EORTC 2006 г. <5 баллов. У больных с показателем по шкале EORTC 5 баллов и выше и/или частотой рецидива >1 в год однократная внутрипузырная инстилляция в виде адъювантного лечения неэффективна. К настоящему времени не проводилось РКИ, посвященных сравнению различных препаратов [220–223].

Для однократного введения успешно применяются митомицин С (ММС), эпирубицин и пирарубицин [220]. По данным РКИ (около 200 пациентов в каждой группе), однократная инстилляция гемцитабина превосходит по эффективности плацебо (физиологический раствор) с низкими показателями токсичности [224]. Эти результаты противоречат предыдущему исследованию, в котором была ниже длительность инстилляции [225]. В исследовании Böhle и соавт. в обеих группах проводилась ирригация физиологическим раствором в течение 24 часов после операции, что может объяснять низкую частоту рецидива в контрольной группе [225]. В двух метаанализах показана эффективность непрерывной ирригации мочевого пузыря физиологическим раствором для профилактики раннего рецидива [226, 227].

Профилактика имплантации опухолевых клеток эффективна в первые часы после ТУР. После этого клетки прочно имплантируются и покрываются межклеточным матриксом [216, 228–230] (УД: 3). Во всех исследованиях, в которых оценивали однократную внутрипузырную ХТ, ее проводили в течение 24 часов после операции. В двух РКИ не выявлено эффективности однократного введения апазиквона; напротив, в дополнительном анализе показано снижение риска рецидива у пациентов, которым вводили апазиквон в течение 90 минут после ТУР [231]. Для достижения максимальной эффективности инстилляции рекомендуется гибкий подход, которые позволят начать

ХТ как можно раньше после ТУР, желательно в течение первых двух часов, в палате пробуждения или даже непосредственно в операционной. Поскольку описаны тяжелые осложнения в случае экстравазации препарата [232, 233], следует соблюдать меры предосторожности (см. раздел 7.7).

7.2.1.2. Дополнительная адъювантная внутрипузырная химиотерапия

Необходимость в последующей адъювантной внутрипузырной ХТ зависит от прогноза. При РМП низкого риска (табл. 6.1 и 6.2) однократная немедленная ХТ снижает риск рецидива и считается стандартным и полным вариантом лечения [220, 221] (УД: 1a). Для других групп риска однократной немедленной ХТ недостаточно из-за высокого риска рецидива и/или прогрессирования (табл. 6.1 и 6.2). В литературе опубликованы сравнительные данные по эффективности.

Однократная инстилляция по сравнению с однократной инстилляцией и повторным введением препарата

Последующие сеансы внутрипузырной ХТ после однократного введения препарата улучшают безрецидивную выживаемость при РМП промежуточного риска [234] (УД: 2a).

Повторные инстилляции по сравнению с отсутствием адъювантной терапии

В крупном метаанализе, включавшем 3703 больных из 11 РКИ, показана высокая статистическая значимость снижения риска рецидива на 44% в течение года в пользу ХТ по сравнению с ТУР без ХТ [235]. Это соответствует абсолютной разнице в количестве пациентов с рецидивом в 13–14%. В отличие от этих данных в двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия уменьшает риск прогрессирования опухоли [236, 237] (УД: 1a) (см. раздел 7.2.2.1). Кроме того, поддерживающая БЦЖ-терапия превосходит ХТ в профилактике рецидива [238–240] (см. раздел 7.2.2.1) (УД: 1a), однако вызывает значительно больше побочных эффектов [240] (УД: 1a).

Однократная инстилляция с повторным введением препарата по сравнению только с отсроченным введением препарата

По данным ряда исследований, у пациентов с РМП промежуточного риска ранняя инстилляция оказывает влияние на частоту рецидива даже при проведении повторных введений препарата [241–244]. В РКИ, в которое вошло 2243 больных с МНИРМП, сравнивали немедленную инстилляцию митомицина С с инстилляцией, выполненной через две недели после ТУР (с последующим проведением инстилляций в обеих группах). Согласно результатам, в группе немедленной инстилляции риск рецидива в течение трех лет снижался на 9%, с 36 до 27%. Эффект был статистически значимым у больных группы промежуточного и высокого риска, получавших дополнительные адъювантные инстилляции митомицина С [241] (УД: 2a). К сожалению, критерии групп риска значительно отличались от рекомендуемых в настоящее время. Как следствие, ряд пациентов не получили адекватную терапию, и поэтому исследование не смогло достоверно ответить на вопрос, повышает ли проведение немедленной инстилляции после ТУР эффективность последующих инстилляций [245]. Кроме того, необходимо с осторожностью интерпретировать результаты данного исследования, поскольку не все пациенты получили стандартное лечение. В РКИ, включавшем когорту пациентов с преобладанием РМП высокого риска, не показано эффективности однократного введения эпирубицина при продолжении внутрипузырной ХТ или БЦЖ-терапии [246].

Оптимальная схема внутрипузырной терапии

Оптимальная длительность и частота сеансов ХТ не определены, однако ее не рекомендуется проводить более года [244] (УД: 3).

7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии

7.2.1.3.1. Изменение рН, длительности инстилляции и концентрации препарата

Изменение рН мочи, снижение диуреза и буферизация внутрипузырного раствора снижают частоту рецидивов [247] (УД: 1b). Часовой сеанс ММС превосходит по эффективности 30-минутный, но его не сравнивали с двухчасовой инстилляцией [248] (УД: 3). В другом РКИ обнаружено, что концентрация эпирубицина важнее длительности сеанса [249] (УД: 1b). С учетом этих данных, рекомендуется предоставлять пациентам инструкции (см. раздел 7.7).

Для повышения эффективности ММС можно корректировать рН мочи, наряду с использованием альтернативных схем поддерживающей терапии. Ни один из этих подходов не отражен в цитированной выше литературе, поскольку в большинстве исследований их не использовали.

7.2.1.3.2. Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками

Микроволновая гипертермия

Получены многообещающие данные о повышении эффективности ММС при использовании микроволновой гипертермии у пациентов с РМП высокого риска [250]. В РКИ, посвященном сравнению БЦЖ-терапии и ММС с микроволновой гипертермией в течение года у пациентов с РМП промежуточного и высокого риска, показано снижение БРВ через 24 месяца в группе ММС [251] (УД: 1b).

Внутрипузырная химиотерапия с гипертермией

Описаны различные технологии для повышения температуры вводимого ММС, однако в настоящее время отсутствуют данные по их эффективности.

Электрофорез (EDMA)

В небольшом РКИ подтверждена эффективность ММС с использованием EDMA в комбинации с БЦЖ-терапией у больных с РМП высокого риска [252]. Эти данные требуют подтверждения. Применение вспомогательных методик при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию описано в разделе 7.6.3.

7.2.1.4. Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с НИРМП низкого риска и небольшими опухолями стадии Та G1/низкой степени злокачественности, выявленными более чем через год после первичной ТУР, немедленная внутрипузырная ХТ снижает частоту рецидива по сравнению с ТУР в режиме монотерапии	1a
Однократная немедленная внутрипузырная ХТ влияет на частоту рецидива даже при проведении последующих сеансов ХТ	3
При РМП промежуточного риска последующие сеансы внутрипузырной ХТ (после однократного введения химиопрепарата после ТУР или без него) улучшают безрецидивную выживаемость	2a

7.2.2. Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия

7.2.2.1. Эффективность БЦЖ-терапии

7.2.2.1.1. Частота рецидива

В пяти метаанализах показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит ТУР в режиме монотерапии или комбинации с ХТ в профилактике рецидива МНИРМП [238, 253–256] (УД: 1a). В трех РКИ, посвященных сравнению БЦЖ-терапии с комбинацией эпирубицина и интерферона [257], ММС [258] и эпирубицином в виде монотерапии [239] у пациентов с опухолями промежуточного и высокого риска, подтверждено превосходство БЦЖ-терапии в профилактике рецидива (УД: 1a). БЦЖ-терапия имеет стойкий эффект [239, 258], подтвержденный при отдельном анализе пациентов с РМП промежуточного риска [239]. В метаанализе [238] оценивали данные 2820 пациентов, включенных в 9 РКИ, в которых сравнивали эффективность ММС и БЦЖ-терапии. В исследованиях по поддерживающей БЦЖ-терапии показано снижение риска рецидива в группе БЦЖ-терапии на 32% по сравнению с ММС, но при отсутствии поддерживающего курса риска рецидива повышался на 28%. В Кокрейновском систематическом обзоре подтверждена более высокая эффективность БЦЖ-терапии в снижении частоты рецидива по сравнению с ММС [259].

7.2.2.1.2. Частота прогрессирования

В двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск или по меньшей мере отсрочить прогрессирование опухоли [236, 237, 256] (УД: 1a). В метаанализе, проведенном группой EORTC-GUGC, оценивали данные 4863 больных, включенных в 24 РКИ. Всего использовали пять разных штаммов БЦЖ, и в 20 из этих исследований проводили те или иные виды поддерживающей БЦЖ-терапии. При медиане наблюдения 2,5 года у 260 из 2658 пациентов (9,8%), получавших БЦЖ-терапию, наблюдалось прогрессирование РМП, по сравнению с 304 из 2205 (13,8%) в контрольных группах (только ТУР, ТУР + внутрипузырная ХТ или ТУР + другая иммунотерапия). Эти результаты свидетельствуют о снижении риска прогрессирования РМП на 27% при проведении поддерживающей БЦЖ-терапии. Аналогичное снижение риска прогрессирования наблюдалось у пациентов с папиллярными опухолями стадии Та, Т1 и кар-

циномой *in situ* [237]. В РКИ с отдаленным наблюдением у больных в группе БЦЖ-терапии была ниже частота развития отдаленных метастазов и выше общая и канцероспецифическая выживаемость по сравнению с внутривезикулярной ХТ эпирубицином [239] (УД: 1b). С другой стороны, в метаанализе по индивидуальным данным пациентов и Кокрейновском обзоре не подтверждено различия между ММС и БЦЖ-терапией в отношении прогрессирования, выживаемости и причины смерти [238, 259].

Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с различными характеристиками пациентов, длительностью наблюдения, методологией и статистической мощностью. Однако в большинстве исследований показано снижение риска прогрессирования при опухолях высокого и промежуточного риска при условии проведения поддерживающего курса БЦЖ-терапии.

7.2.2.1.3. Влияние других факторов

Результаты двух других метаанализов свидетельствуют о возможных неточностях при отборе больных в группу БЦЖ-терапии, которые ранее получали внутривезикулярную ХТ, что привело к превосходству БЦЖ-терапии [260]. Однако в метаанализе по индивидуальным данным пациентов показано, что поддерживающий курс БЦЖ-терапии превосходит по эффективности ММС, вне зависимости от того, проводилась ли ранее ХТ [238] (УД: 1a). БЦЖ-терапия менее эффективна у пациентов старше 70 лет, но при этом сохраняется ее превосходство над эпирубицином [261] (УД: 1a). Согласно результатам когортного анализа, риск рецидива опухоли после БЦЖ-терапии выше у больных с раком верхних мочевыводящих путей в анамнезе [262].

7.2.2.2. Штаммы БЦЖ

Хотя в исследованиях с небольшим числом пациентов без поддерживающей БЦЖ-терапии выявлены некоторые различия между штаммами [262–264], в сетевом метаанализе показано, что для внутривезикулярной терапии используют 10 штаммов БЦЖ и между ними не выявлено различий по эффективности [265].

Аналогичные результаты получены в метаанализе РКИ [237], анализе проспективного реестра [266], а также дополнительном анализе крупного проспективного исследования II фазы, посвященном сравнению БЦЖ-терапии и интерферона-α у пациентов, которым ранее не проводилась БЦЖ-терапия или у которых развился рецидив после БЦЖ-терапии [267] (УД: 2a). Низкое качество данных не позволяет сделать окончательные выводы.

7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии

После внутривезикулярной БЦЖ-терапии побочные эффекты развиваются чаще, чем после внутривезикулярной ХТ [237, 259] (УД: 1a). Серьезные побочные эффекты наблюдаются менее чем у 5% пациентов и практически во всех случаях поддаются эффективному лечению [268] (УД: 1b). По данным когортного анализа реестра, частота инфицирования БЦЖ после внутривезикулярной терапии составляет 1% [269]. Проведение поддерживающего курса не повышает риск побочных эффектов по сравнению с индукционным курсом [268]. Побочные эффекты, которые стали причиной отказа от лечения, чаще всего развиваются на первом году терапии [270]. Частота побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения, с возрастом не увеличивается [271] (УД: 2a). Между различными штаммами БЦЖ не выявлено различий в профиле осложнений [266]. Симптомы могут быть следствием как БЦЖ-терапии, так и самого заболевания (распространенной карциномы *in situ*). По этой причине у значительного числа пациентов после завершения лечения наблюдается уменьшение выраженности симптомов [272].

Основные осложнения связаны с системной абсорбцией препарата, поэтому следует помнить о противопоказаниях к внутривезикулярной БЦЖ-терапии (см. раздел 7.7). Лейкоцитурия, микрогематурия или бессимптомная бактериурия не являются противопоказаниями к БЦЖ-терапии и не требуют антибактериальной профилактики [109, 273, 274] (УД: 3).

Необходимо с осторожностью проводить БЦЖ-терапию (относительные противопоказания) у пациентов со сниженным иммунитетом (на фоне иммуносупрессии, ВИЧ-инфекции) [275], хотя в ряде небольших исследований не выявлено различий в эффективности и частоте осложнений по сравнению с пациентами с нормальным иммунным статусом. Роль профилактической противотуберкулезной терапии в таких случаях конца не изучена [276–278] (УД: 3). Лечение побочных эффектов БЦЖ-терапии зависит от их типа и степени и проводится согласно рекомендациям Международной группы по раку мочевого пузыря (IBCG) и испанской группы [265–279, 280] (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Варианты лечения побочных эффектов, связанных с БЦЖ-терапией [280–283]

Варианты лечения местных побочных эффектов (модифицировано из группы IBCG)	
Симптомы цистита	Феназопиридин, пропантелина бромид или НПВС
	Если спустя несколько дней симптомы ослабевают: продолжать сеансы БЦЖ
	Если симптомы сохраняются или усиливаются:
	a. Отложить сеансы применения БЦЖ
	b. Провести посев мочи
	c. Начать эмпирическое лечение антибиотиками
	Если симптомы продолжают проявляться даже при лечении антибиотиками
Гематурия	a. При положительном результате посева — антибиотики согласно чувствительности
	b. При отрицательном результате посева — хинолоны и, возможно, анальгетики и противовоспалительные в виде внутрипузырных инстилляций 1 раз в день в течение 5 дней (при необходимости повторить цикл) [281]
Симптоматический гранулематозный простатит	Если симптомы не проходят: противотуберкулезные средства и глюкокортикоиды
	Если нет реакции на лечение и (или) отмечается сморщивание мочевого пузыря: радикальная цистэктомия
Эпидидимоорхит [282]	Посев мочи для исключения геморрагического цистита, если имеются другие симптомы
	Если сохраняется гематурия, выполнить цистоскопию для оценки наличия опухоли мочевого пузыря
	Симптомы проявляются редко: посев мочи
	Хинолоны
Варианты лечения в случае системных побочных эффектов	Если хинолоны неэффективны: изониазид (300 мг/сут) и рифампицин (600 мг/сут) в течение 3 месяцев
	Прекратить внутрипузырную терапию
Общее плохое самочувствие, лихорадка	Посев мочи, назначить хинолоны
	Прекратить внутрипузырную терапию
	Орхидэктомия при абсцессе или отсутствии ответа на лечение
Варианты лечения в случае системных побочных эффектов	
Общее плохое самочувствие, лихорадка	Обычно проходит самостоятельно в течение 48 часов с назначением жаропонижающих или без них
	Артралгия и/или артрит
	Редкое осложнение, считается аутоиммунной реакцией
	Артралгия: лечение НПВС
Постоянная фебрильная температура с высокой температурой (выше 38,5 °C в течение > 48 часов)	Артрит: НПВС
	Если ответа нет или он частичный, перейти на кортикостероиды, высокие дозы хинолонов или противотуберкулезные препараты [283]
	Абсолютное противопоказание к продолжению БЦЖ-терапии
	Немедленная оценка состояния: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки
БЦЖ-сепсис	Быстрое лечение более чем двумя антимикробными препаратами, пока проводится диагностическое обследование
	Консультация инфекциониста
Аллергические реакции	Профилактика: начало БЦЖ-терапии не ранее чем через 2 недели после ТУР (если нет признаков или симптомов гематурии)
	Прекращение БЦЖ
	В случае тяжелой инфекции:
	• высокие дозы хинолонов или изониазида, рифампицина и этамбутола, 1,2 г/сут на протяжении 6 мес;
Аллергические реакции	• раннее назначение кортикостероидов в высоких дозах до тех пор, пока сохраняются симптомы;
	• возможно применение эмпирических неспецифических антибиотиков, действующих на грамотрицательные бактерии и/или энтерококки.
	Антигистаминные и противовоспалительные препараты.
Аллергические реакции	Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина в случае сохранения симптомов.
	Отложить терапию до прекращения аллергической реакции.

7.2.2.4. Оптимальный режим БЦЖ-терапии

Индукционный курс БЦЖ-терапии проводится по классической эмпирической 6-недельной схеме, предложенной Morales и соавт. [284]. Для оптимальной эффективности показан поддерживающий курс БЦЖ-терапии [236–238, 256] (УД: 1a), который изучали во многих исследованиях, начиная с 10 сеансов на протяжении 18 недель до 27 сеансов на протяжении трех лет [285].

7.2.2.4.1. Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальная частота поддерживающих сеансов БЦЖ-терапии

Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальную частоту поддерживающих сеансов изучали в проспективном РКИ III фазы NIMBUS. Результаты анализа безопасности после рандомизации 345 пациентов свидетельствуют об уменьшении эффективности лечения при снижении количества инстилляций (до трех в рамках индукционного курса и двух через 3, 6 и 12 месяцев) по сравнению со стандартной схемой (6 инстилляций в рамках индукционного курса и три через 3, 6 и 12 месяцев (УД: 1b) [286]. По результатам РКИ группы CUETO, включавшего 397 пациентов, при опухолях высокого риска поддерживающий курс с одной инстилляцией каждые три месяца не превосходит по эффективности индукционный курс. Таким образом, недостаточно проводить одну инстилляцию в каждом поддерживающем цикле вместо трех [287] (УД: 1b).

7.2.2.4.2. Оптимальная длительность поддерживающей БЦЖ-терапии

В своем метаанализе Böhle и соавт. пришли к выводу, что для получения преимущества перед ММС в профилактике рецидива или прогрессирования необходимо проводить поддерживающую терапию по меньшей мере в течение года [236] (УД: 1a).

В РКИ группы EORTC, включавшем 1355 пациентов, показано, что у пациентов с опухолями высокого риска трехлетний курс поддерживающей БЦЖ-терапии в полной дозе (три еженедельные инстилляций через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев) снижает частоту рецидивов по сравнению с курсом длительностью один год, в отличие от больных с РМП промежуточного риска. При этом между группами не было различий в показателях прогрессирования или общей выживаемости. Следует отметить, что в группе трехлетней терапии 36,1% пациентов не завершили полную схему [288] (УД: 1b). Основной причиной прекращения терапии была неэффективность, а не побочные эффекты.

7.2.2.5. Оптимальная доза БЦЖ-терапии

Для уменьшения токсичности БЦЖ-терапии предлагается вводить неполную дозу препарата. При этом у пациентов с мультифокальными опухолями более эффективна БЦЖ-терапия в полной дозе [289, 290] (УД: 1b). В исследовании CUETO сравнивали полную дозу и 1/3 полной дозы БЦЖ-терапии. Между группами не выявлено различий в эффективности. При РМП промежуточного риска доза, равная 1/3 от стандартной, выглядит минимально эффективной. Дальнейшее снижение дозы до 1/6 связано со снижением эффективности, при этом не наблюдается уменьшения токсичности [291] (УД: 1b). Группа EORTC не обнаружила различий в побочных эффектах между 1/3 и полной дозой БЦЖ-терапии, но на фоне 1/3 дозы была выше частота рецидивов, в особенности при длительности терапии один год [270, 288] (УД: 1b). Кроме того, рутинное применение 1/3 дозы затрудняется возможными техническими проблемами, связанными с ее правильной подготовкой.

7.2.2.6. Дефицит БЦЖ-терапии

Заявление рабочей группы по дефициту БЦЖ-терапии доступно по адресу:

<https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

7.2.2.7. Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с РМП промежуточного и высокого риска внутрипузырная БЦЖ-терапия после ТУР снижает риск рецидива и превосходит по эффективности ТУР в режиме монотерапии или в комбинации с внутрипузырной ХТ	1a
Для оптимальной эффективности необходимо проводить поддерживающую БЦЖ-терапию	1a
При РМП высокого риска поддерживающая терапия длительностью три года эффективнее, чем терапия длительностью один год, однако при опухолях промежуточного риска различий не выявлено	1a

7.2.3. Комбинированная терапия

7.2.3.1. Комбинация внутривульварной БЦЖ-терапии и химиотерапии по сравнению с БЦЖ-терапией в режиме монотерапии

В РКИ показано, что комбинация ММС и БЦЖ-терапии снижает частоту рецидивов, но обладает более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией БЦЖ (УД: 1b). При одинаковой схеме проведения БЦЖ-терапии в группе комбинированного лечения ММС вводили за день до БЦЖ [292]. В РКИ показано увеличение времени до рецидива и снижение показателей прогрессирования на фоне комбинации БЦЖ-терапии, ММС и EDMA по сравнению с монотерапией БЦЖ [252, 293] (УД: 2). В двух метаанализах описана более высокая БРВ в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии БЦЖ, несмотря на сопоставимую ВВП [293, 294].

7.2.3.2. Комбинированная терапия с применением интерферона

В Кокрейновском метаанализе, включавшем четыре РКИ, в которые вошли пациенты с МНИРМП и высоким риском рецидива и прогрессирования, не показано преимущества комбинации БЦЖ-терапии и интерферона-2а перед монотерапией БЦЖ по частоте рецидива и прогрессирования [295]. По данным РКИ, при чередовании ежемесячной БЦЖ-терапии и введения интерферона после еженедельных инстилляций ММС частота рецидива выше, чем при введении ММС с последующей ежемесячной БЦЖ-терапией [296]. Кроме того, в РКИ, включавшем аналогичную популяцию пациентов с МНИРМП и посвященном сравнению монотерапии БЦЖ и комбинации эпирубицина и интерферона при длительности наблюдения до двух лет, выявлено снижение частоты рецидива в группе БЦЖ-терапии [297] (УД: 1b).

7.2.4. Особенности лечения карциномы *in situ*

7.2.4.1. Тактика лечения

Поскольку наличие сопутствующей карциномы *in situ* повышает риск рецидива и прогрессирования РМП стадии Та, Т1 [194, 196], последующее лечение является обязательным и проводится согласно критериям, представленным в разделах 7.2.1, 7.2.2, 7.5 и 7.6. При карциноме *in situ* ТУР в режиме монотерапии неэффективна. В случае гистологического подтверждения карциномы *in situ* показано дальнейшее лечение, или внутривульварная БЦЖ-терапия, или радикальная цистэктомия (УД: 4). Хотя после ранней радикальной цистэктомии у пациентов с карциномой *in situ* отмечается прекрасная канцероспецифическая выживаемость, во многих случаях лечение является избыточным [205] (УД: 3).

7.2.4.2. Когортные исследования внутривульварной БЦЖ-терапии или химиотерапии

В ретроспективных исследованиях пациентов с карциномой *in situ* полный ответ после внутривульварной ХТ наблюдался в 48%, а после БЦЖ-терапии – в 72–93% случаев [205–208, 298] (УД: 2a). У 50% больных с полным ответом на внутривульварную терапию развивается рецидив с риском прогрессирования до МНИРМП и/или вневульварный рецидив [208, 230, 285, 298] (УД: 3).

7.2.4.3. Проспективные рандомизированные исследования внутривульварной БЦЖ-терапии или химиотерапии

К сожалению, в литературе опубликовано всего несколько РКИ, включавших пациентов только с карциномой *in situ*. В метаанализе исследований, посвященных сравнению внутривульварной БЦЖ-терапии и внутривульварной ХТ у больных с карциномой *in situ*, показано превосходство БЦЖ-терапии по показателям ответа с уменьшением риска неэффективности лечения на 59% [299] (УД: 1a).

В метаанализе EORTC-GUCG, в котором оценивали частоту прогрессирования (подгруппа из 403 пациентов с карциномой *in situ*), описано снижение риска на 35% в группе БЦЖ-терапии по сравнению с внутривульварной ХТ или различными видами иммунотерапии [237] (УД: 1b). Комбинация БЦЖ-терапии и ММС не превосходит по эффективности монотерапию БЦЖ [300]. В заключение, по сравнению с внутривульварной ХТ, БЦЖ-терапия повышает частоту полного ответа, общий процент больных без рецидива и снижает риск прогрессирования опухоли (УД: 1b).

7.2.4.4. Лечение карциномы *in situ* в простатическом отделе уретры и верхних мочевыводящих путях

У пациентов с карциномой *in situ* повышен риск развития рака в верхних мочевыводящих путях и простатическом отделе уретры. По данным Solsona и соавт., у 63% пациентов с карциномой *in situ* выявляется переходно-клеточный рак вне мочевого пузыря на момент первичной диагностики или

во время наблюдения [301]. В таких случаях выживаемость хуже, чем у пациентов с карциномой *in situ* только в мочевом пузыре [301] (УД: 3). Карцинома *in situ* может развиваться только в переходном-клеточном эпителии простатического отдела уретры или протоках предстательной железы [302]. Такие случаи необходимо дифференцировать от инвазии опухоли в строму предстательной железы (РМП стадии T4a), при которой обязательно показана ранняя радикальная цистпростатэктомия. Пациентам с карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры можно проводить внутривезикулярную БЦЖ-терапию. ТУР предстательной железы позволяет улучшить контакт вакцины БЦЖ с простатическим отделом уретры [128, 303] (УД: 3), но при этом следует учитывать возможное распространение карциномы *in situ*. Таким пациентам не рекомендуется устанавливать троакарную цистостому.

У больных с поражением протоков предстательной железы хорошие результаты БЦЖ-терапии получены только в небольших исследованиях, и поскольку их результатов недостаточно, чтобы дать убедительные рекомендации по тактике лечения, основным методом является радикальная цистэктомия [303, 304] (УД: 3).

7.2.4.5. Резюме по данным литературы – лечение карциномы *in situ*

Резюме по данным литературы	УД
При карциноме <i>in situ</i> эндоскопического лечения недостаточно	4
По сравнению с внутривезикулярной химиотерапией БЦЖ-терапия повышает частоту полного ответа, общий процент больных без рецидива и снижает риск прогрессирования опухоли	1b

7.3. Внутривезикулярная хемоабляция и неоадъювантная терапия

По данным старых исследований по маркерным образованиям, у определенной части пациентов наблюдается полный ответ после однократного введения химиопрепарата [305]. Кроме того, в ранее проводимых РКИ по формированию гипотезы, посвященных сравнению раннего предоперационного введения ММС в комбинации с EDMA и однократного введения ММС и ТУР, показано улучшение безрецидивной выживаемости в первой группе [306], что свидетельствует о длительном эффекте неоадъювантных инстилляций. Хотя это не подтверждено в других исследованиях, недавно опубликованы новые данные по неоадъювантной терапии. Частота полного ответа после 4-6 внутривезикулярных инстилляций ММС у пациентов с рецидивом опухоли низкого риска [307] и опухоли стадии Ta [308] составила 37% и 57% соответственно. Первое исследование было остановлено преждевременно, поскольку не достигнут ожидаемый показатель полного ответа после хемоабляции в 45%. По сравнению с ТУР, в лечебной группе была в меньшей степени выражена дизурия и недержание мочи. Перед проведением неоадъювантной химиотерапии в рутинной клинической практике необходимо получить данные высокого уровня доказательности с безрецидивной выживаемостью в качестве первичного оцениваемого критерия.

7.4. Радикальная цистэктомия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

Существует несколько причин, по которым ряду пациентов с МНИРМП показана радикальная цистэктомия:

- низкая точность стадирования опухолей T1 при ТУР – у 27–51% пациентов после радикальной цистэктомии выявляется МИРМП [162, 309–313] (УД: 3);
- у некоторых пациентов МНИРМП прогрессирует до МИРМП (табл. 6.2);
- при прогрессировании мышечно-неинвазивного РМП до мышечно-инвазивного прогноз хуже, чем при «первичном» МИРМП [314, 315].

Необходимо взвешивать вместе с пациентами возможные преимущества радикальной цистэктомии с риском осложнений и влиянием на качество жизни. Раннюю радикальную цистэктомию обоснованно предлагать пациентам с МНИРМП и очень высоким риском прогрессирования (см. разделы 6.3 и табл. 6.1 и 6.2) [66, 159, 194, 196, 316] (УД: 3).

Ранняя радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию (см. разделы 7.7 и 7.3). Задержка в проведении радикальной цистэктомии может привести к снижению канцероспецифической выживаемости [317] (УД: 3).

У больных, которым радикальная цистэктомия проводилась с гистологическим диагнозом МНИРМП, показатель пятилетней канцероспецифической выживаемости превышает 80% [318–320] (УД: 3).

7.5. Индивидуализированная стратегия лечения пациентов с первичными и рецидивными опухолями после трансуретральной резекции, которым ранее не проводилась внутрипузырная БЦЖ-терапия

Как показано в разделе 6.3 и табл. 6.1, тактика лечения после ТУР зависит от группы риска. Стратификация и рекомендации по лечению основаны на риске прогрессирования. Для оценки индивидуального риска рецидива и определения дальнейшего лечения при опухолях промежуточного риска можно использовать прогностическую модель EORTC 2006 г. (раздел 6.1.1.1). При выборе тактики рекомендуется следовать следующим принципам:

- у пациентов группы низкого риска вероятность прогрессирования практически равна нулю. Однократная внутрипузырная инстилляция после ТУР снижает риска рецидива и считается достаточной.

Согласно прогностической модели ЕАУ для МНИРМП:

- у пациентов группы промежуточного риска показатели прогрессирования в течение 10 лет составляют 7,4 и 8,5%. В таких случаях рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в полной дозе в течение одного года (индукционный курс плюс три еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырную ХТ (оптимальная схема не определена) в течение не более одного года. Окончательный выбор зависит от индивидуальной оценки риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого варианта лечения;
- у больных группы высокого риска вероятность прогрессирования в течение 10 лет составляет 14,1 и 14,2%. В данной группе рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в течение 1–3 лет (индукционный курс плюс три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо сравнивать преимущество поддерживающей терапии на втором и третьем году с дополнительной стоимостью, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой БЦЖ-терапии. Учитывая высокий риск прогрессирования, можно обсудить с пациентом раннюю радикальную цистэктомию, которая является самым безопасным подходом с онкологической точки зрения. Тем не менее, следует оценивать риск осложнений и снижение качества жизни, а также тот факт, что в ряде случаев радикальная цистэктомия является избыточным лечением.
- у больных группы очень высокого риска вероятность прогрессирования в течение 10 лет составляет 53,1 и 58,6%. В таких случаях следует обсуждать раннюю радикальную цистэктомию. В случае отказа пациента от операции или наличия противопоказаний рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в полной дозе в течение 1–3 лет.

На рис. 7.1 представлен алгоритм лечения в зависимости от группы риска для определения индивидуальной тактики.

7.6. Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии

7.6.1. Рецидивы во время или после внутрипузырной химиотерапии

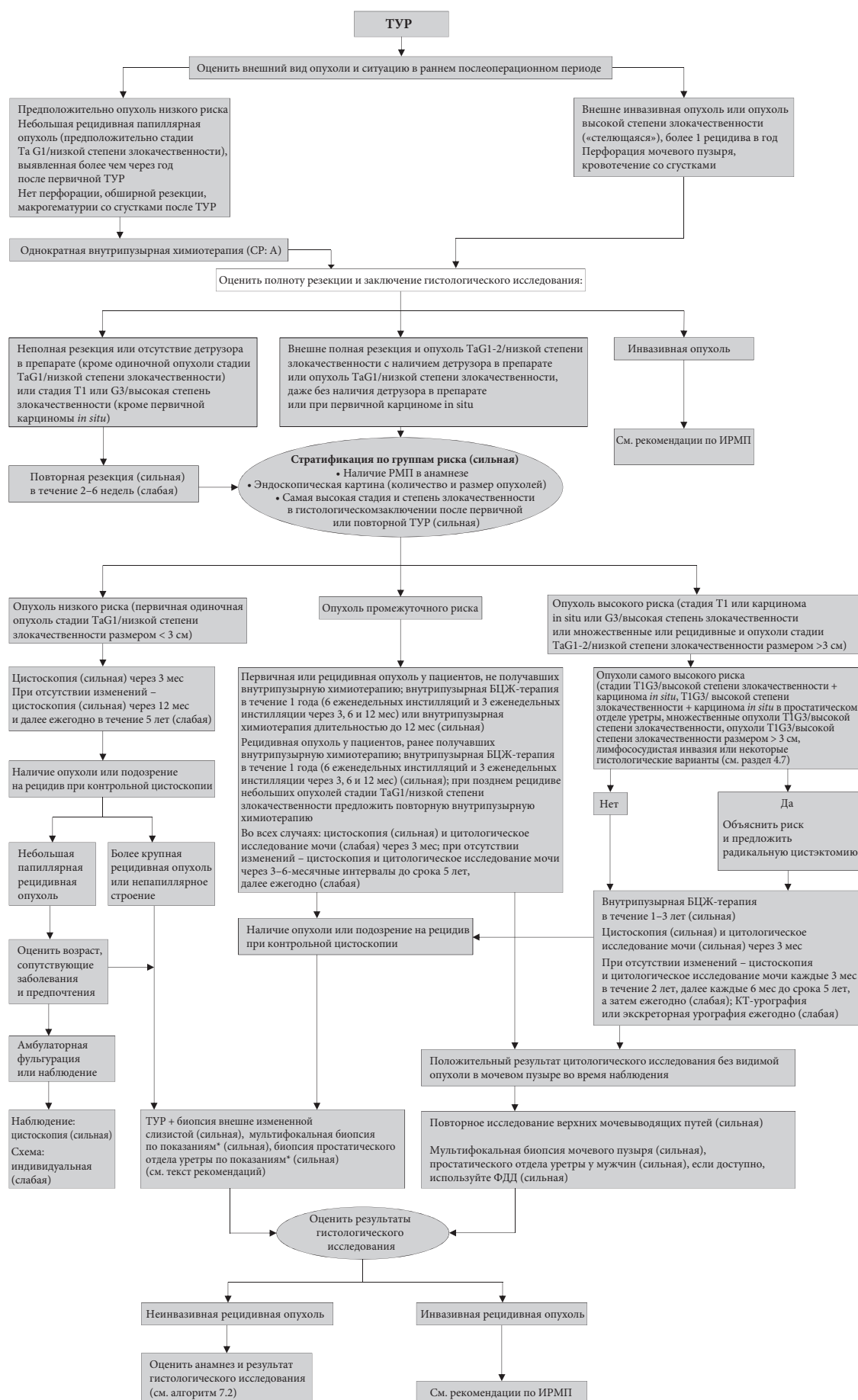
БЦЖ-терапия эффективна у пациентов с рецидивом МНИРМП во время или после ХТ. Предыдущая ХТ не влияет на эффективность БЦЖ-терапии [238] (УД: 1a).

7.6.2. Рецидивы после внутрипузырной БЦЖ-терапии

Описано несколько вариантов неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии, как правило определяемой как появление РМП высокой степени злокачественности во время или после лечения (см. табл. 7.2). НИРМП может персистировать на фоне БЦЖ-терапии (БЦЖ-рефрактерные опухоли) или рецидивировать после первоначального ответа (рецидив после БЦЖ-терапии). При рецидиве после БЦЖ-терапии прогноз лучше, чем при БЦЖ-рефрактерных опухолях [321].

Для выделения подгруппы пациентов с более высоким риском прогрессирования, у которых неэффективна дальнейшая БЦЖ-терапия, предложены новые категории отсутствия ответа на БЦЖ-терапию. Продолжение инстилляций связано с повышенным риском прогрессирования [209, 322]. Категория опухолей, не чувствительных к БЦЖ-терапии, включает БЦЖ-рефрактерные опухоли и часть рецидивных опухолей (см. табл. 7.2) [323]. Данное определение разработано совместно с FDA с целью сделать возможным проведение исследований без контрольной группы для получения данных по эффективности [324].

Появление рецидивной опухоли, не имеющей высокую степень злокачественности после БЦЖ-терапии, не рассматривается как ее неэффективность.



Алгоритм 7.1. Стратегия лечения первичной или рецидивной опухоли(ей) у пациентов, которые не получали БЦЖ-терапию**

* Подробности и объяснения в тексте рекомендаций

Таблица 7.2. Категории неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии

Любой случай выявления инвазивного РМП во время наблюдения
БЦЖ-рефрактерные опухоли
1. Через 3 месяца определяется опухоль T1G3/высокой степени злокачественности [209, 322, 325] (УД: 3). 2. Через 3 и/или 6 месяцев после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии определяется опухоль TaG3/высокой степени злокачественности [302] (УД: 4). 3. Карцинома <i>in situ</i> (без сопутствующей папиллярной опухоли) выявляется через 3 месяца и персистирует через 6 месяцев после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии. Эффективность дополнительного курса БЦЖ-терапии при выявлении карциномы <i>in situ</i> через 3 месяца составляет более 50% [45, 298, 302] (УД: 1b). 4. Выявление опухоли высокой степени злокачественности во время поддерживающей БЦЖ-терапии*
Рецидив после БЦЖ-терапии
Рецидив опухоли G3/высокой степени злокачественности (ВОЗ 1973/2004) после завершения поддерживающей БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ [326] (УД: 3)
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию
БЦЖ-рефрактерный РМП или рецидив РМП стадии T1/Ta/высокой степени злокачественности в течение 6 месяцев после завершения адекватной БЦЖ-терапии** или карциномы <i>in situ</i> в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии [323] (УД: 4).
Непереносимость БЦЖ-терапии
Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют продолжать БЦЖ-терапию до завершения курса [280].

* Рецидив опухоли низкой степени злокачественности во время или после БЦЖ-терапии не следует расценивать как неэффективность БЦЖ-терапии.

** Адекватная БЦЖ-терапия определяется как завершение пяти из шести введений первого индукционного курса и не менее чем два из шести введений второго индукционного курса или два из трех введений поддерживающего курса.

7.6.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии, позднем рецидиве после БЦЖ-терапии, рецидиве низкой степени злокачественности и у пациентов с непереносимостью БЦЖ-терапии

Маловероятно, что продолжение БЦЖ-терапии будет эффективным у пациентов, у которых отсутствует первичный ответ; предпочтительным вариантом лечения остается радикальная цистэктомия. Кроме того, описан ряд стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на такие категории, как цитотоксическая внутрипузырная ХТ [327–330], терапия с использованием дополнительных устройств [331–339], внутрипузырная иммунотерапия [334, 335], системная иммунотерапия [336] или генная терапия [337–339].

В РКИ III фазы, включавшем преимущественно пациентов с МНИРМП высокого риска с неэффективностью по крайней мере предыдущего индукционного курса БЦЖ-терапии, двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе комбинации митомицина С с микроволновой гипертермией составила 35% по сравнению с 41% в контрольной группе (проводилась БЦЖ-терапия, внутрипузырные инстилляции митомицина С в режиме монотерапии или в комбинации с EDMA по решению исследователя). По данным заранее спланированного анализа подгрупп, в группе митомицина С и микроволновой термотерапии была ниже частота рецидива карциномы *in situ*, но чаще развивался рецидив папиллярного РМП (53 и 24%) [333].

Недавно опубликованы перспективные данные по применению новых иммунотерапевтических препаратов в когорте пациентов с карциномой *in situ*, нечувствительной к БЦЖ-терапии, в том числе в сочетании с папиллярными опухолями. В проспективном исследовании II фазы в группе пембролизумаба частота полного ответа составила 40%, и у 48% пациентов ответ сохранялся в течение 12 месяцев (n = 101), на основании чего FDA одобрила пембролизумаб по данному показанию [340]. В многоцентровом РКИ III фазы получены перспективные данные по внутрипузырным инстилляциям надофарагена фираденовека. Полный ответ наблюдался у 53,4% пациентов с карциномой *in situ*, нечувствительной к БЦЖ-терапии [341].

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 4 РКИ и 24 исследования с одной группой (все опубликованные проспективные исследования), оценивали стратегию сохранения мочевого пузыря при неэффективности БЦЖ-терапии [342]. Авторы отмечают сильные различия в дизайне исследований и характеристиках пациентов, разные критерии неэффективности БЦЖ-терапии и отсутствие информации по предыдущей БЦЖ-терапии, что может объяснять разницу в эффективности исследуемых схем. Большее число курсов БЦЖ-терапии, БЦЖ-рефрактерные/нечувствительные опухоли или карцинома *in situ* являются прогностическими факторами плохого ответа. В исследованиях с двумя и более курсами БЦЖ-терапии объединенный 12-месячный показатель ответа составил 24%, а одним и более курсами – 36%. Поскольку первичный ответ не позволяет прогнозировать отдаленные результаты, требуется проводить более длительное наблюдение. В последнем систематическом обзоре, включавшем 42 проспективных исследования по стратегиям сохранения мочевого пузыря по-

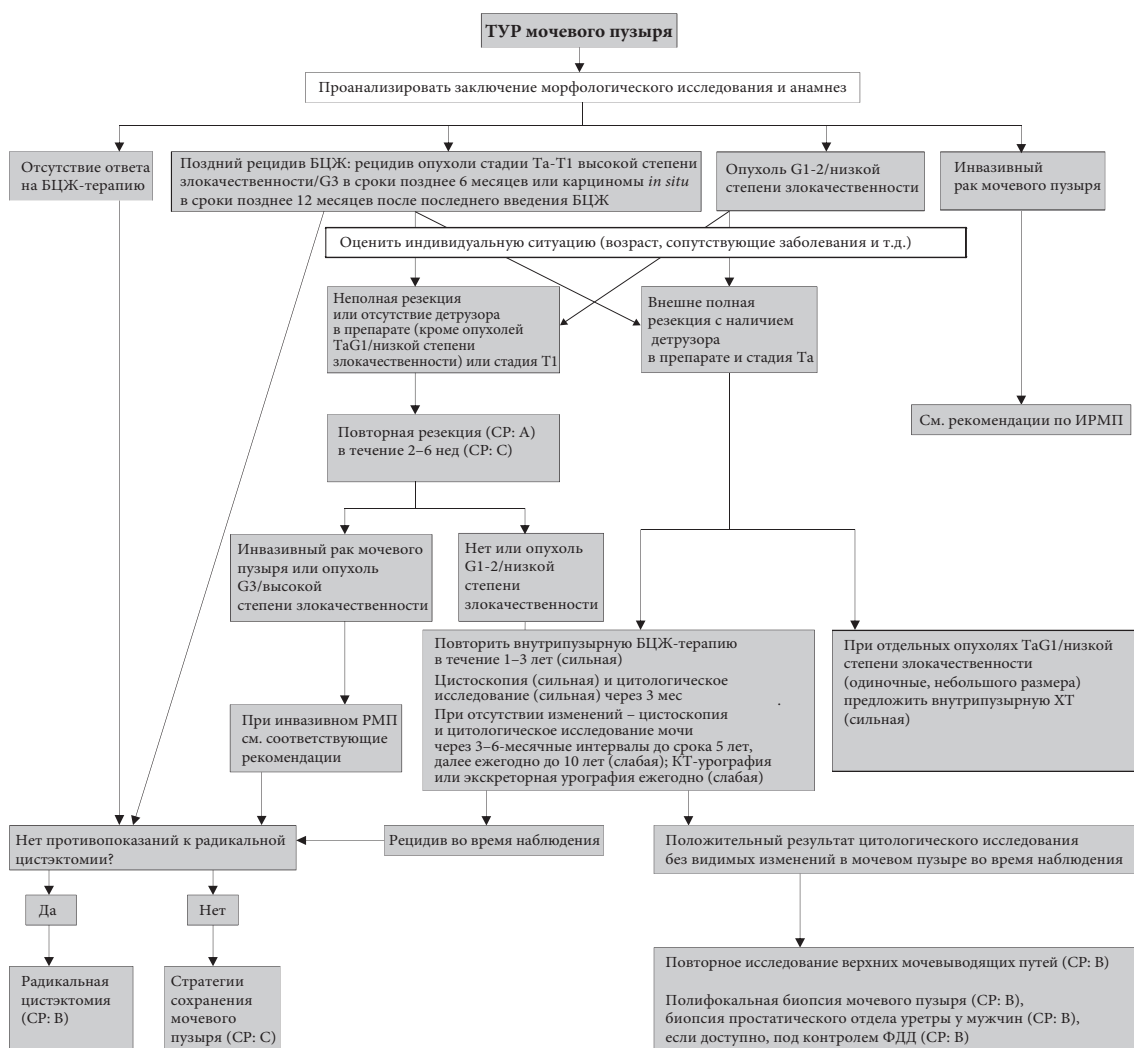
сле БЦЖ-терапии, показана более высокая эффективность в случае рецидива папиллярной опухоли (медиана отсутствия рецидива через 1 год – 44%, ВБП через 19 месяцев – 89%), чем при появлении карциномы *in situ* (медиана частоты полного ответа через 1 год – 17% при медиане наблюдения 12 месяцев), что указывает на возможные биологические различия между двумя типами опухолей. В этой связи при анализе результатов исследований их необходимо описывать раздельно [343].

В настоящее время в случае отсутствия ответа на БЦЖ-терапию любые другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, считаются онкологически менее эффективными [209, 322, 325] (УД: 3). В различных исследованиях показано, что БЦЖ-терапия эффективна при рецидиве опухолей, не относящихся к высокой степени злокачественности, и даже при некоторых рецидивных опухолях высокой степени злокачественности; в частности, при рецидиве в сроки более года после предыдущей БЦЖ-терапии (такие случаи не подходят под критерии БЦЖ-нечувствительных опухолей) [344, 345] (УД: 3).

Тактика лечения при рецидиве опухоли низкой степени злокачественности после БЦЖ-терапии, который не следует расценивать как неэффективность БЦЖ-терапии, зависит от характеристик опухоли. В литературе опубликовано недостаточно данных об оптимальном лечении пациентов с опухолями высокого риска, которые не смогли завершить курс БЦЖ-терапии из-за его непереносимости.

7.6.4. Резюме по данным литературы – лечение при неэффективности внутримышечной терапии

Резюме по данным литературы	УД
Проведение внутримышечной ХТ не влияет на эффективность БЦЖ-терапии	1a
Радикальная цистэктомия превосходит по эффективности любые другие методы лечения при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию	3



Алгоритм 7.2. Стратегия лечения при рецидиве во время или после внутримышечной БЦЖ-терапии*

*подробности и объяснения в тексте рекомендаций

776. Рекомендации по адъювантной терапии опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ*

Общие рекомендации		СР
Курильщикам с подтвержденным НИРМП следует рекомендовать отказ от курения		Сильная
Вид дальнейшего лечения после ТУР зависит от группы риска, согласно разделу 6.3 и табл. 6.1. Для определения группы риска используйте калькулятор EAU 2021 г., доступный на сайте www.nmibc.net		Сильная
Пациентам с РМП низкого риска в случае выявления небольшой рецидивной папиллярной опухоли (предположительно стадии Ta, низкой степени злокачественности/G1) показана однократная немедленная внутрипузырная ХТ		Сильная
Пациентам с опухолями промежуточного риска (в том числе после немедленной внутрипузырной ХТ) показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение года (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырная ХТ (оптимальная схема неизвестна) в течение не более года. Окончательный выбор зависит от индивидуального риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого метода лечения		Сильная
Пациентам с опухолями высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо взвешивать дополнительную пользу поддерживающей терапии на втором и третьем году с расходами, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой препаратов. Кроме того, можно обсудить раннюю радикальную цистэктомию		Сильная
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования показана ранняя радикальная цистэктомию (см. раздел 7.5). При отказе или наличии противопоказаний проводится БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1-3 лет		Сильная
Пациентам с карциномой <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры показана ТУР предстательной железы с последующей БЦЖ-терапией		Слабая
Необходимо соблюдать критерии опухолей, нечувствительных к БЦЖ, поскольку они позволяют с максимальной точностью выделить пациентов с низкой вероятностью ответа на БЦЖ-терапию		Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию показана радикальная цистэктомию		Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) показана стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная ХТ, внутрипузырная ХТ с микроволновой гипертермией, внутрипузырная ХТ в комбинации с EDMA, внутрипузырная или системная иммунотерапия, предпочтительно в рамках клинических исследований)		Слабая
Рекомендации – технические аспекты лечения		
Внутрипузырная химиотерапия		
Если после ТУР необходимо провести однократную внутрипузырную терапию, она рекомендуется в течение 24 часов		Слабая
Однократная немедленная внутрипузырная терапия не показана в случае выявленной/предполагаемой внутри- или внебрюшинной перфорации (после обширной ТУР) или при выраженной макрогематурии, которая требует промывания мочевого пузыря		Сильная
Сестринскому персоналу следует дать четкие указания относительно контроля выпуска химиопрепарата из мочевого пузыря по окончании сеанса ХТ		Сильная
Оптимальная схема последующей внутрипузырной ХТ и ее длительность четко не определены и не должны превышать одного года		Слабая
Если назначается внутрипузырная ХТ, рекомендуется использовать препарат при его оптимальном pH и поддерживать концентрацию препарата путем ограничения приема жидкости до и во время инстилляций		Сильная
Длительность каждой инстилляции должна составлять 1–2 часа		Слабая
Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия		
Абсолютные противопоказания к внутрипузырной БЦЖ-терапии: <ul style="list-style-type: none"> • первые две недели после ТУР; • наличие макрогематурии; • травматичная катетеризация; • наличие симптоматической инфекции 		Сильная

7.8. Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ* в зависимости от группы риска

Рекомендации	СР
<i>Категория риска ЕАУ: низкий</i>	
Однократная немедленная внутрипузырная ХТ после ТУР	Сильная
<i>Категория риска ЕАУ: промежуточный</i>	
Всем пациентам показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырная ХТ (оптимальная схема неизвестна) в течение не более года. Окончательный выбор зависит от индивидуального риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого метода лечения. При выявлении небольшой папиллярной опухоли (предположительно стадии Ta, низкой степени злокачественности/G1) в сроки более одного года после первичной ТУР показана однократная немедленная внутрипузырная ХТ	Сильная
<i>Категория риска ЕАУ: высокий</i>	
Внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет или радикальная цистэктомия	Сильная
<i>Категория риска ЕАУ: очень высокий</i>	
Радикальная цистэктомия или внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет в случае отказа пациента от операции или наличия противопоказаний	Сильная

Таблица 7.3. Варианты лечения при неэффективности БЦЖ-терапии

Категория	Рекомендации по лечению
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию	1. Радикальная цистэктомия
	2. Включение в клинические исследования по оценке новых стратегий лечения
	3. Стратегии сохранения мочевого пузыря у пациентов, которые не подходят или отказываются от цистэктомии
Рецидив опухоли стадии T1-Ta/высокой степени злокачественности в срок более 6 месяцев или карцинома <i>in situ</i> в срок более года после завершения БЦЖ-терапии	1. Радикальная цистэктомия или повторный курс БЦЖ-терапии в зависимости от индивидуальной ситуации
	2. Стратегии сохранения мочевого пузыря
Рецидив после БЦЖ-терапии низкой степени злокачественности после лечения первичной опухоли промежуточного риска	1. Повторный курс БЦЖ-терапии или ХТ
	2. Радикальная цистэктомия

8. Наблюдение за пациентами с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

Из-за риска рецидива и прогрессирования пациентам с МНИРМП необходимо проводить регулярное обследование после лечения. Частота выполнения цистоскопии и методов визуализации и длительность периода наблюдения должны соответствовать индивидуальному риску. Используя прогностические группы риска ЕАУ (см. раздел 6.3, табл. 6.1 и 6.2) или другие прогностические модели для отдельных групп пациентов, можно прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования, чтобы определить схему наблюдения (см. раздел 8.1) [194, 196]. Следует отметить, что рекомендации по наблюдению основаны преимущественно на результатах ретроспективных исследований и в литературе отсутствует достаточное количество РКИ, в которых бы оценивали возможность безопасного уменьшения частоты цистоскопии. При планировании схемы наблюдения и методов диагностики необходимо учитывать следующие аспекты:

- Своевременное выявление МИРМП и рецидива МНИРМП G3/высокой степени злокачественности имеет крайне важное значение, поскольку задержка в диагностике и лечении может представлять угрозу для жизни. По этой причине оптимальной тактикой будет регулярное выполнение цистоскопий и цитологического исследования.
- Рецидив РМП группы низкого риска почти всегда имеет низкую стадию и G1/низкую степень злокачественности. Небольшие неинвазивные (Ta) папиллярные опухоли G1/низкой степени злокачественности не создают немедленную опасность для пациента, и их раннее выявление не является существенно важным для успешного лечения [346, 347] (УД: 2b). Хорошим и безопасным методом для снижения травматичности лечения является амбулаторное прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных опухолей [348] (УД: 3). Многие авторы рекомендуют в отдельных случаях временное активное наблюдение [349–351] (УД: 3/2a).
- Первая цистоскопия через 3 месяца после ТУР является очень важным прогностическим показателем риска рецидива и прогрессирования [202, 208, 352–354] (УД: 1a). Всем пациентам с РМП стадии Ta, T1 и карциномой in situ обязательно необходимо провести первую цистоскопию через 3 месяца после ТУР.
- У больных РМП низкого риска редко развивается рецидив по истечении пятилетнего периода [355] (УД: 3). Через 5 лет наблюдения можно отказаться от цистоскопии или заменить ее менее инвазивными методами [354].
- У больных с РМП промежуточного, высокого и очень высокого риска рецидивы после десятилетнего периода без рецидива не являются необычными [355] (УД: 3). Следовательно, рекомендуется пожизненное наблюдение [354].
- При определении схемы наблюдения необходимо учитывать риск внепузырного рецидива (простатический отдел уретры у мужчин и верхние мочевыводящие пути у лиц обоих полов).
- Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей высокой степени злокачественности [85] (УД: 3).
- Изучается роль новых методов визуализации опухоли при контрольной цистоскопии. В проспективном исследовании гибкой цистоскопии с голубым светом для наблюдения МНИРМП изменения выявлены в 8% случаев, и в половине из них при биопсии выявлен РМП [356]. С другой стороны, в проспективном исследовании, посвященном оценке технологии NVI для наблюдения МНИРМП, не показано преимущества перед цистоскопией в белом свете [357].
- В исследованиях оценивали эффективность цитологического исследования мочи и биомаркеров мочи в качестве дополнительных методов к цистоскопии при наблюдении пациентов с МНИРМП [106, 107, 119, 120, 124]. В РКИ показано, что положительный результат анализа микросателлитов позволяет улучшить качество контрольной цистоскопии [125] (УД: 1b), что подтверждает вспомогательную роль исследования мочи во время наблюдения [125] (см. раздел 5.7.3).
- Чтобы как можно реже проводить цистоскопию или отказаться от нее, биомаркеры мочи должны иметь диагностическую точность, вне зависимости от группы риска. В настоящее время ограничением цитологического исследования мочи и биомаркеров мочи является низкая чувствительность в диагностике опухолей низкой степени злокачественности (УД: 1b) [101, 107] (см. раздел 5.7.3).
- При первичном диагнозе РМП стадии Ta/G1-2/низкой степени злокачественности и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря или определять уровень маркеров мочи [123, 124, 358].
- В настоящее время ни один из маркеров мочи не позволяет отказаться от цистоскопии или проводить ее реже.

8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Первая цистоскопия через 3 месяца после ТУР является важным прогностическим фактором рецидива и прогрессирования	1a
Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей с высокой степенью злокачественности	3

Рекомендации	СР
Контрольное обследование при РМП стадии Ta, T1 и карциноме <i>in situ</i> основано на регулярной цистоскопии	Сильная
Пациентам с РМП низкого риска стадии Ta необходимо выполнять цистоскопию через 3 месяца после операции. При отсутствии рецидива следующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 месяцев, а затем ежегодно на протяжении 5 лет	Слабая
Пациентам с РМП высокого риска необходимо выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 месяца после операции. При отсутствии рецидива следующая цистоскопия и цитологическое исследование должны проводиться через каждые 3 месяца в течение 2 лет, а затем каждые 6 месяцев до достижения пятилетнего периода, после этого – ежегодно	Слабая
Схема наблюдения пациентов с РМП промежуточного риска стадии Ta включает цистоскопию и цитологическое исследование, частота которых определяется индивидуально	Слабая
При РМП высокого риска необходимо регулярно (ежегодно) проводить визуализацию верхних мочевыводящих путей (КТ-урография или экскреторная урография)	Слабая
При выявлении изменений на амбулаторной цистоскопии или положительном результате цитологического исследования необходимо выполнить цистоскопию под анестезией с биопсией мочевого пузыря	Сильная
При положительном результате цитологического исследования мочи и отсутствии видимых изменений в мочевом пузыре рекомендуется выполнить мультифокальную биопсию или биопсию с ФДД (если имеется такое оборудование) и исключить переходно-клеточный рак внепузырной локализации (КТ-урография, биопсия простатического отдела уретры)	Сильная
При первичном диагнозе РМП стадии Ta/G1-2/низкой степени злокачественности и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря	Слабая

9. Литература

1. Rouprêt, M., et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
2. Witjes, J., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
[https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/NON-MUSCLE-INVASIVE-BLADDER-CANCER-\(TAT1-AND-CIS\)-LIMITED-UPDATE-MARCH-2022-37](https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/NON-MUSCLE-INVASIVE-BLADDER-CANCER-(TAT1-AND-CIS)-LIMITED-UPDATE-MARCH-2022-37)
3. Gakis, G., et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>
4. Babjuk, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol. 2022. 81: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511303/>
5. Phillips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>

9. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
10. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/>
11. Teoh, J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78: 893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/>
12. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540/>
13. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/>
14. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097748/>
15. Laaksonen, M.A., et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer*, 2020. 146: 874.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107541/>
16. Bjurlin, M.A., et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192941/>
17. Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201311/>
18. Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129706/>
19. Koutros, S., et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int*, 2020. 135: 105346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864026/>
20. Egbers, L., et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 2015. 136: 1117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978702/>
21. Corral, R., et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*, 2014. 135: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382701/> 38 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
22. Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*, 2016. 25: 1203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732427/>
23. Zhong, J.H., et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: 1499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042118/>
24. Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2016. 31: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000312/>
25. Wu, J., et al. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0159115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438131/>
26. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/>
27. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and earlylife arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859871/>

28. Koutros, S., et al. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. *Int J Cancer*, 2018. 143: 2640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981168/>
29. Zhang, Y., et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ*, 2020. 370: m2942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878860/>
30. Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 2014. 134: 2504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226765/>
31. Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 2015. 24: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642791/>
32. Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Med*, 2015. 4: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461441/>
33. Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response metaanalysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 2017. 8: 33990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389625/>
34. Rossi, M., et al. Flavonoids and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2019. 30: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903485/>
35. Witlox, W.J.A., et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*, 2020. 59: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737562/>
36. Jochems, S.H.J., et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer*, 2020. 147: 2091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285440/>
37. Tuccori, M., et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2016. 352: i1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029385/>
38. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 2018. 143: 3071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756343/>
39. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
<https://www.uicc.org/news/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>
40. Otto, W., et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035618/>NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 39
41. van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*, 2012. 61: 378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22036775/>
42. Moch, H., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOCClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
43. Comp rat, E., et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*, 2021. 28: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128484/>
44. Andersson, M., et al. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol*, 2021. 55: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037496/>
45. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227218/>

46. Sauter G, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., A.F. Sauter G, Amin M, et al. Eds. 2004, IARCC Press: Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOCClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
47. 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/>
48. Hentschel, A.E., et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? *Urol Oncol*, 2020. 38: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704141/>
49. 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 Oncol*, 2021. 4: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423944/>
50. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2021: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/>
51. MacLennan, G.T., et al. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*, 2007. 51: 889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095142/>
52. Witjes, J.A., et al. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology*, 2006. 67: 751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16566990/>
53. May, M., et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*, 2010. 57: 850.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346063/>
54. van Rhijn, B.W., et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int*, 2010. 106: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002439/>
55. Comperat, E., et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology*, 2013. 63: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102813/>
56. Mangrud, O.M., et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One*, 2014. 9: e83192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24409280/> 40 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
57. Veskima, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/>
58. Comperat, E.M., et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366854/>
59. Comperat, E., et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*, 2010. 42: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080874/>
60. Kaimakliotis, H.Z., et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urol Oncol*, 2014. 32: 833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954925/>
61. Willis, D.L., et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. *Urol Oncol*, 2014. 32: 826.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931270/>

62. Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*, 2014. 465: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878757/>
63. Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol*, 2015. 33: 21 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465301/>
64. Masson-Lecomte, A., et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Urol*, 2015. 33: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25179011/>
65. Seisen, T., et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051021/>
66. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254936/>
67. Kim, H.S., et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954108/>
68. Tilki, D., et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int*, 2013. 111: 1215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181623/>
69. Martin-Doyle, W., et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559810/>
70. Mari, A., et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int*, 2019. 123: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807387/>
71. D, D.A., et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. *Urol Oncol*, 2018. 36: 239.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506941/>
72. Burger, M., et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol*, 2008. 54: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166262/>
73. Frstrup, N., et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J Pathol*, 2012. 180: 1824.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449953/>
74. Palou, J., et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2009. 56: 829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926620/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 41
75. van Rhijn, B.W., et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol*, 2012. 187: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099989/>
76. Remy, E., et al. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. *Cancer Res*, 2015. 75: 4042.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238783/>
77. Dyrskjot, L., et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol*, 2017. 72: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583312/>
78. Marzouka, N.A., et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Sci Rep*, 2018. 8: 3737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487377/>
79. Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435378/>
80. Trinh, T.W., et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677000/>

81. Nolte-Ernsting, C., et al. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2670.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953373/>
82. Goessl, C., et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996338/>
83. Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093970/>
84. Holmang, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*, 1998. 160: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9628602/>
85. Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992362/>
86. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician*, 2008. 78: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711950/>
87. Hilton, S., et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014. 23: 863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246053/>
88. 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: 294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755006/>
89. Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*, 2020. 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076505/>
90. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 66 e25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037483/>
91. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494853/>
92. Raitanen, M.P., et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*, 2002. 41: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180229/>
93. Karakiewicz, P.I., et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int*, 2006. 97: 997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16542342/>
94. Rosenthal D.L. et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Springer, Zwitterland.
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-22864-842> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
95. Cowan, M.L., et al. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*, 2017. 125: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272842/>
96. Meilleroux, J., et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*, 2018. 126: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663682/>
97. Burton, J.L., et al. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. *J Clin Pathol*, 2000. 53: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11041065/>
98. Nabi, G., et al. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol*, 2004. 57: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047737/>
99. Soria, F., et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of nonmuscle invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2018. 36: 1981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931526/>
100. Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399415/>

101. van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 2005. 47: 736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925067/>
102. Lotan, Y., et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol*, 2010. 28: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610281/>
103. Liem, E., et al. The Role of Fluorescence In Situ Hybridization for Predicting Recurrence after Adjuvant bacillus Calmette-Gu rin in Patients with Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Urol*, 2020. 203: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549936/>
104. Lotan, Y., et al. Evaluation of the Fluorescence In Situ Hybridization Test to Predict Recurrence and/or Progression of Disease after bacillus Calmette-Gu rin for Primary High Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results from a Prospective Multicenter Trial. *J Urol*, 2019. 202: 920.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120373/>
105. Kamat, A.M., et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int*, 2011. 108: 1119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426474/>
106. Kavalieris, L., et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. *J Urol*, 2017. 197: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986532/>
107. Beukers, W., et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*, 2017. 197: 1410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049011/>
108. Ribal, M.J., et al. Gene expression test for the non-invasive diagnosis of bladder cancer: A prospective, blinded, international and multicenter validation study. *Eur J Cancer*, 2016. 54: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761785/>
109. Critelli, R., et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget*, 2016. 7: 67435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611947/>
110. Roperch, J.P., et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer*, 2016. 16: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586786/>
111. Ward, D.G., et al. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0149756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901314/>
112. van der Aa, M.N., et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol*, 2009. 55: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501499/>NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 43
113. Roupret, M., et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int*, 2008. 101: 1448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325051/>
114. Todenhofer, T., et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC Cancer*, 2015. 15: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884545/>
115. Grossman, H.B., et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2005. 293: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713770/>
116. Kim, P.H., et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int*, 2014. 114: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128299/>
117. Palou, J., et al. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol*, 2019. 3: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331861/>
118. Roupret, M., et al. Diagnostic Accuracy of MCM5 for the Detection of Recurrence in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Followup: A Blinded, Prospective Cohort, Multicenter European Study. *J Urol*, 2020. 204: 685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314931/>

119. Valenberg, F., et al. Prospective Validation of an mRNA-based Urine Test for Surveillance of Patients with Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2019. 75: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553612/>
120. D'Andrea, D., et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2019. 123: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653818/>
121. Konety, B., et al. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and Equivocal Cystoscopy. *Eur Urol*, 2019. 76: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103391/>
122. Starke, N., et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU Int*, 2016. 117: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891519/>
123. Roobol, M.J., et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*, 2010. 28: 686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062653/>
124. Babjuk, M., et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT_apT₁ bladder urothelial carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387400/>
125. van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol*, 2010. 183: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913254/>
126. Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995. 2 Suppl 2: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7553309/>
127. 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050795/>
128. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239453/>
129. Berajoui, M.B., et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation "Bag Squeeze" to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. *J Urol*, 2020. 204: 1012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396409/>
130. Gunendran, T., et al. Does increasing hydrostatic pressure ("bag squeeze") during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study. *Urology*, 2008. 72: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554699/> 44 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
131. Teoh, J.Y., et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*, 2020. 78: 546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389447/>
132. Suarez-Ibarrola, R., et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*, 2019. 123: 646.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248235/>
133. Anderson, C., et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol*, 2016. 196: 1014.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044571/>
134. Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002. 41: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074794/>
135. Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012. 110: E76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313727/>
136. Kramer, M.W., et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*, 2015. 33: 1937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910478/>

137. Hurle, R., et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Singlecenter Study. *Urology*, 2016. 90: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776561/>
138. Migliari, R., et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol*, 2015. 29: 1258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102556/>
139. Zhang, X.R., et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. *Photomed Laser Surg*, 2015. 33: 517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26397029/>
140. 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/>
141. Taoka, R., et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol*, 2021. 28: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742465/>
142. Mariappan, P., et al. Enhanced Quality and Effectiveness of Transurethral Resection of Bladder Tumour in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicentre Real-world Experience from Scotland's Quality Performance Indicators Programme. *Eur Urol*, 2020. 78: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690321/>
143. Mariappan, P., et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*, 2012. 109: 1666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044434/>
144. Neumann, E., et al. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual Reality Training for Surgeons. *Eur Urol Focus*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802051/>
145. Bebane, S., et al. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World J Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160681/>
146. Jancke, G., et al. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*, 2014. 48: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286506/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 45
147. Wettstein, M.S., et al. Association between surgical case volume and survival in T1 bladder cancer: A need for centralization of care? *Canadian Urol Ass J*, 2020. 14: E394.
<https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/6812>
148. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016. 69: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291558/>
149. Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24: 1428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882470/>
150. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 1703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333244/>
151. Sugihara, T., et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893311/>
152. Xu, Y., et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med*, 2015. 47: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864416/>

153. Planelles Gomez, J., et al. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol*, 2017. 31: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462594/>
154. Picozzi, S.C., et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710969/>
155. Tsivian, A., et al. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *J Urol*, 2003. 170: 2241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634388/>
156. Sari Motlagh, R., et al. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int*, 2021. 127: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564458/>
157. 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. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999. 35: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419345/>
158. Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*, 2009. 16: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207607/>
159. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101115/>
160. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/>
161. Brant, A., et al. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2019. 37: 2683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850856/>
162. Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 2005. 48: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967252/>
163. Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004052/> 46 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
164. Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262078/>
165. Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023786/>
166. Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819064/>
167. Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19832725/>
168. Chou, R., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta- Analysis. *J Urol*, 2017. 197: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780784/>
169. 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 Urol*, 2017. 35: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604374/>

170. Drejer, D., et al. DaBlaCa-11: Photodynamic Diagnosis in Flexible Cystoscopy-A Randomized Study With Focus on Recurrence. *Urology*, 2020. 137: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843623/>
171. Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and metaanalysis. *BJU Int*, 2012. 110: E680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985502/>
172. Drejer, D., et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol*, 2017. 51: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266904/>
173. Ye, Z., et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*, 2015. 5: 10905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046790/>
174. Kim, S.B., et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520385/>
175. Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 2016. 70: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117749/>
176. Liem, E., et al. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033066/>
177. Howard, J.M., et al. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol*, 2021. 35: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176470/>
178. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523366/>
179. 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753839/>
180. Elsayy, A.A., et al. Diagnostic performance and predictive capacity of early urine cytology after transurethral resection of nonmuscle invasive bladder cancer: A prospective study. *Urol Oncol*, 2020. 38: 935.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654947/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 47
181. Elsayy, A.A., et al. Can repeat biopsy be skipped after initial complete resection of T1 bladder cancer? The role of a novel urinary mRNA biomarker. *Urol Oncol*, 2021. 39: 437.e11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785220/>
182. Grimm, M.O., et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 2003. 170: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853793/>
183. Eroglu, A., et al. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*, 2020. 25: 698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760524/>
184. Gordon, P.C., et al. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089252/>
185. Hashine, K., et al. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*, 2016. 8: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834394/>
186. Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632765/>
187. Bishr, M., et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: E306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940455/>

188. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol*, 2018. 36: 1621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721611/>
189. Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2016. 118: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469362/>
190. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2015. 116: 721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715815/>
191. 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 Histologic Variations. *Adv Anat Pathol*, 2017. 24: 113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398951/>
192. Grignon D., et al. *Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide*, 1st Edition. 2018, International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/bladder>
193. ICCR. Urinary Tract Carcinoma Biopsy and Transurethral Resection Specimen (TNM8). 2019. [Access date: March 2022]. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/ut-biopsy-and-tr>
194. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/>
195. Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol*, 2016. 34: 173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025189/>
196. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758621/>
197. van Rhijn, B.W., et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 58: 433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646825/> 48 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
198. Fernandez-Gomez, J., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*, 2011. 60: 423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621906/>
199. 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 Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2016. 69: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210894/>
200. Gontero, P., et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043942/>
201. Voskuilen, C.S., et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 1226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559065/>
202. Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 2009. 73: 1313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362341/>
203. Alkhateeb, S.S., et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guerin. *Urol Ann*, 2011. 3: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976923/>

204. Vartolomei, M.D., et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884342/>
205. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636234/>
206. Losa, A., et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*, 2000. 163: 68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604316/>
207. Griffiths, T.R., et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*, 2002. 167: 2408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992047/>
208. Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 2008. 15: 309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380817/>
209. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953125/>
210. van Gils-Gielen, R.J., et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology*, 1995. 45: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7716838/>
211. Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794974/>
212. Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980442/>
213. Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 188: 2120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083868/>
214. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810104/>
215. Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*, 2016. 118: 53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469096/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 49
216. Soloway, M.S., et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*, 1980. 46: 1158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7214299/>
217. Pan, J.S., et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*, 1989. 142: 1589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511340/>
218. Brocks, C.P., et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*, 2005. 174: 1115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094076/>
219. Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993. 149: 749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455236/>
220. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833/>
221. Sylvester, R.J., et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004. 171: 2186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126782/>

222. Abern, M.R., et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584348/>
223. Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013. 64: 421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830475/>
224. Messing, E.M., et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2018. 319: 1880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801011/>
225. Bohle, A., et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol*, 2009. 56: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560257/>
226. Mahran, A., et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol*, 2018. 25: 9579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553282/>
227. Zhou, Z., et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol*, 2019. 37: 1075.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612154/>
228. Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*, 1986. 136: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525861/>
229. Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 2002. 167: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743356/>
230. Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol*, 2009. 27: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440839/>
231. Karsh, L., et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Studies Evaluating Apaziquone (E09, Qapzola) Intravesical Instillation Post Transurethral Resection of Bladder Tumors for the Treatment of Low-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, 2018. 4: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112440/50> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
232. Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004. 46: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306104/>
233. Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*, 2014. 113: E34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053461/>
234. Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996. 155: 1233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632538/>
235. Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 2001. 21: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11299841/>
236. Bohle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004. 63: 682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15072879/>
237. Sylvester, R.J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168: 1964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394686/>
238. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/>

239. Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034729/>
240. Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563157/>
241. Bosschieter, J., et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*, 2018. 73: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705539/>
242. Boufflioux, C., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and shortterm versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol*, 1995. 153: 934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853578/>
243. Kaasinen, E., et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, 2002. 42: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160589/>
244. Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008. 53: 709.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207317/>
245. Bosschieter, J., et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol*, 2018. 36: 400.e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064935/>
246. Elsayy, A.A., et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial. *Urol Oncol*, 2019. 37: 179 e9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448030/>
247. Au, J.L., et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93: 597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309436/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 51
248. Giesbers, A.A., et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol*, 1989. 63: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2495144/>
249. Kuroda, M., et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol*, 2004. 45: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082202/>
250. Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2014. 192: 708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704017/>
251. Arends, T.J., et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2016. 69: 1046.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803476/>
252. Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16389183/>
253. Shelley, M.D., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001. 88: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488731/>
254. Han, R.F., et al. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006. 67: 1216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765182/>

255. Shelley, M.D., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004. 93: 485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008714/>
256. Bohle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003. 169: 90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478111/>
257. Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*, 2010. 57: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819617/>
258. Jarvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*, 2009. 56: 260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395154/>
259. Schmidt, S., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Gu rin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1: Cd011935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912907/>
260. Huncharek, M., et al. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette- Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol*, 2004. 27: 522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596924/>
261. Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*, 2014. 66: 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948466/>
262. Miyake, M., et al. Outcomes of subsequent non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2018. 121: 764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281857/>
263. Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol*, 2014. 66: 677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674149/52> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
264. Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 190: 50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376145/>
265. Boehm, B.E., et al. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2017. 198: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286068/>
266. Unda-Urzaiz, M., et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guerin in the treatment of bladder tumours in standard clinical practice. *Actas Urol Esp*, 2018. 42: 238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295749/>
267. Steinberg, R.L., et al. Bacillus Calmette-Guerin strain may not effect recurrence-free survival when used intravesically with interferon- α 2b for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2017. 35: 201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041998/>
268. van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499676/>
269. Larsen, E.S., et al. The epidemiology of bacille Calmette-Guerin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054198/>
270. Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910233/>

271. Oddens, J.R., et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. *BJU Int*, 2016. 118: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945890/>
272. Danielsson, G., et al. Bladder health in patients treated with BCG instillations for T1G2-G3 bladder cancer – a follow-up five years after the start of treatment. *Scand J Urol*, 2018. 52: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616479/>
273. Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*, 2012. 187: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177154/>
274. Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int*, 2012. 110: E658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883017/>
275. Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992. 147: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1538436/>
276. Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*, 2003. 76: 1514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657696/>
277. Yossepowitch, O., et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol*, 2006. 176: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813873/>
278. Roumeguere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int*, 2015. 28: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377421/>
279. Rodriguez, F., et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. *Arch Esp Urol*, 2008. 61: 591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709813/>
280. Witjes J.A., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 667.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905608001103>
281. Palou, J., et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol*, 2001. 33: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12230277/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 53
282. Falkensammer, C., et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology*, 2005. 65: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667898/>
283. Tinazzi, E., et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*, 2006. 26: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16220289/>
284. Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/820877/>
285. Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 2000. 163: 1124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737480/>
286. Grimm, M.O., et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial “NIMBUS”. *Eur Urol*, 2020. 78: 690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446864/>
287. Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*, 2015. 68: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794457/>

288. Oddens, J., et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141049/>
289. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002. 89: 671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966623/>
290. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005. 174: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145378/>
291. Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007. 52: 1398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485161/>
292. Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301758/>
293. Cui, J., et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26817914/>
294. Huang, D., et al. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guerin and Chemotherapy vs. Bacille Calmette-Guerin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*, 2019. 9: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881921/>
295. Shepherd, A.R., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 3: CD012112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268259/> 54 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
296. Jarvinen, R., et al. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin (BCG) or alternating BCG and interferon-alpha2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748117/>
297. Marttila, T., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin and Interferon-alpha2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol*, 2016. 70: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085624/>
298. Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 2001. 40: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528191/>
299. Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2005. 174: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947584/>
300. Kaasinen, E., et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol*, 2016. 50: 360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603424/>
301. Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol*, 1996. 155: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583601/>
302. Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399418/>
303. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280908/>

304. Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol*, 2006. 49: 834.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426729/>
305. Popert, R.J., et al. Superficial bladder cancer: the response of a marker tumour to a single intravesical instillation of epirubicin. *Br J Urol*, 1994. 74: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921938/>
306. Di Stasi, S.M., et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831711/>
307. Mostafid, A.H., et al. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2020. 125: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124514/>
308. Lindgren, M.S., et al. The DaBlaCa-13 Study: Short-term, Intensive Chemoresection Versus Standard Adjuvant Intravesical Instillations in Non-muscle-invasive Bladder Cancer-A Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2020. 78: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736928/>
309. Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*, 2010. 57: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766384/>
310. Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*, 2012. 110: 804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321341/>
311. May, M., et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388337/>
312. Svatek, R.S., et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int*, 2011. 107: 898.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244604/>NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 55
313. Shariat, S.F., et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol*, 2007. 51: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793197/>
314. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851271/>
315. Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*, 2004. 45: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036673/>
316. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469571/>
317. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382713/>
318. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157016/>
319. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381169/>
320. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 2006. 176: 2414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085118/>
321. Herr, H.W., et al. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 108.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813144/>

322. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367117/>
323. Kamat, A.M., et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811532/>
324. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2018.
<https://www.fda.gov/media/101468/download>
325. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, 2003. 169: 1706.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686813/>
326. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscleinvasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664041/>
327. Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682834/>
328. Barlow, L., et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette- Guerin therapy. *BJU Int*, 2009. 104: 1098.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389012/>
329. Steinberg, G., et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*, 2000. 163: 761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687972/>
330. Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: CD009294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22259002/> 56 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
331. Nativ, O., et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2009. 182: 1313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683278/>
332. Racioppi, M., et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*, 2018. 18: 1224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522445/>
333. Tan, W.S., et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscleinvasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274699/>
334. Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2015. 193: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286009/>
335. Joudi, F.N., et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*, 2006. 24: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818189/>
336. Wright, K.M. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park)*, 2020. 34: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645193/>
337. Shore, N.D., et al. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834453/>
338. Packiam, V.T., et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol*, 2018. 36: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755959/>