

ВОЗМОЖНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Ч. Усупбаев, Ж.Б. Мадаминов, М.Ж. Сулайманов

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

Кафедра урологии и андрологии до- и последипломного обучения

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря остается одним из распространенных заболеваний в структуре онкоурологических заболеваний, занимая 7-е место в мире. По данным статистики с каждым годом, идет увеличение количества выявленных случаев. В 75% случаев по данным литературы это мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря. Своевременная диагностика позволяет обходиться малоинвазивными методами лечения, такими как, трансуретральная резекция или плоскостная резекция с обязательной дальнейшей адьювантной внутрипузырной лекарственной терапией. В настоящее время используют следующие виды: Митомидин С, Доксорубин, БЦЖ-терапия, наиболее эффективными из которых является БЦЖ-терапия, далее идет Митомидин С и Доксорубин. Также, некоторые авторы отмечают высокую эффективность внутрипузырной химиотерапии совместно с местной гипертермией. Учитывая, острый дефицит БЦЖ, Митомидина С, единственным доступным цитостатиком является Доксорубин. В качестве альтернативы является проведение внутрипузырной химиотерапии препаратами Цисплатин, Гемцитабин, которые уже долго применяются при инвазивном раке мочевого пузыря. Тем не менее, для подтверждения эффективности данных препаратов при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря требуется проведение дальнейших исследований. Таким образом, данные лекарственные средства могут служить альтернативой в эпоху дефицита рекомендованных препаратов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, внутрипузырная химиотерапия, гемцитабин, цисплатин, гипертермия, трансуретральная резекция мочевого пузыря.

БУЛЧУҢ-ИНВАЗИВДУУ ЭМЕС ТАБАРСЫК РАГЫ ҮЧҮН ИНТРАВВАТ ИНТРАВАЗИВДИК ДАРЫ-ДАРМЕК ТЕРАПИЯСЫНЫН МҮМКҮНЧҮЛҮКТӨРҮ (АДАБИЯТТАРГА СЕРЕП)

А.Ч. Усупбаев, Ж.Б. Мадаминов, М.Ж. Сулайманов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

Дипломго чейинки жана дипломдон кийинки окутуунун

урология жана андрология бөлүмү

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Булчуң-инвазивдүү эмес табарсык рагы онкурологиялык оорулардын структурасында кеңири таралган оорулардын бири бойдон калууда, дүйнөдө 7-орунда турат. Статистиканын маалыматы боюнча жыл сайын аныкталган учурлардын саны көбөйүүдө. 75% учурларда, адабият боюнча, бул табарсыктын булчуң-инвазивдүү эмес рагы. Өз убагында диагноз трансуретралдык резекция же тегиздик резекция сыяктуу минималдык инвазивдик дарылоо ыкмаларын талап кылат, андан ары адьюванттык интравезикалдык ичиндеги дары терапиясы менен. Учурда төмөнкү түрлөрү колдонулат: Митомидин С, Доксорубин, БЦЖ терапиясы, эң натыйжалуу БЦЖ терапиясы, андан кийин Митомидин

С жана Доксорубицин. Ошондой эле, кээ-бир авторлор жергиликтүү гипертермия менен бирге. Вена ичиндеги химиотерапиянын жогорку натыйжалуулугун белгилешет. БЦЖ, Митомицин-Снын курч жетишсиздигин эске алганда, жалгыз цитостатик Доксорубицин болуп саналат. Же болбосо, табарсыктын инвазивдүү рак оорусунда көптөн бери колдонулуп келе жаткан Цисплатин, Гемцитабин препараттары менен интравезикалдык химиотерапияны жүргүзүү болуп саналат. Ошого карабастан, берилген дары-дармектердин булчуң-инвазивдүү эмес табарсык рагына натыйжалуулугун тастыктоо үчүн кошумча изилдөө талап кылынат. Бул дары-дармектер сунуш кылынган дары-дармектердин жетишсиздиги доорунда альтернатива катары кызмат кыла алат.

Негизги сөздөр: табарсык рагы, булчуң-инвазивдүү эмес табарсык рагы, интравезикалдык ичиндеги химиотерапия, гемцитабин, цисплатин, гипертермия, табарсыктын трансуретралдык резекциясы.

POSSIBILITIES OF ADJUVANT INTRAVESICAL DRUG THERAPY IN NONINVASIVE MUSCULAR BLADDER CANCER (LITERATURE REVIEW)

A.Ch. Usupbaev, Zh.B. Madaminov, M.Zh. Sulaimanov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

Department of Urology and Andrology of Pre- and Postgraduate Studies

Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Noninvasive musculoskeletal bladder cancer remains one of the most common diseases in the structure of oncurological diseases, ranking 7th in the world. According to statistics, the number of detected cases is increasing every year. In 75% of cases, according to the literature, this is noninvasive muscular bladder cancer. Timely diagnosis makes it possible to avoid minimally invasive treatment methods, such as transurethral resection or planar resection with mandatory further adjuvant intravesical drug therapy. Currently, the following types are used: Mitomycin C, Doxorubicin, BCG therapy, the most effective of which is BCG therapy, followed by Mitomycin C and Doxorubicin. Also, some authors note the high effectiveness of intravesical chemotherapy in combination with local hyperthermia. Given the acute deficiency of BCG, Mitomycin C, the only available cytostatic agent is Doxorubicin. An alternative is to conduct intravesical chemotherapy with Cisplatin and Gemcitabine, which have long been used for invasive bladder cancer. However, further research is required to confirm the effectiveness of these drugs in non-invasive muscular bladder cancer. Thus, these medicines can serve as an alternative in an era of shortage of recommended drugs.

Key words: bladder cancer, non-invasive muscle bladder cancer, intravesical chemotherapy, gemcitabine, cisplatin, hyperthermia, transurethral resection of the bladder.

Введение. С бурным развитием современной медицины заболевания, которые считались неизлечимыми, становятся объектом для исследований и нахождения новых путей терапии. Одним из таких направлений является онкоурология, в частности рак мочевого пузыря (РМП). Данная патология занимает 7-е место по распространённости у мужчин и 10-е у обоих полов. По всему миру стандартизированная встречаемость по возрасту составляет 9,5 и 2,4 случая на 100 000 мужчин и женщин соответственно [1]. По последним данным Центра Электронного Здравоохранения на 2023 год новообразования составляют 456,2 на 100 000 населения, а последние статистические данные заболеваемости РМП на 100 тыс. населения в

Кыргызстане с 1956 по 2016 гг. составляли от 1,2 до 2,4^{0/0000} [2]. Так, в Российской Федерации на 2015 год частота встречаемости РМП на 100 000 тысяч населения составила 68,3 [3].

По данным статистики PubMed за период с 2015г по 2025 г по запросу «рак мочевого пузыря» опубликовано 14 207 различных исследований и статей, в которых четко прослеживаются увеличение количества публикаций по годам. Данная тенденция сохраняется и в других базах данных, к примеру, в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) число публикаций за тот же период составило около 3 тыс. В Кокрейновской библиотеке на данный момент зарегистрировано 5932 исследований, что вновь доказывает

актуальность РМП. Численность больных РМП остается высокой, несмотря на то, что в наличии имеются самые современные методы диагностики и лечения. В данной публикации мы рассмотрели современные методы профилактики рецидивов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП).

Цель исследования: обзор методов адьювантной лекарственной терапии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, а также имеющихся альтернатив.

Материалы и методы. В данной работе рассмотрены часто встречающиеся виды внутрипузырной химиотерапии (ВПХТ) при МНИРМП, а также альтернативные методы ВПХТ. Рассмотрены рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), Американской урологической ассоциации (AUA), Российские клинические рекомендации по РМП. Выполнен поиск в электронных базах: eLIBRARY, PubMed, Web of Science за последние 5-7 лет. Использовались следующие ключевые слова: «рак мочевого пузыря», «мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря», «внутрипузырная химиотерапия», «гипертермия», «цисплатин», «гемцитабин», «трансуретральная резекция мочевого пузыря».

По данным литературы у 75% пациентов РМП при первичной диагностике опухоль ограничена слизистой (Ta, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочками (T1). Распространенность опухоли T2-T4 относится к мышечно-инвазивным формам РМП [4,5]. Для стадирования РМП рекомендуется использовать классификацию TNM (2017, 8-е издание). Для оценки степени злокачественности в 2004г ВОЗ ввели новую классификацию для МНИРМП, где low-grade (LG) – низкая степень злокачественности и high-grade (HG)-высокая степень злокачественности. Однако, актуальным остается также классификация ВОЗ от 1973 г, где G-1 высокодифференцированная опухоль, G-2 умереннодифференцированная опухоль, G-3 низкодифференцированная опухоль [4,7]. Согласно результатам исследования, включавшего 5145 больных первичным РМП, с опухолями Ta-T1, распределение категорий G1, G2 и G3 по классификации ВОЗ 1973 г. составило 23,5, 49,3 и 27,2%, а PUNLMP, LG и HG по классификации ВОЗ 2004/2022 гг. – 1,5, 49,8 и 48,7% соответственно [7,8]. Для индивидуального прогнозирования краткосрочного и долгосрочного риска рецидива и прогрессирования при РМП группа по лечению рака мочевого пузыря Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) разработала специальные шкалы и

таблицы рисков, основанные на сумме баллов. Эти инструменты созданы на основе данных о 2596 пациентах с РМП Ta и T1, которые участвовали в семи исследованиях EORTC [12].

Стандартным лечением МНИРМП (Ta, T1) на сегодняшний день является трансуретральная резекция опухоли монополярной или биполярной петлей, тулиев или гольевым лазером с дальнейшим проведением внутрипузырной лекарственной терапии в зависимости от степени злокачественности [13]. Согласно, рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) от 2022 года, полная резекция опухоли по частям или en-bloc соблюдая предложенную схему, обеспечивает благоприятный прогноз [13,14].

Что касается результатов лечения, в двух рандомизированных контролируемых исследованиях не было выявлено различий во времени до рецидива между резекцией en-bloc и стандартной трансуретральной резекцией (ТУР) [15,16]. Это также подтверждается данными из двух систематических обзоров [17,18]. Выбор метода трансуретральной резекции зависит и от наличия оборудования клиники, обычно применяют моно- или биполярный ТУР, в качестве альтернативы можно использовать тулиевый, гольмиевый лазер. Повторная ТУР мочевого пузыря (second look) выполняется через 2-6 недель. На сегодняшний день важным моментом является однократная внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ) в течении 24 часов после удаления опухоли при Ta - LG. Это доказано в четырех крупных метаанализах, которые включали от 1476 до 3103 больных, где однократная внутрипузырная химиотерапия (ХТ) после ТУР снижает частоту рецидивирования по сравнению с ТУР без ХТ [20,21]. Тактика выбора химиопрепарата и режима ВПХТ, целесообразность и вид поддерживающего лечения определяются четкими показаниями. Тем не менее стоит упомянуть о проблеме дефицита препаратов, индивидуальной переносимости, токсичности.

Для однократного введения успешно применяются Митомицин С, Доксорубин, Гемцитабин [23,24], наиболее высокая эффективность ВПХТ в первые 24 часа после ТУР. После этого опухолевые клетки закрепляются в уротелии и покрываются межклеточным матриксом [20,21]. Необходимость в дальнейшей адьювантной ВПХТ зависит от прогноза. При РМП низкого и промежуточного риска однократная немедленная химиотерапия снижает риск рецидива и рассматривается как стандартный и полноценный метод лечения (уровень доказательности - 1a) [22,23].

Авторы систематического обзора литературы, основанного на 16 сравнительных исследованиях, пришли к выводу, что большинство опубликованных данных указывают на ненужность поддерживающей ХТ у пациентов с МНИРМП по сравнению с только индукционным курсом [26].

Митомицин С (Mitomicin C). Препарат не имеет стандартной дозы для внутрипузырного введения. Доза может варьировать от 20 до 60 мг, чаще в дозе 40 мг в 40 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия, с экспозицией 1-2 часа. Эффективность данного препарата доказана в многочисленных исследованиях [26,27]. Согласно результатам, в группе инстилляций в течение 6 часов после ТУР, 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 инстилляций Митомицина С. Побочные эффекты часто проявляются в виде химического цистита, аллергических реакций (от 6 до 41%) [28]. Также стоит отметить высокую стоимость курса терапии, учитывая финансирование здравоохранения в Кыргызской Республике.

Доксорубицин. Как внутрипузырный агент препарат используется в дозе 50 мг в 50 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. Схема введения – еженедельные инстилляций на протяжении 6-8 недель с экспозицией 1-2 часа. Системные побочные эффекты выявляются редко и включают тошноту, рвоту, диарею, повышение температуры тела и аллергические реакции. Н. Akaza и соавторы, проанализировав более 600 больных, не выявили системных побочных эффектов при ВПХТ. Однако, местные побочные эффекты доксорубицина более выражены. При анализе 399 пациентов химический цистит был зарегистрирован у 28,8 пациентов. При применении более высоких доз 8 еженедельных инстилляций по 100 мг у 16% было отмечено уменьшение объема мочевого пузыря [29].

Одним из эффективных препаратов для профилактики рецидива и прогрессии является БЦЖ-терапия. В пяти метаанализах показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит ТУР в режиме монотерапии или комбинации с ХТ в профилактике рецидива МНИРМП. В метаанализе рассмотрели данные 2820 пациентов, включенных в 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивали эффективность Митомицина-С и БЦЖ-терапии. В исследованиях по поддерживающей БЦЖ-терапии показано снижение риска рецидива в группе БЦЖ-терапии на 32% по сравнению с Митомицином-С, но при

отсутствии поддерживающего курса, риск рецидива повышался на 28% [27]. В Кокрейновском систематическом обзоре подтверждена более высокая эффективность БЦЖ-терапии в снижении частоты рецидива по сравнению с Митомицином-С (MMC) [28]. В проведенном группой EORTC-GUGC метаанализе 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 пациентами 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 [11].

Аналогичное снижение риска прогрессирования наблюдалось у пациентов с папиллярными опухолями стадии Ta, T1 и карциномой *in situ*. Первые инстилляций проводятся через 3-4 недели после ТУР, 50-100 мг в 50 мл физиологического раствора хлорида натрия. Оптимальным режимом внутрипузырного введения вакцины БЦЖ являются 6 еженедельных инстилляций с последующим переходом на поддерживающую терапию [29]. Несмотря на высокую эффективность БЦЖ, не стоит забывать о ее токсичности. У 5% пациентов выявлялись серьезные побочные эффекты, для уменьшения токсичности БЦЖ-терапии предлагается вводить неполную дозу препарата [30]. 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 [31].

Проведены ряд исследований по комбинированному применению химиопрепаратов. Так, в РКИ показано, что комбинация Митомицина-С и БЦЖ-терапии снижает частоту рецидивов, но обладает более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией БЦЖ [32]. При одинаковой схеме проведения БЦЖ-терапии в группе

комбинированного лечения Митомицина-С вводили за день до БЦЖ. Опубликованные доклинические данные свидетельствуют об увеличении эффективности внутрипузырных инстилляций при использовании разных препаратов по сравнению с введением одного и того же лекарственного средства. Последовательные (ранние) инстилляции гемцитабина и доцетаксела впервые описаны в 2015 г. на фоне нехватки препаратов для БЦЖ-терапии, а также в связи с низкой эффективностью Митомицина-С [33]. Кроме того, в исследованиях изучались последовательности применения других препаратов, таких как Валрубицин и Доцетаксел [34].

Некоторые исследователи получили данные о повышении эффективности ВПХТ в комбинации с локальной гипертермией (система HIVEC 1, COMBAT). Предполагается, что под воздействием гипертермии повышается проницаемость клеточной мембраны для лекарственных препаратов, усиливается реакция препарата с ДНК, а процессы репарации ДНК угнетаются. Эти результаты соответствуют полученным в многоцентровом открытом РКИ III фазы HIVEC 1, включавшем 212 больных РМП промежуточного риска. В исследовании показано, что адъювантная гипертермическая ХТ ММС в течение 4 месяцев с использованием системы COMBAT хорошо переносится, но не превосходит по эффективности стандартную терапию при длительности наблюдения 24 месяца [35].

Важно также упомянуть особенности лечения карциномы *in situ*. Наличие карциномы *in situ* повышает риск рецидива и прогрессирование заболевания. При карциноме *in situ* ТУР в режиме монотерапии неэффективна. В случае гистологического подтверждения карциномы *in situ* после ТУР показана внутрипузырная БЦЖ-терапия или ВПХТ. В ретроспективных исследованиях пациентов с карциномой *in situ* полный ответ после внутрипузырной ХТ наблюдался в 48%, а после БЦЖ-терапии – в 72–93% случаев [36,37]. Также в рекомендациях EAU от 2024 года упоминается о радикальной цистэктомии, показанием к которой может быть отсутствие ответа или непереносимость БЦЖ-терапии и ВПХТ.

Большое количество исследований посвящено применению химиопрепаратов, не использовавшихся ранее для внутрипузырного введения. Одним из них является гемцитабин, уже хорошо зарекомендовавший себя в системной химиотерапии. При метастатическом и инвазивном РМП комбинация гемцитабин + цисплатин является 1 линией ХТ. В клинических

исследованиях II фазы отмечена высокая эффективность гемцитабина [38]. Так, Р. Gontero и соавт., изучавшие эффективность гемцитабина на маркерных опухолях у больных рецидивным РМП промежуточного риска, отметили полную регрессию опухоли у 22 (56%) из 39 пациентов, у не ответивших на лечение 17 больных прогрессии заболевания не отмечалось [39]. И.В. Серегин и соавт. применяли гемцитабин у 14 больных РМП, резистентных к БЦЖ-терапии. Препарат назначали через 2–3 недели после ТУР всех видимых опухолей по 1000 мг в 100 мл физиологического раствора с экспозицией 2 часа. Инстилляции проводили 2 раза в неделю в течение 3 недель. После недельного перерыва подобный курс повторяли. Безрецидивное течение заболевания отмечено у 10 (71,5%) пациентов, средняя продолжительность безрецидивного периода – 11,3 мес. Рецидив развился у 4 больных, прогрессирование заболевания не наблюдалось. Таким образом, гемцитабин показал себя эффективным препаратом при внутрипузырном применении у больных МНИРМП [40].

С середины 90-х годов XX-века препараты производные платины стали широко применяться в лечении злокачественных опухолей различных локализаций. Также есть исследования о применении Цисплатина при НИРМП, при инвазивном РМП данный препарат является одним из препаратов выбора. Так, по данным Зырянова Б.Г. (2000), применение цисплатина свидетельствует о высокой эффективности при проведении ВПХТ [41,42].

ВПХТ широко применяется при лечении больных МНИРМП. Однако в целом уступает эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии. Комбинация химиопрепаратов с БЦЖ и другими иммуномодуляторами, сочетанное применение нескольких химиопрепаратов и создание условий для усиления их воздействия на опухоль (повышение концентрации, изменение pH среды и др.), дополнительное применение некоторых физических факторов (гипертермия, HIVEC-1, COMBAT, EDMA-электрофорез) позволяют повысить эффективность ВПХТ и приблизить ее к эффективности БЦЖ при меньшем числе побочных эффектов. Так, в EAU от 2024 года появился раздел по дефициту БЦЖ-терапии. Целесообразно дальнейшее изучение, с разработкой новых схем и препаратов для ВПХТ.

Заключение. МНИРМП диагностируется у 75% пациентов с первично выявленными опухолями мочевого пузыря. Принимая во внимание увеличение количества больных с данной патологией, можно сказать, что для МНИРМП характерен высокий риск рецидива и

прогрессирования, что говорит об актуальности поиска новых путей решения. На данный момент для МНИРМП золотым стандартом является ТУР с дальнейшей ВПХТ. Проведены многочисленные исследования, которые статистически значимо доказали, что ВПХТ – это один из эффективных методов снижения риска рецидива МНИРМП. На современном этапе это следующие химиопрепараты: Митомицин С, Доксорубин. Одним из наиболее эффективных препаратов является БЦЖ-вакцина, несмотря на высокую эффективность, нельзя забывать о ее побочных эффектах. Также следует упомянуть о дефиците Митомицина-С, БЦЖ-вакцины в Кыргызской Республике. Несмотря на

значительные достижения, такие как снижение риска рецидивов по сравнению с хирургическим лечением и уменьшение токсичности внутрипузырной терапии, вопросы, связанные со схемами, режимами и методами инстилляции, остаются актуальными. Существует необходимость в разработке более эффективных и менее токсичных химиопрепаратов для ВПХТ. Целесообразно продолжить дальнейшее изучение и разработку новых подходов к существующим методам лечения, таким как ВПХТ с использованием цисплатина и гемцитабина, так как последние показали высокую эффективность и доступность на рынке, что доказывает актуальность изучения данного направления.

Литература

1. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>
2. Токтомушев Т.К., Эшалиев Т.К., Ибраев Б.М., Саякова А.У., Керимов А.Д., Токтомушева А.А., Икбал М.В. Рак мочевого пузыря в Кыргызской Республике. *Московский хирургический журнал*. 2018;2:62-64. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2018.2.62-64>
3. Иванов С.А., Заборский И.Н., Чайков В.С. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска. *Вестник урологии*. 2017;5(2):42-49. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-42-49>
4. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015;466(5):589-594. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1739-2>
5. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, 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(3):431-437. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1491-9>
6. Cimagli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L, Montironi R. Re: Bas W.G. van Rhijn, Anouk E. Hentschel, Johannes Bründl, 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(4):182-191: Image Analysis, Nuclear Abnormality Index, and Pattern Recognition Analysis. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(4):671-673. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.06.002>
7. Hentschel AE, van Rhijn BWG, Bründl J, Compérat EM, Plass K, Rodríguez O, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histopathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? *Urol Oncol*. 2020;38(5):440-448. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.10.002>
8. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2018;36(12):1981-1995. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2380-x>
9. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*. 2008;53(4):709-719. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.01.015>
10. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
11. Teoh JY, MacLennan S, Chan VW, Miki J, Lee HY, Chiong E, 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(4):546-569. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.059>

12. Gallioli A, Diana P, Fontana M, Territo A, Rodriguez-Faba Ó, Gaya JM, et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Single-center Prospective Randomized Noninferiority Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(4):440-448. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.05.001>
13. D'Andrea D, Soria F, Hurle R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(5):508-515. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.07.010>
14. Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, et al. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. *J Urol.* 2022;207(4):754-768. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002444>
15. Li Z, Zhou Z, Cui Y, Zhang Y. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of perioperative outcomes and prognosis of transurethral en-bloc resection vs. conventional transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Surg.* 2022;104:106777. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106777>
16. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180-183. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6)
17. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer.* 1980;46(5):1158-1163. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800901\)46:5<1158::aid-cncr2820460514>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800901)46:5<1158::aid-cncr2820460514>3.0.co;2-e)
18. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodavsky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol.* 1986;136(2):482-486. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)44926-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)44926-3)
19. Böhle A, Jurczok A, Ardelt P, Wulf T, Ulmer AJ, Jocham D, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol.* 2002;167(1):357-363. PMID: 11743356
20. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, 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(2):231-244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
21. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. 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(3):421-430. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.009>
22. Kondás J, Kiss L, Határ A, Kiss A, Lukács T, Szeldeli P, et al. The effect of intravesical mitomycin C on the recurrence of superficial (Ta-T1) bladder cancer. A Hungarian Multicenter Study. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(4):451-456. <https://doi.org/10.1023/a:1007155026151>
23. Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA, McKiernan JM, Ray-Zack MD, Palou J, et al. Systematic Review on the Utilization of Maintenance Intravesical Chemotherapy in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus.* 2018;4(4):512-521. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.08.019>
24. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-256. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>
25. Akaza H, Isaka S, Koiso K, Kotake T, Machida T, Maru A, et al. Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Prospective, randomized, controlled studies of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20 Suppl:S91-S96. <https://doi.org/10.1007/BF00262495>
26. Русаков И.Г., Быстров А.А., Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Практическая онкология.* 2003;4(4):214-224.
27. Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD011935. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011935.pub2>
28. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. 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(4):429-434. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00357-9](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00357-9)
29. Jue JS, Alameddine M, González J, Ciancio G. Risk factors, management, and survival of bladder cancer after kidney transplantation. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2021;45(6):427-438. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2020.09.009>
30. Grimm MO, Caris C, Witjes WPJ; NIMBUS study group. Reply to Emre Karabay and İlker Tinay's Letter to the Editor re: 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.* In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.066>. *Eur Urol.* 2020;78(4):e163-e164. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.07.004>
31. Solsona E, Madero R, Chantada V, Fernandez JM, Zabala JA, Portillo JA, et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (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(3):508-516. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.026>
32. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol.* 2020;203(5):902-909. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000688>
33. McElree IM, Packiam VT, Steinberg RL, Mott SL, Gellhaus PT, Nepple KG, et al. Sequential Intravesical Valrubicin and Docetaxel for the Salvage Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Urol.* 2022;208(5):969-977. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002848>
34. Angulo JC, Álvarez-Ossorio JL, Domínguez-Escrig JL, Moyano JL, Sousa A, Fernández JM, et al. Hyperthermic Mitomycin C in Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of the HIVEC-1 Trial. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(1):58-66. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.10.008>
35. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol.* 2008;15(4):309-313. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02012.x>
36. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):499-508.
37. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, Sahasrabudhe DM, Koppie TM, Wood DP, 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(18):1880-1888. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4657>
38. Delto JC, Kobayashi T, Benson M, McKiernan J, Abate-Shen C. Preclinical analyses of intravesical chemotherapy for prevention of bladder cancer progression. *Oncotarget.* 2013;4(2):269-276. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.852>
39. Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol.* 2004;46(3):339-343. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.05.001>
40. Селегин И.В., Самойленко В.М., Физурин К.М. Внутрипузырное применение гемцитабина у больных поверхностным раком мочевого пузыря, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. *Онкоурология* 2005;2:32-4.
41. Садкова Ю.А., Гришина М.Г., Пигаев С.Е., Федорос Е.И. Перспективы использования платиновых препаратов. *Медико-фармацевтический журнал ПУЛЬС.* 2023;25(12):43-50. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-43-50>
42. Зырянов Б.Н., Селиванов С.П. Проницаемость стенки мочевого пузыря для цисплатина при местном применении. *Урология.* 2000;5:28-30.

Сведения об авторах

Усупбаев Акылбек Чолпонкулович – Член-корр. НАН КР, Заслуженный деятель науки КР, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии до- и последиplomного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0003-0479-6504>; e-mail: usupbaevakylbek@rambler.ru

Мадаминев Жавлонбек Бахрамжанович – аспирант кафедры урологии и андрологии до- и последиplomного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0003-1918-5271>; e-mail: javlon98madaminov@gmail.com

Сулайманов Мирлан Жумабекович – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии до- и последиplomного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0009-0001-2465-2957>; e-mail: soulmanoff@gmail.com

Для цитирования

Усупбаев А.Ч., Мадаминев Ж.Б., Сулайманов М.Ж. Возможности адъювантной внутривузырной лекарственной терапии при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря (обзор литературы). Евразийский журнал здравоохранения. 2025;1:187-195. <https://doi.org/10.54890/1694-8882-2025-1-187>