

УДК 616.62-006-076

*О. Ф. Каган, С. И. Горелов***НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВТОРНОЙ ТУР-БИОПСИИ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ***Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург*

Диагностика рака мочевого пузыря (РМП) и его лечение остаются наиболее актуальной проблемой современной онкоурологии. РМП составляет, по данным ВОЗ, около 3 % (11-я по частоте встречаемости форма рака в мире) всех злокачественных образований или 70 % всех опухолей мочевого тракта и занимает второе место среди причин смертности от всех злокачественных урогенитальных опухолей [1, 2, 3]. По данным многих авторов [1, 2, 4–7], у 75–85 % больных при установлении диагноза РМП обнаруживается поверхностная стадия заболевания. Поверхностный РМП представлен различными поверхностными новообразованиями, прорастающими слизистую и подслизистую оболочки мочевого пузыря [8–10]. Понятие поверхностного РМП, включающее различные группы новообразований, определяется двумя основными факторами: во-первых, местом локализации — мочевого пузыря, во-вторых, гистогенезом — уротелиальные клетки. Поверхностный РМП представляет собой опухоль, состоящую из разветвленных фиброваскулярных пучков, представленных более чем 8 слоями уротелиальных клеток, что является определяющим отличием от анаплазии. Данные морфологические особенности и объясняют папиллярную структуру поверхностных опухолей мочевого пузыря [9, 10]. Тем не менее, поверхностный РМП представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, включающих как папиллярные и ограниченные слизистой (Ta) либо прорастающие в подслизистый слой или собственную пластинку слизистой мочевого пузыря (T1), так и плоские эпителиальные новообразования (Tis), с низкой степенью дифференцировки [4, 9–13]. В свою очередь из поверхностных опухолей мочевого пузыря 60% составляют опухоли в стадии Ta, 25 % — T1 и до 15 % Tis [1, 2, 8, 10, 15–17].

Развитие поверхностного РМП трудно предугадать из-за гетерогенности опухолей, представляющих данное заболевание. Два основных фактора определяют судьбу пациента с поверхностным РМП: рецидивирование и прогрессирование заболевания [4–12, 14–18].

Несмотря на то, что трансуретральная резекция (ТУР) признана «золотым» стандартом в лечении поверхностного РМП, остается достаточно большое количество рецидивов, выявляемых в ранние сроки после первой операции. По данным многих авторов [2, 3, 6–8, 14, 18–23], высокий процент рецидивов (60–90 %) поверхностного рака выявляется уже в ранние сроки после ТУР мочевого пузыря. Так, Holmang S. и соавт. [24] выявили рецидивы у 40,9 % больных через 3 месяца после ТУР. Heneu N. и соавт. [12, 14] отмечают развитие рецидивов РМП при стадии Ta в 39 % случаев,

при стадии T1 — в 61 % в течение 6 месяцев наблюдения после ТУР. Kurth K. и соавт. [13] сообщают о развитии рецидивов у 50 % больных с одиночными опухолями и у 70 % больных с множественными опухолями в течение 3 месяцев после ТУР. Witjes J. A. и соавт. [2], проводя статистический анализ 22 рандомизированных исследований, обобщающих результаты ТУР при Ta, T1 и Tis, обнаружили рецидивы в среднем в 54 % случаев.

Рост заболеваемости РМП, а также большое количество рецидивов после первичного оперативного лечения диктуют необходимость поиска возможностей раннего выявления рецидивов и установления истинной стадии заболевания для определения адекватной тактики лечения.

По данным зарубежной литературы [24–30], отмечается высокая частота ранних рецидивов (до 70 %) в первые 2–8 недель после ТУР. Эти показатели практически идентичны частоте рецидивов (до 80 %) через 3 месяца после оперативного лечения, а частота рецидивов в первые 5 лет достигает 90 %, что наводит на мысль: не являются ли так называемые рецидивы РМП опухолями, пропущенными при первичной ТУР [24–26, 31, 32]. Традиционно первая контрольная цистоскопия выполняется пациентам с поверхностным РМП через 3 месяцев после первичной ТУР. Ряд исследователей [24–26, 28–35] высказывают сомнения в адекватности первичной ТУР, несмотря на уверенность урологов в радикальности ее исполнения, и предлагают проведение ранней повторной цистоскопии и биопсии в сроки 2–8 недель после первой ТУР. Учитывая вышеизложенное, для выявления ранних рецидивов поверхностного рака было предложено выполнять в сроки от 2 до 8 недель после оперативного лечения цистоскопию и биопсию мочевого пузыря, хорошо известную в зарубежных литературных источниках под термином *second look tur* [28–34].

Mauritio B. и соавт. [25] при выполнении ранней контрольной цистоскопии и биопсии выявили резидуальные опухоли в 12,7 % случаев при стадии pTa и в 36,2 % при pT1, исследуя результаты ранней повторной цистоскопии и биопсии, определил следующее процентное соотношение выявленных в 33 % случаев рецидивов и резидуальных опухолей в зависимости от стадии заболевания: 57, 75 и 87,5 % — для pTa, pTis, pT1 соответственно. Многие клиницисты отмечают зависимость частоты обнаружения рецидива при выполнении ранней повторной цистоскопии и биопсии от характера первичного опухолевого поражения мочевого пузыря — солитарное или множественное [24–26, 31, 36–38]. Так, если при первичной резекции была обнаружена только солитарная папиллярная опухоль, то при ранних повторных цистоскопиях и биопсиях было выявлено до 25 % случаев резидуальных злокачественных образований. Соответственно при первичном множественном поражении частота обнаружения рецидива составляет до 59 % (26). При повторных биопсиях мочевого пузыря у больных, перенесших ТУР, при опухолях в стадии T1G3 был установлен высокий уровень инвазивности, в 21 % случаев были выявлены резидуальные опухоли. Для сравнения ранние рецидивы среди пациентов с опухолями в стадии T1G1 наблюдались только у 18 % [26]. Анализ литературы, посвященной лечению РМП в стадии T1G3, выявил не только спорные, но и диаметрально противоположные взгляды на рассматриваемую проблему: одни авторы предлагают выполнять раннюю цистэктомия, другие отстаивают возможность органосохраняющего лечения (ТУР) с последующей внутривезикулярной иммунотерапией или внутривезикулярной химиотерапией [26, 28, 34–38]. Важными прогностическими признаками вероятности возникновения рецидива при ранней повторной цистоскопии являются: количество первичных опухолей, их размеры и частота предыдущих рецидивов [31, 37–40].

Нами проводилось сравнительное исследование с целью контроля радикальности ТУР опухоли мочевого пузыря, выполненной в стандартных условиях и с применением

флюоресцентной цистоскопии (ФЦС) для диагностики ранних рецидивов РМП и определения степени агрессивности опухоли и прогноза течения заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследование включало 174 больных РМП, которым через 4–6 недель после операции выполнено повторное эндоскопическое исследование, включающее стандартную цистоскопию (ЦС), флюоресцентную цистоскопию (ФЦС) и ТУР-биопсию области послеоперационного рубца и флюоресцирующих участков, рандомную биопсию неизменной слизистой МП. Первую группу составили 95 больных, которым выполнялась традиционная ТУР, вторую — 79 больных, которым ТУР выполнялась под флюоресцентным контролем (ТУР-Ф). Группы были сопоставимы по стадиям заболевания, дифференцировке опухолей, их размерам, количеству рецидивных новообразований и множественности поражения МП. Среди больных 1-й группы мультифокальное поражение МП было у 27 (28,4 %), а среди больных 2-й группы — у 22 (27,8 %); рецидивные опухоли — соответственно у 30 (31,6 %) и 26 (32,9 %) пациентов.

Результаты. При повторном эндоскопическом обследовании участки флюоресценции обнаружены у 56 (58,9 %) больных 1-й группы и у 28 (35,4 %) пациентов 2-й группы. Морфологическое исследование биопсийного материала выявило эндотелиальные опухоли среди больных 1-й группы — у 45 (47,4 %), а среди больных 2-й группы — у 19 (24,1 %). Флюоресценция у остальных больных обеих групп была обусловлена неспецифическим воспалением. Короткий срок между операциями позволяет исключить образование истинных рецидивов опухолей. Частота и стадии резидуальных опухолей среди больных в анализируемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота и стадии резидуальных опухолей после ТУР по поводу поверхностного РМП

	I группа	II группа	<i>p</i>
Обследовано	95	79	
Резидуальная опухоль	45 (47,4 %)	19 (24,1 %)	$p < 0,005$
<i>Стадия резидуальной опухоли (T)</i>			
Tis	15 (15,8 %)	4 (5,1 %)	$p < 0,001$
pTa	16 (16,8 %)	7 (8,9 %)	$p < 0,005$
pT1	10 (10,5 %)	5 (6,3 %)	$p < 0,05$
pT2	4 (4,2 %)	3 (3,7 %)	$p > 0,5$

Исходя из приведенных данных, очевидно, что у больных, которым ТУР выполнялась под флюоресцентным контролем, резидуальные опухоли встречаются достоверно реже по сравнению с больными, которым выполнялась традиционная ТУР (24,1 % и 47,4 % соответственно; $p < 0,005$). Чаще всего остаются незамеченными плоские неоплазии и папиллярные новообразования в стадии pTa. Так, среди больных 1-й группы при контрольном эндоскопическом обследовании Tis обнаружена у 15 (15,8 %) из 95 обследованных больных, а среди пациентов 2-й группы — только у 4 (5,1 %) из 79 ($p < 0,001$). Достоверная разница в частоте резидуальных опухолей стадии pTa у больных 1-й и 2-й групп (16,8 % и 8,9 %, $p < 0,005$) объясняется тем, что опухоли в этой стадии были небольших размеров и могли быть легко пропущены при традиционном эндоскопическом обследовании. Особенно часто это наблюдалось при наличии участков слизистой мочевого пузыря с неспецифическим воспалением. Достоверны различия в частоте резидуальных папиллярных опухолей и в стадии pT1 в анализируемых группах больных (10,5 % и 6,3 % соответственно; $p < 0,05$). Однако разница в частоте встречаемости рецидива в стадии pT2 была недостоверна.

К факторам, влияющих на частоту рецидивирования РМП, кроме стадии заболевания, дифференцировки опухоли и ее размеров, относят множественность поражения

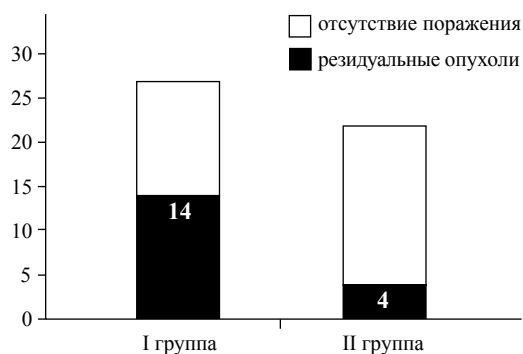


Рис. 1. Частота резидуальных опухолей после ТУР при мультифокальном поражении МП

Эту зависимость подтверждает и анализ локализации резидуальных опухолей (табл. 2).

[2, 21, 31, 36, 39]. Отмечена статистически достоверная разница в количестве резидуальных опухолей у больных с множественными опухолями в зависимости от способа ТУР. Так, среди 27 больных с множественным поражением мочевого пузыря, которым выполнялась традиционная ТУР, резидуальные опухоли были обнаружены у 14 (51,9 %). Из 22 больных с мультифокальным поражением МП, которым ТУР выполнялась под флуоресцентным контролем, резидуальные опухоли обнаружены лишь у 4 (18,2 %) больных ($p < 0,001$). Эти данные представлены на диаграмме (рис. 1)

Таблица 2

Локализация резидуальных опухолей

Локализация резидуальных опухолей	I группа	II группа	
В зоне операции	23 (24,2 %)	13 (16,5 %)	$p < 0,005$
Вне зоны операции	14 (14,7 %)	3 (3,8 %)	$p < 0,005$
В зоне и вне зоны операции	8 (8,4 %)	3 (3,8 %)	$p < 0,005$

Исходя из представленных данных видно, что среди больных, оперированных под флуоресцентным контролем, статистически достоверно реже ($p < 0,005$) выявлялись резидуальные опухоли, расположенные как в зоне, так и вне зоны предшествующей операции. Основное количество резидуальных опухолей, обнаруженных вне зоны предшествующей электрорезекции, представляли собой мелкие папиллярные образования или плоские неоплазии и, в подавляющем большинстве случаев, наблюдались у больных с мультифокальным поражением МП.

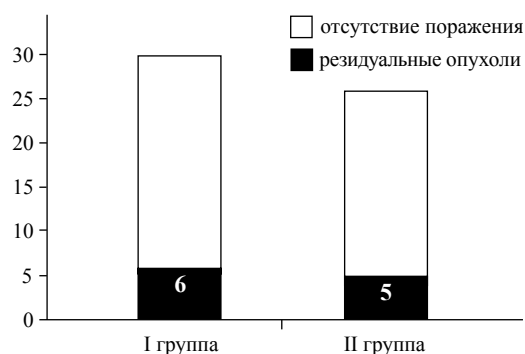


Рис. 2. Частота резидуальных опухолей у больных, оперированных по поводу рецидивного РМП

Среди больных 1-й группы, оперированных по поводу рецидивного РМП, резидуальные опухоли обнаружены у 6 (20,0 %) из 30 больных, а среди больных 2-й группы — у 5 (19,2 %) из 26 ($p > 0,5$) (рис. 2).

Из представленных данных видно, что у больных, оперированных по поводу рецидивного РМП, частота резидуальных опухолей не зависит от способа эндоскопической операции.

Обсуждение. Сводные данные разных авторов [24–34, 36] показывают, что у больных с поверхностной формой РМП при выполнении ранней повторной цистоскопии и биопсии частота выявления инвазивных резидуальных опухолей

достигает 45 %. Принимая во внимание большое количество ранних рецидивов, а также тот факт, что пациенты в стадии переходного рака T1 со степенью дифференцировки G2 и G3 более склонны к прогрессирующему течению заболевания, многие исследователи считают достаточно рискованным удлинять интервал между проведением контрольной цистоскопии у пациентов со степенью дифференцировки клеток опухоли G2 и G3, предполагая тем самым выполнение ранней контрольной цистоскопии и биопсии. Чрезвычайно важным является своевременное выявление инвазивных рецидивов у больных РМП и проведение адекватных лечебных мероприятий. Пациентам с инвазивной формой РМП показано соответствующее стадии заболевания лечение (радикальная цистэктомия или лучевая и системная химиотерапия), тогда как в случае констатации поверхностных опухолей осуществляются ТУР и адъювантная терапия [24–26]. При микроскопическом исследовании возможны трудности в точном определении стадии опухоли Tа или T1, а также всегда имеется некоторая неоднозначность при определении степени дифференцировки опухоли. Таким образом, получение морфологического материала при ранней повторной ТУР позволяет адекватно диагностировать степень дифференцировки и инвазии рецидивной опухоли в стенку мочевого пузыря и тем самым установить истинную стадию заболевания [26, 27]. Степень дифференцировки (критерий G) является очень важным прогностическим признаком относительно прогрессирования рака в мышечно-инвазивную форму, однако, по данным разных публикаций [25, 26, 35, 36], не представляет собой фактор риска в возникновении первого рецидива. Soloway M. и соавт. [26] считают факторами риска возникновения раннего рецидива поверхностного РМП опухоли, располагающиеся в области треугольника Льюиса, шейки мочевого пузыря, в уретре, наличие внутриэпителиального РМП, мультифокальность поражения, прорастание опухоли в предстательную железу.

По времени выявления рецидива РМП можно судить о прогнозе развития заболевания на длительный период. В результате совместного исследования European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group (EORTC GU Group) и the UK Medical Research Council установлено, что наличие рецидива в области предыдущей операции, выявленного при ранней повторной цистоскопии и биопсии, является одним из важнейших критериев для предсказания дальнейшего прогрессирования заболевания [25]. Так, по мнению отдельных авторов [24–26], пациентам, у которых не обнаружено рецидивов РМП при выполнении ранней повторной цистоскопии и биопсии, удастся в большинстве случаев избежать органоуносящей операции (радикальной цистэктомии).

Дисплазии, карциномы *in situ* и небольшие папилломы у больных с РМП могут быть замаскированы нормальным эпителием или неспецифическими повреждениями. Высокодифференцированные дисплазии и карциномы *in situ* оказывают решающее влияние на степень прогрессии и частоту рецидивов. Гистологический диагноз ставится на основании результатов биопсии произвольно выбранных участков стенки мочевого пузыря. Выявление дисплазий и карцином *in situ* методом биопсии на раннем послеоперационном этапе при предварительном анализе данных является важным прогностическим фактором прогрессии опухолей. Даже среди пациентов с единственной небольшой папилломой в 40 % наблюдается возникновение рецидивов через 3 года.

Однако, будет логично предположить, что применение цистоскопии с флюоресцентным контролем и ТУР-биопсии на раннем послеоперационном этапе позволит снизить вероятность возникновения рецидивов и улучшить прогноз заболевания.

Наши исследования подтвердили утверждения некоторых авторов [24–32, 40] о том, что высокая частота рецидивов и прогрессирования РМП обусловлена не только

биологическими особенностями опухолей (синхронный и метасинхронный рост карциномы уротелия), но и недостаточным радикализмом стандартной ТУР. Это в первую очередь относится к мелким папиллярным опухолям и плоским новообразованиям, особенно при мультифокальном поражении МП, редко диагностируемым при традиционной эндоскопии.

Ранняя повторная цистоскопия и биопсия с применением флюоресцентного контроля должны быть рекомендованы пациентам с РМП в стадиях Tis и Ta-T1, если имеются сомнения в адекватности первоначального оперативного лечения, а также пациентам с высоким риском возникновения раннего рецидивирования и прогрессирования опухоли. Ранняя повторная цистоскопия и биопсия с применением ФЦС дают возможность своевременного выявления и удаления резидуальных опухолей и рецидивов поверхностного РМП после первичного оперативного лечения. Это позволяет установить истинную стадию заболевания, что определяет дальнейший подход к лечению.

Summary

Kagan O. F., Gorelov S. I. The necessity of repeated transurethral biopsy in the early postoperative period in patients with superficial cancer of urine bladder.

Early repeated cystoscopy and biopsy with the application of the fluorescent control should be recommended to patients with urine bladder cancer at Tis and Ta-T1 stages. Early repeated cystoscopy and biopsy with the application of transurethral technique enable well-timed revealing and excision of residual tumours and relapses of superficial cancer.

Key words: bladder, tumours, repeated transurethral biopsy.

Литература

1. *Fleming F. et al.* Urinary bladder // In: Cancer staging manual. Philadelphia, 1997. P. 241–243.
2. *Witjes J. A. et al.* The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. Members of the Dutch South East Cooperative Urological Group // *Br. J. Urol.* 1994. 149 (2). P. 165–172.
3. *Лопаткин Н. А., Мартнов А. Г., Крендель Б. М. и др.* Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря // В кн.: Рак мочевого пузыря: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ. М., 2002. С. 50–51.
4. *Heney N. M., Ahmec S., Flanagan M. J. et al.* Superficial bladder cancer: progression and recurrence // *J. Urol.* (Baltimore) 1983. 130. P. 1083–1096.
5. *Holmang S. et al.* The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years // *J. Urol.* (Baltimore) 1995. 153. P. 1769–1823.
6. *Walsh P. C.* Superficial bladder cancer // In: *Campbell's urology*. 7th ed. Philadelphia, 2000. P. 326–330.
7. *Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo R.* Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer // *J. Urol.* (Baltimore) 2000. 163. P. 68–73.
8. *Malmstrom P., Busch C., Norlen B. J.* Recurrence, progression and survival in bladder cancer. *Scand J. Urol. Nephrol.* 1987. 21 (2). P. 185.
9. *Algaba F.* Origin of high-grade superficial bladder cancer // *Eur. Urol.* 1987. 13. P. 145–153.
10. *Kiemeny L. et al.* Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer // *Eur. J. Cancer* 1994. 11. P. 157–162.
11. *Step H. et al.* Fluorescence diagnosis of bladder tumor by use of 5-ALA-fundamentals and results // *J. Urol.* (Baltimore) 1998. 156. P. 39–41.
12. *Heney N.* Superficial bladder cancer: progression and recurrence. // *J. Urol.* (Baltimore) 1983. 130. P. 1075–1083.

13. Kurth K. *et al.* Prognostic factors in superficial bladder tumours // *Probl. Urol.* 1992. 6. P. 471–483.
14. Heney N. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course // *Urol. Clin. N. Am.* 1992. 19. P. 373–429.
15. Sylvester R., Kurth K., Denis L. *et al.* Predicting the short-term and long-term prognosis of patients with Ta T1 bladder cancer: Results of EORTC/MRC randomised clinical trials // *Eur. Urol.* 2001. 39. P. 471–480.
16. Herr H., Jakse G., Sheinfeld J. The T1 bladder tumour // *Semin. Urol.* 1990. 8. P. 254.
17. Esrig D. *et al.* Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion // *J. Urol. (Baltimore)* 1996. 156. P. 1067–1071.
18. Лопаткин Н. А., Мартюв А. Г., Гуцин Б. Л. *и др.* Электровапоризация в лечении рака мочевого пузыря // *Урол. и нефрол.* 1998. 5. С. 9–12.
19. Лопаткин Н. А., Камалов А. А., Токарев Ф. В. *и др.* Возможности флюоресцентной диагностики рака мочевого пузыря // В кн.: Рак мочевого пузыря: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ. М., 2002. С. 17–18.
20. Медведев В. Л., Костюков С. И., Вакуленко И. Т. *и др.* Применение метода фотодинамической диагностики у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря // В кн.: Рак пузыря: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ. М., 2002. С. 38–39.
21. Горелов С. И., Карелин М. И., Казан О. Ф. *и др.* Флюоресцентная цистоскопия в ранней диагностике и лечении рака мочевого пузыря // В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия: Тезисы докладов 1-го Российского науч. форума с международным участием. М., 2000. С. 157–159.
22. Горелов С. И., Старцев В. Ю., Казан О. Ф. Флюоресцентная цистоскопия в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря // В кн.: Рак мочевого пузыря: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ. М., 2002. С. 40–48.
23. Матвеев Б. П. *и др.* Новые тенденции и технологии в диагностике рака мочевого пузыря // В кн.: Рак мочевого пузыря: Материалы 4-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ. М., 2002. С. 26–27.
24. Holmang S., Johansson S. *et al.* Stage Ta T1 bladder cancer: The relationship between findings at first follow up cystoscopy and subsequent recurrence and progression // *J. Urol. (Baltimore)* 2002. 167. P. 1634–1637.
25. Maurilio B., Laurence C., Karlheinz K. *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. P. 523–531.
26. Soloway M., Safer M., Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder // *J. Urol. (Baltimore)* 2002. 167. P. 1573–1583.
27. Malkowicz S. B. Superficial bladder cancer: the role of molecular markers in the treatment of high-risk superficial disease. // *Semin. Urol. Oncol.* 1997. 15. P. 169.
28. Brauers A. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? // *J. Urol. (Baltimore)* 2001. 165. P. 791–808.
29. Ships L., Augustin H., Zigeuner R. *et al.* Is a second transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? // *Eur. Urol.* 2000. 37. P. 111.
30. Markus A. *et al.* Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder—a must even for experienced urologist // *J. Urol. (Baltimore)* 2001. 165. P. 298.
31. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R. *et al.* Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence (see comments) // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 105–110.
32. Kriegmair M., Stepp H., Baumgartner R. *et al.* Fluorescence controlled transurethral resection of bladder cancer following intravesical application of 5-aminolevulinic acid // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 665A.
33. Shoukry M., Hanno A., Younis L. *et al.* Repeated transurethral resection of recurrence of superficial bladder tumors. Does it affect spread and stage of the tumor? // *J. Urol. (Baltimore)* 2001. 165. P. 316.

34. *Klan R. et al.* Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder // J. Urol. (Baltimore) 1991. 146. P. 324.
35. *Fitipatrick J.M. et al.* Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. // J. Urol. (Baltimore) 1986. 135. P. 920.
36. *Kriegmair M., Stepp H., Steinbach P. et al.* Fluorescence cystoscopy following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial neoplasias // Urol. Int. 1995. Vol. 190. P. 105–110.
37. *Jewelt H., Strong G.H. et al.* Infiltrating carcinoma of bladder: relation of the depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis // J. Urol. (Baltimore) 1946. 35. P. 366.
38. *Zieger K., Wolf H., Olsen R. et al.* Long-term survival of patients with bladder tumors: the significance of risk factors. // Br. J. Urol. 1986. 82. P. 667.
39. *Ghoneim M. et al.* Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases // J. Urol. (Baltimore) 1997. 158. P. 389–393.
40. *Stein J. et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in a large group of patients // J. Urol. (Baltimore) 1998. 159. P. 213–237.