



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Проект

Клинические рекомендации

Рак мочевого пузыря

МКБ 10: C67

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждый год)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество клинической онкологии**
- **Российское общество онкоурологов**
- **Российское общество урологов**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __

_____ 201_ г.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	13
3. Лечение.....	24
4. Реабилитация	45
5. Профилактика	45
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	47
Критерии оценки качества медицинской помощи	47
Список литературы.....	48
Приложение А1. Состав рабочей группы	51
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	52
Приложение А3. Связанные документы	53
Приложение В. Информация для пациентов	53
Приложение Г	54

Ключевые слова

- рак мочевого пузыря
- трансуретральная резекция
- хирургическое лечение
- лучевая терапия
- химиотерапия
- рецидив

Список сокращений

АЛК – 5-аминолевуленовая кислота

БЦЖ – бактерия Кальметта — Герена

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГАЛК – гексаминолевуленовая кислота

ИМП – инфекция мочевых путей

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МП – мочевой пузырь

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПОУНЗП – папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РМП – рак мочевого пузыря

СР – степень рекомендации

США – Соединенные Штаты Америки

ТУР – трансуретральная резекция предстательной железы

УД – уровень доказательности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДИ – фотодинамическое исследование

ХТ – химиотерапия

ЦИ – цитологическое исследование

ВТА – bladder tumor antigen

УВС – urinary bladder antigen

Термины и определения

Трехстаканная проба мочи – это анализ трёх порций мочи, полученных при однократном мочеиспускании, который позволяет установить локализацию патологического процесса, вызвавшего повышение количества лейкоцитов и/или эритроцитов в моче.

Уретроцистоскопия – это эндоскопическое вмешательство, которое применяется для визуальной оценки состояния просвета мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, уточнения наличия в нем патологических образований, а также одновременного проведения эндоскопических вмешательств.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря – это эндоскопическая операция, которая выполняется с целью удаления новообразования/инородного тела мочевого пузыря с последующим микроскопическим исследованием полученной ткани.

Фотодинамическое исследование – цистоскопия (введение в мочевой пузырь тонкой металлической трубочки с видеокамерой и освещением), которая выполняется с использованием фиолетового света после внутрипузырного введения специального препарата, который проникает в опухолевые клетки и светится ярким цветом.

Операция типа Бриккера – операция по отведению мочи в выделенный участок подвздошной кишки - создание уростомы, или илеального кондуита.

Ортотопическая пластика МП – операция по отведению мочи через мочеиспускательный канал, которая включает использование различных вариантов гастроинтестинальных резервуаров, соединяемых с мочеиспускательным каналом, ортотопическое отведение мочи (неоцистис, ортотопическая замена мочевого пузыря).

Уретерокутанеостомия – хирургическая операция по созданию наружного свища мочеточника путем выведения дистального отдела мочеточника в рану и подшивания его слизистой оболочки к коже.

Неoadьювантная химиотерапия – это вид химиотерапии, проводимый непосредственно перед хирургическим удалением первичной опухоли для улучшения результатов операции или лучевой терапии и для предотвращения образования метастазов.

Адьювантная химиотерапия – это вид химиотерапии, проводимый после полного удаления первичной опухоли, проводимая для устранения возможных метастазов опухоли.

БЦЖ-терапия – иммунотерапия неактивными бактериями туберкулеза проводят в послеоперационном периоде с целью снизить возможность развития рецидива рака мочевого пузыря.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рак мочевого пузыря (РМП) – тяжёлое инвалидизирующее заболевание, для которого не разработано системы активного выявления, требующее тщательной дифференциальной диагностики, имеющее большую склонность к рецидивированию и прогрессированию.

1.2 Этиология и патогенез

РМП – полиэтиологическое заболевание. Значительное число случаев РМП связано с влиянием канцерогенных веществ, выделяемых с мочой, на уротелий.

Профессиональные вредности

Взаимосвязь профессиональных вредностей с РМП известна более 100 лет. Было продемонстрировано, что у рабочих красильных и резиновых предприятий смертность от РМП в 30 раз выше, чем в популяции. Большинство канцерогенов – ароматические амины и их производные. В настоящее время установлено около 40 потенциально опасных производств: красильные, резиновые, каучуковые, нефтяные, алюминиевые, текстильные, с использованием смол и пластмасс и т.д. [1, 2, 3].

Имеются данные о повышенном риске развития РМП среди водителей автотранспорта. Так, в одном из исследований было установлено, что у водителей грузовиков относительный риск заболевания повышен в 1,17 раза, а у водителей автобусов – в 1,33 раза [4].

Отмечено повышение риска развития заболевания при потреблении воды с высоким содержанием мышьяка (Чили, Аргентина, Тайвань), побочными продуктами хлорирования, полученными при взаимодействии хлора с органическими веществами, содержащимися в воде, которые могут быть канцерогенами. В работе Wilkins и соавт. показано, что риск развития заболевания при потреблении хлорированной воды у мужчин возрастает в 1,8, а у женщин – в 1,6 раза [4].

Лекарственные вещества

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные вещества:

- анальгетики, содержащие фенацетин – проведено несколько исследований, показывающих повышение в 2,0–6,5 раза риска заболевания РМП при их постоянном применении [5];
- циклофосфамид – алкалоидное средство, применявшееся для лечения злокачественных опухолей. Результаты проведённых международных исследований (145 больных с гранулёматозом Вегенера, 6000 больных с неходжкинской лимфомой)

продемонстрировали увеличение риска развития РМП более чем в 4,5 раза при его применении [6, 7].

Курение

Риск развития РМП у курящих в 2–3 раза выше, чем у некурящих [8, 9]. Имеется прямая связь между риском развития заболевания, количеством выкуриваемых сигарет, длительностью курения, видом табачной продукции. При большом количестве выкуриваемых сигарет риск развития заболевания может увеличиваться в 6–10 раз, по сравнению с некурящими [10]. Наибольшему риску подвергают себя курильщики папирос и сигарет без фильтра — он в 2 раза выше, чем у курящих сигареты с фильтром. Потребление чёрного табака, в котором более высокие концентрации ароматических аминов и их производных, повышает риск развития РМП в 2–3 раза по сравнению со светлым табаком. Продолжительность воздержания после прекращения курения пропорционально сокращает риск развития заболевания [11].

Радиация

Радиация увеличивает риск развития РМП у больных, перенёсших облучение области таза по поводу рака цервикального канала, яичников, предстательной железы, в 1,5–4 раза и пропорционален величине дозы облучения. Наибольший риск развития заболевания выявлен у больных, перенёсших облучение 5–10 лет назад. Для них характерно развитие высокодифференцированного инвазивного рака [12]. Отмечено повышение риска развития РМП в 3 раза у больных, перенёсших терапию радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы.

Шистосоматоз

Эндемичные районы: Ближний Восток, Юго-Восточная Азия, Северная Африка. Среди заболевших шистосоматозом РМП развивается чаще, чем в популяции. У мужчин риск развития заболевания повышается в 3,9 раза, у женщин — в 5,7 раз. Характерно развитие плоскоклеточного рака [13].

Хронический цистит

Риск развития РМП повышается у больных хроническим циститом, с камнями мочевого пузыря, явлениями уростаза. Для больных с длительно стоящими в мочевом пузыре катетерами характерно повышение риска развития аденокарциномы мочевого пузыря [14].

1.3 Эпидемиология

РМП – наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей и по распространённости занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин [15]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е – среди женщин. В России на I–II стадию

приходилось 57,4% пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, на II–III – 26,8%, на IV – 11,4% [16]. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4%. Средний возраст заболевших в России мужчин — 65,7 года, женщин — 69,2 [15].

В США в структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 6% у мужчин и 2% у женщин. Всего в год заболевают 56,9 тыс. человек. Смертность составляет 12 600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин) [17].

В зависимости от географического положения уровень заболеваемости РМП в разных странах отличается примерно в десятки раз. Так, в Западной Европе и США заболеваемость выше, чем в Восточной Европе и в странах Азии.

РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 5:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания [18].

Имеются расовые различия в заболеваемости РМП. Так, в США среди чернокожих мужчин и американских индейцев она соответственно в 2 и 8 раз ниже, а в азиатских поселениях на 60% ниже, чем среди белых американцев [19].

1.4 Кодирование по МКБ-10

C67– Злокачественное новообразование пузыря

1.5 Классификация МКБ-О

8120/2 Переходно-клеточный рак in situ

8120/3 Переходно-клеточный рак, БДУ

8122/3 Переходно-клеточный рак, веретенноклеточный (саркомоподобный)

8130/1 Папиллярное переходно-клеточное новообразование с низким потенциалом злокачественности

8130/2 Папиллярный переходно-клеточный рак, неинвазивный

8130/3 Папиллярный переходно-клеточный рак

8131/3 Переходно-клеточный рак, микропапиллярный

1.6 Классификация TNM

T — первичная опухоль

Добавление (m) должно быть сделано к соответствующей категории Т для указания множественности поражения. Добавление (is) может быть сделано к категории Т для указания одновременного присутствия карциномы *in situ*.

- Тх – первичная опухоль не может быть оценена
- Т0 – нет данных о первичной опухоли
- Та – неинвазивная папиллярная карцинома
- Тis – карцинома *in situ*
- Т1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
- Т2 – опухолевая инвазия мышечного слоя
 - Т2а – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя
 - Т2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя
- Т3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку
 - Т3а – микроскопически
 - Т3b – макроскопически
- Т4 – опухоль распространяется на любой из этих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
 - Т4а – опухолевая инвазия предстательной железы, или матки, или влагалища
 - Т4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
- N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
- N1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером не более 2 см в наибольшем измерении
- N2 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении, или множественные лимфатические узлы, ни один из которых не превышает 5 см в наибольшем измерении
- N3 – метастазы в регионарных лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении

M — отдалённые метастазы

- Mx – нет отдалённых метастазов
- M1 – отдалённые метастазы

РМП метастазирует как лимфогенным, так и гематогенным путём.

Лимфогенные метастазы:

- обтураторные лимфатические узлы – 74%;
- наружные подвздошные лимфатические узлы – 65%;
- пресакральные лимфатические узлы – 25%;
- общие подвздошные лимфатические узлы – 20%;
- паравезикальные лимфатические узлы – 16%.

Гематогенные метастазы:

- печень – 38%;
- лёгкие – 36%;
- кости – 27%;
- надпочечники – 21%;
- кишечник – 13%.

pTNM – патологоанатомическая классификация Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

G – гистологическая градация

- Gx – степень дифференцировки не может быть оценена
- G1 – высокодифференцированная опухоль
- G2 – умеренно дифференцированная опухоль
- G3 – низкодифференцированная опухоль
- G4 – недифференцированная опухоль. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	0is	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадия III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Стадия IV	T4b	N0	M0
	Любая T	N1,2,3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Факт инвазии опухоли в мышечный слой мочевого пузыря принципиально делит всех пациентов по тактике дальнейшего наблюдения и лечения на 2 группы – с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (стадии Ta-T1) и мышечно-инвазивным раком (стадия T2 и более).

Среди больных с впервые выявленным РМП у 70% имеется поверхностная опухоль. У 30% больных отмечается мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. В 40–80% случаев после трансуретральной резекции (ТУР) в течение 6–12 месяцев развивается рецидив, а у 10–25% больных — инвазивный рак.

Поверхностный рак включает следующие нозологии:

- Ta – неинвазивная папиллярная карцинома (60%)
- Tis – карцинома in situ (10%)
- T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань (30%)

1.5.2 Гистологическая классификация рака мочевого пузыря [15]

- Переходно-клеточный рак:
 - с плоскоклеточной метаплазией;
 - с железистой метаплазией;
 - с плоскоклеточной и железистой метаплазией.
- Плоскоклеточный рак
- Аденокарцинома
- Недифференцированный рак

В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по урологической патоморфологии предложена, а в 2004 г. опубликована новая классификация неинвазивных уротелиальных опухолей (классификация WHO/ISUP 1998).

Основная ценность этой классификации заключается в детальном определении различных степеней анаплазии на основании определённых цитологических и гистологических критериев. Для более точного применения данной классификации разработан веб-сайт [69], где приведены примеры изображений опухолей с различной степенью анаплазии.

Классификация ВОЗ (1973)

- Уротелиальная папиллома
 - G1: высокодифференцированная опухоль
 - G2: умеренно дифференцированная опухоль
 - G3: низкодифференцированная опухоль

Классификация ВОЗ (2004)

- Плоские новообразования
 - Гиперплазия (плоское новообразование без атипии или папиллярных элементов)
 - Реактивная атипия (плоское новообразование с атипией)
 - Атипия с неизвестным злокачественным потенциалом
 - Уротелиальная дисплазия
 - Уротелиальный рак *in situ*
- Папиллярные новообразования
 - Уротелиальная папиллома (доброкачественное новообразование)
 - Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (ПОУНЗП)
 - Папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности
 - Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности

По классификации ВОЗ (2004), к плоским новообразованиям относятся: уротелиальная гиперплазия, реактивная уротелиальная атипия, атипия неизвестного злокачественного потенциала, дисплазия и рак *in situ*. Среди неинвазивных папиллярных уротелиальных новообразований (по классификации 2004) различают папиллярную опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом, уротелиальную карциному низкой и высокой степеней злокачественности. ПОУНЗП — образование, у которого нет цитологических признаков малигнизации, а нормальные клетки уротелия объединяются в папиллярные структуры. Хотя эти опухоли имеют незначительный риск прогрессирования, они не являются абсолютно доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию.

Умеренная степень дифференцировки (G2), которая была предметом дискуссий в классификации ВОЗ (1973), была удалена. Однако опубликованные данные сравнительных исследований достоверно не подтвердили, что классификация 2004 имеет

более высокую воспроизводимость, чем 1973. Обе классификации подтвердили свою прогностическую ценность. Однако попытки продемонстрировать прогностическое преимущество одной из них привели к противоречивым результатам. Большинство клинических исследований по изучению опухолей TaT1, опубликованных до настоящего времени, выполнялись с использованием классификации ВОЗ 1973 г., поэтому последующие рекомендации основываются на данной классификации. До тех пор, пока прогностическая ценность классификации 2004 г. не будет подтверждена большим количеством проспективных исследований, следует пользоваться обеими классификациями.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Клинические проявления заболевания зависят от стадии РМП. Начальные стадии заболевания чаще всего протекают бессимптомно либо сходны с симптомами других заболеваний мочевыделительной системы, такими, как инфекции мочевыделительной системы (ИМС), простатит, мочекаменная болезнь и т.д.

- Рекомендуется указывать в истории болезни всю важную информацию, включая факторы риска и описание подозрительных симптомов, с целью выявления связи с РМП [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: *гематурия – ведущий симптом РМП. Частота бессимптомной микрогематурии в популяции может достигать от 2,5 до 13%. РМП проявляется как однократным эпизодом гематурии или микрогематурией, так и тотальной макрогематурией, приводящей к тампонаде мочевого пузыря. Степень гематурии не отражает размеры опухоли и стадии заболевания [20, 21]. При начальных стадиях заболевания однократный (или редко – повторяющиеся) эпизод гематурии может быть единственным проявлением болезни, что приводит к позднему обращению больного за медицинской помощью и дезориентирует врача.*

Дизурия – учащённое и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов. Патогенез дизурии при разных формах и стадиях болезни различен. Так, у больных с T in situ дизурия вероятнее всего обусловлена изменением порога чувствительности рецепторного аппарата в структурах, формирующих позыв на мочеиспускание. При инфильтрирующих формах рака учащение мочеиспускания связано с ригидностью стенок и уменьшением ёмкости мочевого пузыря (МП) вследствие обширного поражения опухолью [22].

Боль над лоном первоначально связана с актом мочеиспускания, в дальнейшем становится постоянной. Возникает боль в промежности, области крестца. Эти симптомы свидетельствуют о местнораспространённом опухолевом процессе.

Появление боли в поясничной области связано с блоком устьев мочеточника опухолью и развитием гидронефроза. Боль в костях часто возникает при метастатическом поражении скелета.

Симптомы, свидетельствующие о генерализации процесса: слабость, быстрая утомляемость, резкая потеря массы тела, анорексия.

2.2 Физикальное обследование

- При осмотре рекомендуется оценить общее состояние больного.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при массивной гематурии имеются проявления анемии: бледность кожных покровов, слабость, вялость.*

- Рекомендуется при осмотре выполнить пальпацию мочевого пузыря.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при тампонаде мочевого пузыря, острой задержке мочи переполненный МП пальпируется над лонем, а больного беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание, ощущение распирания в проекции мочевого пузыря, боль в надлобковой области*

В то же время при увеличении объёма опухоли снижается ёмкость МП, нарушается его резервуарная функция, что проявляется постоянными позывами на мочеиспускание с небольшим количеством выделяемой мочи, частичным недержанием.

- Рекомендуется выполнить пальпацию области почек с определением симптома поколачивания.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза положителен симптом поколачивания, пальпируется увеличенная почка.*

- Рекомендуется проведение тщательного осмотра и пальпация зон возможного лимфогенного метастазирования.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при местнораспространённом процессе информативна бимануальная пальпация МП, которая позволяет оценить размеры, подвижность опухоли, наличие инфильтрации окружающих тканей.*

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнение трехстаканной пробы мочи.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *микрогематурия — показание для исследования мочевой системы с целью исключения конкрементов и опухоли слизистой оболочки верхних мочевых путей и МП. Трёхстаканная проба и состояние эритроцитов в моче позволяют локализовать уровень микрогематурии. При локализации опухоли в области верхушки МП микрогематурия выявляется во всех пробах.*

- Рекомендуется выполнять цитологическое исследование (ЦИ) мочи из полости мочевого пузыря перед выполнением трансуретральной резекции. Это позволяет заподозрить наличие опухоли высокой степени малигнизации [15, 20].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *материал для цитологического исследования — осадок мочи. Чувствительность метода различна для опухолей разной дифференцировки:*

- *при высокодифференцированных опухолях чувствительность составляет от 20 до 40%;*
- *при умеренно дифференцированных опухолях — от 20 до 50%;*
- *при низкодифференцированных и недифференцированных — от 60 до 90%.*

Наиболее информативно цитологическое исследование мочи при раке in situ (более 90%) А [20, 23, 24]. Однократный отрицательный ответ не является убедительным аргументом в пользу отсутствия злокачественного поражения.

- Рекомендовано для проведения цитологического исследования использовать свежую порцию мочи в достаточном количестве.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *утренняя моча не подходит из-за часто встречающегося цитолиза [15].*

- Рекомендуется определение опухолевого маркера рака мочевого пузыря UBC (urinary bladder antigen) или ВТА (bladder tumor antigen).

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *проводят определение опухолевого маркера РМП UBC (специфичность — 72%, для первичных пациентов — 81%, для больных с рецидивом — 63%, чувствительность — 87,5%) [25] или ВТА (специфичность — 79%, чувствительность — 67%) в моче для первичной диагностики и мониторинга [26].*

2.3.1 Молекулярная диагностика

Существуют определённые требования к тестам, применяемым для качественного определения молекулярных маркёров РМП [15]:

- *тест должен быть технически простым в исполнении (желательно, чтобы проводился в учреждении, где наблюдается пациент, с легкодоступными результатами, легко выполнимый, не требующий длительного обучения);*
- *низкая стоимость;*
- *высокая надежность и воспроизводимость;*
- *для отдельных групп пациентов и в определённых клинических ситуациях тест должен быть высокоспецифичным, чтобы избежать дополнительных обследований вследствие ложноположительных результатов, и высокочувствительным во избежание случаев не обнаружения опухоли;*
- *в клинической практике имеет огромное значение определение высокого риска возникновения уротелиального рака для того, чтобы избежать радикального лечения.*

Учитывая низкую чувствительность ЦИ мочи, в результате обширных лабораторных исследований разработаны многочисленные тесты для исследования мочи с целью определения РМП. В последнее время появились многочисленные обзоры по определению маркёров рецидивирующего уротелиального рака в моче. Ни один из них не был принят в стандарты диагностических или дополнительных методов исследования в традиционной урологической практике. В табл. 2 представлены некоторые диагностические тесты мочи, результаты которых были оценены в нескольких научных лабораториях/центрах и исследованиях с достаточным количеством пациентов.

Таблица 2 – Краткая информация об основных маркёрах, выявляемых в моче

Маркёры (спецификация тестов)	Общая чувствительность %	Общая специфичность %	Чувствительность по отношению к высокодифференцированным опухолям, %	Диагностика в учреждении, где наблюдается пациент	УД
UroVysion	30–86	63–95	66–70	Нет	3
Микросателлитный анализ	58–92	73–100	90–92	Нет	1b
Immunocyt/uCyt +	52–100	63–75	62–92	Нет	3
Определение белка ядерного матрикса	47–100	55–98	75–83	Да	3

22					
ВТА stat	29–83	56–86	62–75	Да	3
ВТА TRAK	53–91	28–83	74–77	Нет	3
Цитокератины	12–88	73–95	33–100	Нет	3

- Рекомендуется проведение оценки чувствительности и специфичности тестов на определение молекулярных маркеров РМП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: чувствительность и специфичность являются постоянными величинами, в то время как положительные и отрицательные прогностические значения варьируются между популяциями с разным количеством положительных и отрицательных результатов.

- Рекомендуется использование широкого диапазона маркеров РМП для определения прогноза и дальнейшего ответа на проводимую терапию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: чувствительность и специфичность тестов зависит от конкретной клинической ситуации пациента (скрининг, первичное выявление, последующие наблюдения опухоли с высоким, низким или средним риском). Так чувствительность одного из маркеров РМП выше при определении первичного поражения, чем рецидивирующего процесса. В отличие от других диагностических тестов, некоторые ложноположительные результаты теста UroVysion и микросателлитного анализа могут быть расценены как наличие не выявленной болезни, следовательно, у пациентов с такими результатами чаще возникает повторный рецидив. Это может быть полезно для прогнозирования ответа на внутривузырную терапию. Микросателлитный анализ является наиболее перспективным методом из всех представленных в табл. 2.

2.3.2 Морфологическое заключение

- Рекомендуется выполнение морфологического исследования образцов, полученных при проведении ТУР и биопсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: это позволит диагностировать стадию процесса для последующего принятия решения по лечению РМП. Для правильной морфологической оценки обязательным условием является высокое качество резецированной ткани. Присутствие достаточного количества мышечной ткани необходимо для правильного определения категории T.

- При морфологическом исследовании рекомендуется классифицировать глубину опухолевой инвазии в соответствии с системой TNM [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: в гистологическом заключении следует указать:

- локализацию образца (информация, полученная от уролога при заполнении им заявки);
 - дифференцировку опухоли;
 - глубину опухолевой инвазии (стадия);
 - наличие РМП;
 - наличие части детрузора в образце;
 - наличие прорастания в лимфатические сосуды;
 - наличие патологической (аберрантной) гистологии. Уролог и патоморфолог должны работать вместе.
- Рекомендуется для гистологической классификации использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. Обе классификации следует использовать до тех пор, пока прогностическая роль классификации ВОЗ 2004 не будет подтверждена большинством проспективных исследований [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

- Рекомендуется указывать стадию и степень опухолевого процесса всякий раз, когда в отдельных случаях используется терминология «РМП без инвазии в мышечный слой» [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

- Рекомендуется указывать в гистологическом заключении локализацию опухоли, степень, глубину инвазии, наличие РМП, присутствие детрузора в образце [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

- Рекомендуется указывать в гистологическом заключении наличие аберрантной гистологии [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется выполнять диагностическую цистоскопию всем пациентам с симптомами, подтверждающими РМП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: *диагностическая цистоскопия не должна заменять цитологическое исследование или какие-либо другие неинвазивные тесты [15]. Диагностика РМП зависит от цистоскопического исследования МП и гистологической оценки удалённой ткани. РМП диагностируется посредством комплексного обследования: цистоскопии, ЦИ мочи и гистологической оценки биоптатов, взятых с разных участков МП.*

Первоначально цистоскопия проводится в стационаре. С помощью гибкого цистоскопа с трансуретральным введением местного анестетика достигается лучшая переносимость, особенно у мужчин. Для предупреждения пропуска опухоли должен быть выполнен тщательный осмотр всего эпителия, выстилающего полость МП. Если опухоль МП обнаружена при ранее выполненных визуальных методах исследования, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам будет выполнена трансуретральная резекция (ТУР).

- При проведении цистоскопии рекомендовано описать все макроскопические характеристики опухоли (локализация, размер, количество и внешний вид) и патологические участки слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схему строения МП [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *при осмотре МП обращают внимание на количество новообразований, их расположение, размеры, характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный). Оценивают состояние не вовлечённой в процесс слизистой оболочки. Осматривают также слизистую оболочку мочеиспускательного канала т.к. её состояние важно для выработки тактики лечения больного.*

- При проведении диагностической уретроцистоскопии и выявлении новообразования рекомендована биопсия МП либо выполнение ТУР МП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: *РМП представляет собой красноватые, бархатистые образования, которые ничем не отличаются от участков воспаления или могут быть и вовсе не видны. Когда видны аномальные участки уротелия, выявленные опухолевые образования или участки изменённой слизистой оболочки, рекомендуется применять «холодную» биопсию или биопсию резекционной петлей. Гистологическое подтверждение наличия опухоли необходимо для постановки диагноза РМП, выработки плана лечения больного. Во время цистоскопического исследования проводится фотодинамическая диагностика. При флюоресцентной цистоскопии материал забирают из всех светящихся участков; при цистоскопии в обычном свете мочевого пузыря делится на условные секторы, из каждого берётся материал, но не менее чем из шести точек (случайная или рандомная биопсия) [27]. Чувствительность флюоресцентной диагностики составляет 80–96%, специфичность — 65–70%. Разработанный в МНИОИ им. П.А. Герцена метод комплексной флюоресцентной диагностики очагов поверхностного рака мочевого пузыря, включающий цистоскопию в белом свете, флюоресцентную цистоскопию и локальную*

флюоресцентную спектроскопию с препаратом аминоклевулиновой кислоты, позволяет повысить специфичность метода флюоресцентной диагностики до 85% [28].

- Рекомендовано брать материал для биопсии из патологического участка уротелия. Биопсия неизменённого участка слизистой оболочки (треугольник, дно МП, правая, левая, передняя, задняя стенки МП) рекомендована в случаях, когда есть положительные результаты цитологического исследования или у опухоли с экзофитным типом роста отсутствует папиллярный компонент [15].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *биопсия внешне нормальных участков слизистой оболочки называется случайной (произвольной) биопсией. Её следует выполнять в качестве дополнения к диагностическому исследованию РМП.*

- У пациентов с опухолями стадии Та, Т1 обычно не рекомендуется выполнение случайной биопсии.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2А)

Комментарии: *вероятность выявления РМП, особенно при низкодифференцируемых опухолях, чрезвычайно мала (2%).*

- Рекомендовано брать материал для биопсии простатической части уретры в случаях опухоли шейки МП; когда присутствует или подозревается РМП; когда существуют положительные результаты цитологического исследования без доказательства наличия опухоли в МП или когда визуализируются патологические участки простатической части уретры. Если при проведении первичной диагностики биопсия не выполнена, рекомендовано ее выполнение во время повторной резекции [15].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано брать материал для биопсии простатической части уретры из патологических участков или из преколликкулярной области (в проекции между 5 и 7 ч) с использованием резекционной петли. При первичных неинвазивных опухолях, когда не подозревается стромальная инвазия, рекомендовано применение «холодной» биопсии щипцами [15].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

- ТУР МП после выполнения цистоскопии рекомендуется выполнять в определённом порядке: бимануальная пальпация под анестезией; введение под визуальным контролем резектоскопа; осмотр всей уретры; осмотр всего эпителия, выстилающего МП; биопсия простатической части уретры (если необходимо); «холодная» биопсия (если необходимо); удаление опухоли; бимануальная пальпация после резекции; оформление протокола; оформление бланка-заявки для проведения гистологического исследования [15].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: ТУР-биопсия является наиболее информативным вариантом биопсии. Больному проводится трансуретральное удаление опухоли мочевого пузыря с подлежащим мышечным слоем в случае отсутствия верификации процесса при наличии опухоли по данным осмотра и лучевых методов диагностики, оценка степени инвазии опухоли.

Цель ТУР при опухолях МП — поставить правильный диагноз и удалить все видимые участки поражения. Данная процедура является одной из самых важных в диагностике и лечении РМП.

- Рекомендуется отображение в протоколе ТУР всех этапов процедуры, степени и полноты резекции [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: объём ТУР зависит от размера поражения.

- Рекомендуется выполнение резекции единым блоком при наличии небольших папиллярных опухолей (<1 см), включая всю опухоль и часть подлежащей стенки МП [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется выполнение резекции по частям (включая мышечную ткань) для опухолей диаметром >1 см [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: большие опухоли должны быть резецированы отдельными фракциями, включающими экзофитную часть опухоли, часть подлежащей стенки МП с детрузором и края резецируемой области. Такой подход обеспечивает определение вертикальных и горизонтальных размеров опухоли и помогает повысить эффективность резекции. Нет необходимости в глубокой резекции небольших низкоккачественных поражений с наличием в анамнезе предшествующей высококодифференцируемой опухоли.

- Рекомендуется отправлять биоптаты из различных участков и резецированные участки тканей на гистологическое исследование в отдельных контейнерах, промаркированных по отдельности [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Для предотвращения деструкции ткани рекомендовано избегать прижигания при проведении ТУР.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

Комментарии: полная и правильно проведённая ТУР необходима для достижения благоприятного прогноза у пациента. Доказано, что отсутствие детрузора в препарате

связано с достоверно высоким риском развития остаточной опухоли или раннего рецидива.

- У пациентов с небольшими опухолями (Ta, G1) рекомендуется выполнение коагуляции мелких рецидивных опухолей в амбулаторном порядке.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Фотодинамическое исследование

При проведении стандартной процедуры цистоскопии и ТУР используется белый свет. Однако использование белого света может привести к пропуску поражения, которое имеется, но не визуализируется, поэтому в настоящее время разрабатываются новые технологии.

- Рекомендуется выполнять флюоресцент-опосредованную биопсию вместо случайных биопсий при подозрении на РМП или наличие опухоли с высоким малигнизующим потенциалом (положительные результаты цитологического исследования, рецидивирующая опухоль с высоким малигнизующим потенциалом в анамнезе), если позволяют технические возможности [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2А)

Комментарии: фотодинамическое исследование (ФДИ) выполняется с использованием фиолетового света после внутривезикулярного введения 5-аминолевуленовой (АЛК) и гексааминолевуленовой кислот (ГАЛК). Доказано, что флюоресцент-опосредованная биопсия и резекция более чувствительны к выявлению злокачественных опухолей, особенно в случае *carcinoma in situ*, чем стандартные манипуляции [15].

- ФДИ рекомендовано пациентам с подозрением на скрытую высокодифференцированную опухоль, например, для контроля биопсии у пациентов с положительными результатами ЦИ или наличием опухоли с высокой степенью малигнизации в анамнезе. Необходимо учитывать дополнительные затраты на оборудование и инстилляцию для проведения ФДИ [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: при проведении систематического обзора и мета-анализа выявлено, что у ФДИ выше чувствительность, чем у эндоскопии с использованием белого света, в обеих группах пациентов (92 против 71%) и при оценке данных биопсии (93 против 65%). У ФДИ более низкая специфичность, чем у эндоскопии с использованием белого света (63 против 81%). Ложноположительные результаты могут быть обусловлены воспалением, недавно проведенной ТУР и наблюдаются в течение первых 3 месяцев после инстилляцией БЦЖ. Таким образом, флюоресцентная цистоскопия повышает вероятность определения опухоли, особенно РМП. Флюоресцент-опосредованная ТУР с использованием ГАЛК, но не АЛК, оказывает положительный эффект на частоту рецидивов заболевания.

Узкоспектральная цистоскопия

В узком диапазоне наблюдения контраст между нормальным уротелием и гиперваскуляризированной опухолевой тканью усиливается путём фильтрации белого света на две широких полосы 415 и 540 нм, которые поглощаются гемоглобином. Пилотные исследования показали, что биопсия и резекция при узкоспектральной цистоскопии увеличивают шансы обнаружения рака. Эти данные должны быть подтверждены большими многоцентровыми исследованиями [15].

Дополнительные методы обследования

- Рекомендуется назначать ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и МП при первичном обследовании пациентов с гематурией [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *УЗИ проводят трансабдоминально, трансректально (у женщин трансвагинально), трансуретрально (инвазивный метод обследования, выполняют редко) при наполненном МП. УЗИ даёт возможность оценить расположение, размеры, структуру, характер роста, распространённость опухоли. Оценивают ёмкость мочевого пузыря, деформацию стенок, характер роста опухоли, выход за пределы органа. Осматривают зоны регионарного метастазирования, верхние мочевыводящие пути, наличие или отсутствие гидронефроза. Необходимо выполнять УЗИ печени [29]. Информативность метода резко снижается при опухолях размером менее 5 мм. При выявлении увеличенных или изменённых лимфатических узлов необходимо выполнять пункцию под контролем УЗИ с последующим ЦИ [30, 31].*

- При первичной диагностике РМП рекомендуется выполнять компьютерную томографию (КТ) или экскреторную урографию только в определённых случаях (опухоль локализуется в области треугольника МП) [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- При повторной диагностике рекомендуется проведение компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *исследование наиболее информативно при местнораспространённых опухолях (T3, T4), для оценки экстравезикальной распространённости опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и верхних мочевыводящих путей [32, 33].*

- Рекомендуется выполнение динамической нефросцинтиграфии.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для оценки паренхиматозно-выделительной функции почек. Это имеет значение для оценки функционального нарушения субренальной обструкции, при проведении химиотерапии, выполнении отведения мочи.

- Рекомендуется всем больным выполнять рентгенографию лёгких.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для оценки состояния лёгочной ткани. При подозрении на наличие метастатического поражения лёгких выполняют КТ грудной клетки.

- Рекомендуется выполнение сканирования костей скелета при подозрении на их метастатическое поражение.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Дифференциальная диагностика

РМП необходимо дифференцировать со следующими патологиями:

- воспалительные заболевания мочевыводящих путей;
- нефрогенная метаплазия;
- аномалии развития мочевыделительного тракта;
- плоскоклеточная метаплазия уротелия;
- доброкачественные эпителиальные образования мочевого пузыря;
- туберкулёз;
- сифилис;
- эндометриоз;
- хронический цистит;
- метастазирование в мочевой пузырь меланомы, рака желудка и другие (крайне редко).

3. Лечение

3.1 Хирургическое лечение

3.1.1 Мышечно-неинвазивный рак МП

3.1.1.1 Трансуретральная резекция МП

- Лечение поверхностного (мышечно-неинвазивного) РМП рекомендуется начинать с ТУР мочевого пузыря (за исключением больных с тотальным поражением МП, таким пациентам показана цистэктомия) [15].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1A)

Комментарии: *цель лечения в данном случае является удаление существующей опухоли с профилактикой рецидива заболевания и предотвращением развития инфильтративной опухоли.*

При ТУР МП удаляют все видимые опухоли. Отдельно удаляют экзофитный компонент и основание опухоли. Это необходимо для правильного установления стадии заболевания (pT), так как в зависимости от результатов вырабатывают дальнейшую тактику лечения больного.

Наиболее распространенными осложнениями ТУР МП являются:

-
- *кровотечения (интраоперационные и послеоперационные), иногда требующие открытого хирургического вмешательства;*
- *перфорация стенки мочевого пузыря; внутрибрюшинная перфорация требует лапаротомии, дренирования брюшной полости, ушивания дефекта стенки мочевого пузыря.*
- **Рекомендуется выполнять повторную ТУР в следующих случаях:**
 - *после неполной первоначальной ТУР: для исключения опухолей TaG1 и первичного РМП, если после первоначальной резекции в образце не было мышечной ткани;*
 - *во всех случаях опухолей T1;*
 - *при всех опухолях G3 за исключением первичного РМП [15].*

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2А)

Комментарии: *в настоящее время нет единого мнения по стратегии и времени выполнения повторной ТУР. Процедура должна включать резекцию первичной локализации опухоли.*

- **Рекомендуется выполнять повторную ТУР через 2–6 недели после первичной ТУР [15].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *после ТУР очагов Ta и T1 отмечается достоверный риск развития резидуальной (остаточной) опухоли. После резекции опухолей T1 остаточная опухоль определяется у 33–53% пациентов. Более того, стадия опухоли часто недооценивается при первоначальной резекции. Вероятность того, что T1-опухоль была недооценена и при повторной резекции будет обнаружен рак с инвазией в мышечный слой, находится в диапазоне от 4 до 25%. В некоторых исследованиях, изучавших эффективность цистэктомии, риск увеличивался до 50% при проведении серии радикальных цистэктомий, хотя они были выполнены только отобранному пациентам. Лечение высокодифференцированных опухолей Ta, T1 и опухолей T2 полностью отличается, поэтому важно правильное определение стадии опухоли. Доказано, что повторная ТУР может увеличить показатели безрецидивной выживаемости.*

- В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива и прогрессии у пациентов с мышечно-неинвазивным РМП рекомендована выработка дальнейшей тактики лечения [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: Европейское общество урологов на основании анализа лечения 2596 пациентов с Ta–T1 в рандомизированных крупных исследованиях разработало шкалу оценки риска развития прогрессии и рецидивирования в зависимости от факторов риска (степень дифференцировки опухоли; количество опухолей к моменту лечения, частота рецидивирования в течение первого года после ТУР МП, размеры первичной опухоли) (табл. 3–5).

- Пациентам группы **низкого риска** после выполнения ТУР рекомендуется динамическое наблюдение с выполнением диагностической цистоскопии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: группа низкого риска – pTa, дифференцировка G1, единичная опухоль менее 3 см, отсутствие карциномы *in situ*, безрецидивный период не менее 3 мес после ТУР. Риск прогрессирования опухоли в данной группе за 5 лет – 7,1%. Смертность от РМП за 10 лет – 4,3%.

- Пациентам группы **промежуточного риска** после выполнения ТУР рекомендуется проведение адъювантной внутрипузырной химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: к этой группе относятся все пациенты, не вошедшие в группу низкого или высокого риска. Риск прогрессирования опухоли за 5 лет – 17,4%. Смертность от РМП за 10 лет – 12,8%.

- Всем пациентам группы **высокого риска** рекомендуется назначение адъювантной терапии. Предпочтение стоит отдавать БЦЖ-терапии или её комбинации с другими химиоиммунными препаратами.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: группа высокого риска - pT1G3; pT1, множественные и рецидивные опухоли; карцинома *in situ*, а также большие опухоли (более 3 см), pTaG1G2 при возникновении рецидива в течение 6 мес после операции; pTis, диффузный характер. Эта группа прогностически наиболее неблагоприятная. Эффективность внутрипузырной химиотерапии значительно ниже. Вариант выбора у данных пациентов при неэффективности комбинированного органосохраняющего лечения – цистэктомия. Риск прогрессирования опухоли за 5 лет – 41,6%. Смертность от РМП за 10 лет – 36,1%.

3.1.1.2 Радикальная цистэктомия

- Выполнение радикальной цистэктомии в качестве метода лечения отобранных пациентов с РМП без инвазии в мышечный слой рекомендовано пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: к категории высокого риска относятся: многочисленные и/или большие (>3 см) опухоли T1, опухоли с высокой степенью рецидивирования (G3); опухоли T1, опухоли с высокой степенью рецидивирования (G3) и сопутствующим РМП; рецидивирующие опухоли T1, опухоли с высокой степенью рецидивирования (G3); микропапиллярный вариант уротелиальной карциномы. Возможно проведение повторного курса иммунотерапии Бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) либо органосохраняющие технологии МП у пациентов, не подходящих для цистэктомии.

- Радикальная цистэктомия рекомендуется пациентам с БЦЖ-рефрактерными опухолями.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

Комментарии: отсрочка в выполнении радикальной цистэктомии может привести к снижению показателей выживаемости. У пациентов, которым радикальная цистэктомия проводится при морфологическом подтверждении наличия опухоли без инвазии в мышечный слой, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости превышает 80%. Возможно применение органосохраняющих технологий МП у пациентов, не подходящих для цистэктомии.

- Пациентам с невысокой степенью рецидивирования после БЦЖ-терапии вследствие наличия первичных опухолей со средним риском рецидивирования рекомендовано повторение БЦЖ-терапии или внутривезикулярной химиотерапии, в случае неэффективности – выполнение радикальной цистэктомии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Срочная радикальная цистэктомия рекомендуется в качестве варианта лечения пациентам с самым высоким риском прогрессирования опухоли [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: если цистэктомия показана до гистологического подтверждения перехода в инвазивную опухоль, радикальная цистэктомия может быть разделена на срочную (незамедлительную — сразу после установления диагноза РМП без инвазии в мышечный слой) и раннюю (после неэффективной БЦЖ-терапии). Ретроспективно показано, что пациентам с РМП с высоким риском развития рецидива лучше провести раннюю, чем отсроченную цистэктомию рецидива опухоли, после первоначального лечения с использованием ТУР и БЦЖ, так как при этом становятся лучшие показатели выживаемости.

- Рекомендуется учитывать влияние радикальной цистэктомии на качество жизни пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *потенциальный положительный эффект от радикальной цистэктомии должен быть соразмеримым с возможными рисками, показателями заболеваемости.*

3.1.2 Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

3.1.2.1 Радикальная цистэктомия

- Рекомендуется выполнение радикальной цистэктомии пациентам высокого риска с раком мочевого пузыря T2–T4a, N0M0 [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: *общее количество осложнений составляет 9,7–30,0%. Частота гнойно-септических осложнений достигает 0,28–30%. Летальность после цистэктомии – 1,2–5,1%. Интраоперационные осложнения достигают 5,3–9,7%. Кровотечения составляют 3–7%. Ранения прямой кишки при наличии лучевой терапии в анамнезе – 20–27%, без лучевой терапии – 0,5–7,0%. Наиболее распространенные послеоперационные осложнения:*

- лимфорей – 0–3%;
 - кишечная непроходимость – 1–5%;
 - желудочно-кишечные кровотечения – 1,5–2%;
 - поздние послеоперационные осложнения в виде эректильной дисфункции – в 30–85% случаев;
 - лимфоцеле – 0,1–2,6%;
 - грыжи передней брюшной стенки – 1,5–5,0% случаев.
- Радикальная цистэктомия у пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря является методом, способным излечить заболевание.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *общая 5-летняя выживаемость после цистэктомии составляет 40–60%:*

- pT1 — 75–83%;
 - pT2 — 63–70%;
 - pT3a — 47–53%;
 - pT3b — 31–33%;
 - pT4 — 19–28%.
- Показатели смертности и морбидности ниже в центрах с большим опытом выполнения радикальной цистэктомии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Не рекомендовано откладывать выполнение радикальной цистэктомии более чем на 3 мес в связи с высоким риском прогрессии заболевания и раково-специфической смерти [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- У мужчин рекомендован объём радикальной цистэктомии, включающий удаление единым блоком мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, предстательной железой с семенными пузырьками, двусторонняя тазовая (подвздошно-обтураторная) лимфаденэктомия. При опухолевом поражении простатической части уретры рекомендовано выполнение уретерэктомии [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- У мужчин рекомендовано выполнение нервосберегающей операции с сохранением кавернозных сосудисто-нервных пучков с целью профилактики развития эректильной дисфункции [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- У женщин рекомендован объём радикальной цистэктомии, включающий двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и переднюю экзентерацию таза: удаление мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, удаление матки с придатками, резекцию передней стенки влагалища [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано удаление региональных лимфатических узлов в ходе выполнения радикальной цистэктомии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано выполнение расширенной лимфаденэктомии, так как она улучшает показатели выживаемости после радикальной цистэктомии по сравнению со стандартной методикой.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- При выполнении радикальной цистэктомии не рекомендовано удаление уретры, которая может служить в дальнейшем для отведения мочи.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано сохранение уретры при отсутствии позитивного хирургического края [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- Лапароскопическая и робот-ассистированная цистэктомия рекомендованы к применению у пациентов с РМП, однако до сих пор остаются в фазе изучения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: лапароскопическая и робот-ассистированная техника могут применяться для лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных о преимуществе минимально-инвазивных методик в функциональных и/или онкологических аспектах [15].

- У пациентов с инвазивным РМП старше 80 лет выполнение радикальной цистэктомии является опциональным методом.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано полное информирование пациента о всех достоинствах и возможных рисках радикальной цистэктомии [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- Не рекомендована обязательная предоперационная подготовка кишечника [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Реконструктивно-пластические операции — неотъемлемый компонент лечения РМП во всех случаях, когда страдает резервуарная функция.

Классификация видов деривации мочи:

- наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухих» и «влажных» стом);
 - отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz pouch II);
 - создание мочевого резервуара, обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания: орто- и гетеротопическая пластика мочевого пузыря.
- При выборе способа деривации мочи рекомендуется подбирать метод, обеспечивающий больному высокий уровень качества жизни и наименьшее количество послеоперационных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: тип отведения мочи не оказывает влияния на онкологические результаты.

- Не рекомендовано проведение лучевой терапия до оперативного лечения при выборе оперативного лечения с отведением мочи [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2А)

- У пациентов с генерализованным или обширным местнораспространённым процессом рекомендовано выполнять уретерокутанеостомию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: предпочтение следует отдавать формированию удерживающего резервуара с выведением уростомы на переднюю брюшную стенку [40] или ортотопической пластике мочевого резервуара. Операция проводится при опухолевом поражении уретры ниже семенного бугорка, т.е. в случаях низкой резекции уретры.

Основные осложнения после операции:

- пиелонефрит;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - стеноз устьев мочеточников;
 - стеноз стомы;
 - кожные изменения вокруг стомы (мацерация, грибковое поражение).
- При наружном отведении мочи рекомендовано принимать во внимание обеспеченность мочеприёмниками.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Для гетеротопической пластики при операции типа Бриккера (уретероилеокутанеостомия с неконтролируемым выбросом мочи) рекомендовано использовать илеоцекальный угол.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: наиболее часть встречающиеся осложнения:

- пиелонефрит;
- кишечная непроходимость;
- стеноз мочеточниково-резервуарных анастомозов;
- стеноз стомы;
- кожные изменения вокруг стомы.
- Каждому пациенту при отсутствии противопоказаний и опухолей мочеиспускательного канала рекомендовано выполнение ортотопической пластики [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- При ортотопической пластики МП формирование ортотопических мочевых резервуаров, обеспечивающих контролируемое мочеиспускание по нативной уретре, рекомендовано использовать: подвздошную кишку, илеоцекальный угол, восходящую ободочную или сигмовидную кишку [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *противопоказания для операции: опухолевое поражение уретры ниже семенного бугорка; выраженная хроническая почечная недостаточность. Наиболее частые осложнения: дневное недержание мочи (5,4–30,0%); ночное недержание мочи (18,6–39,0%); пиелонефрит; метаболические осложнения (гиперхлоремический ацидоз); конкрементообразование; стриктура резервуарно-уретрального анастомоза [42].*

3.1.2.2 Органосохраняющие операции (резекция мочевого пузыря)

- Проведение органосохраняющих операций у пациентов с мышечно-инвазивным РМП рекомендовано дополнять неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, химиолучевым лечением

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1В)

- У пациентов с мышечно-инвазивным РМП резекцию мочевого пузыря рекомендовано выполнять чрезбрюшинным доступом с целью тщательной ревизией органов брюшной полости и зон метастазирования.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

- У пациентов с мышечно-инвазивным РМП проведение резекции мочевого пузыря с предоперационной и послеоперационной полихимиотерапией в плане комплексного органосохраняющего лечения рекомендовано при наличии следующих показаний [28, 43]:
 - одиночная и единичная опухоли мочевого пузыря, локализующиеся вне шейки мочевого пузыря;
 - уровень инвазии опухоли T2a–b;
 - степень дифференцировки опухоли G1–2;
 - отсутствие данных уточняющей диагностики, включающей комплекс флюоресцентного исследования (флюоресцентная диагностика с локальной флюоресцентной спектроскопией) и множественную биопсию из зон свечения с повышенным уровнем диагностического параметра, о наличии злокачественной опухоли мочевого пузыря вне основной опухоли мочевого пузыря и мочеиспускательного канала;
 - молодой и работоспособный возраст пациента;
 - нормальный показатель простатоспецифического антигена (исследование общей и свободной фракции крови);
 - повышенный уровень ПСА крови;
 - отрицательный результат многоточковой биопсии предстательной железы;
 - отсутствие в анамнезе указаний на резекцию мочевого пузыря, или чреспузырную аденомэктомию, или чреспузырное удаление конкрементов мочевого пузыря;
 - отсутствие в анамнезе указаний на лучевую терапию на область малого таза;
 - отсутствие протяжённых стриктур мочеиспускательного канала. При возможности проводится тщательный мониторинг пациента.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: осложнения трансабдоминальной резекции мочевого пузыря включают:

- несостоятельность швов;
- формирование мочевого свища;
- острый пиелонефрит;
- нагноение послеоперационной раны.

В 38–76% случаев возникает рецидив заболевания, 5-летняя выживаемость составляет 32,5–79%.

- Показания к выбору органосохраняющего хирургического и комплексного лечения рекомендовано вырабатывать только в высокоспециализированном онкологическом стационаре при наличии комплекса флюоресцентной уточняющей диагностики, позволяющей оценивать состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, и современных диагностических методов, направленных на диагностику регионарных и отдалённых метастазов на различных этапах мониторинга, а также возможности длительного и тщательного наблюдения за больным.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

- Не рекомендовано выполнение изолированной трансуретральной резекции мочевого пузыря, так как она не является методом, позволяющим излечить заболевание в большинстве случаев [15].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2A)

Комментарии: ряд авторов считают возможным выполнение ТУР у больных с T2a стадией при высокодифференцированных и умеренно дифференцированных опухолях. Частота рецидивов достигает 70%. ТУР МП комбинируют с адъювантной терапией, в первую очередь БЦЖ.

3.2 Иммуноterapia

3.2.1 Внутрипузырная иммуноterapia

- Рекомендовано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии с использованием полной дозы в течение 1–3 лет пациентам с опухолями с высоким риском развития рецидива и прогрессирования [15].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1A)

- Для достижения оптимальной эффективности БЦЖ-терапия должна быть выполнена по регламентированной (поддерживающей) схеме.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1A)

Комментарии: индукционные инстилляции вакцины БЦЖ классически выполняются в соответствии с эмпирической 6-недельной схемой, которая была предложена Моралесом в 1976 г. (шесть еженедельных инстилляций вакцины БЦЖ в дозе 120 мг). В мета-

анализе, положительный эффект наблюдался только у пациентов, получавших БЦЖ-терапию по поддерживающей схеме. Используется много различных поддерживающих режимов, от 10 инстилляций, проведённых в течение 18 недель, до 27 более чем за 3 года. С помощью метаанализа невозможно было определить, какая поддерживающая схема БЦЖ была наиболее эффективной. Преимущество БЦЖ перед митомицином С в предупреждении развития рецидива и прогрессирования появляется только при применении БЦЖ-терапии продолжительностью не менее 1 года. Оптимальное количество, частота и длительность поддерживающих индукционных инстилляций остается неизвестной. Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), куда вошли 1355 пациентов, показали, что проведение поддерживающей БЦЖ-терапии в течение 3 лет с использованием полной дозы вакцины снижает частоту рецидивирования по сравнению с 1 годом лечения пациентов из группы высокого риска, но это не относится к пациентам со средним риском. Не наблюдалось различий при сравнении показателей прогрессирования или общей выживаемости.

- Пациентам с РМП эпителия простатической части уретры рекомендовано выполнение ТУР простаты с последующими внутривезикулярными инстилляциями БЦЖ [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано выполнение радикальной цистэктомии при БЦЖ-рефрактерных опухолях [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- Не рекомендовано (абсолютно противопоказано) проведение внутривезикулярной инстилляции БЦЖ: в течение первых 2 недель после ТУР; пациентам с макроскопической гематурией; после травматичной катетеризации; пациентам с наличием симптомов инфекции мочевых путей (ИМП) [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: наличие лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики. Системные осложнения могут развиваться после системной абсорбции лекарственного препарата. Таким образом, следует учитывать противопоказания к внутривезикулярной инстилляции.

- Рекомендовано принимать во внимание, что внутривезикулярная БЦЖ-терапия оказывает большее количество побочных эффектов по сравнению с внутривезикулярной химиотерапией.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: однако опасные побочные эффекты встречаются менее чем у 5% пациентов и в большинстве случаев могут быть эффективно излечены. Показано, что

поддерживающая схема лечения не ассоциирована с повышенным риском побочных эффектов в сравнении с индукционным курсом терапии.

- Рекомендовано при описании побочных эффектов после внутрипузырной инстилляции БЦЖ необходимо отражать их тип и степень [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *рекомендации для конкретных ситуаций представлены международной группой по изучению РМП (IBSG) и испанской группой учёных (табл. 6) [15].*

- БЦЖ рекомендуется использовать с осторожностью (относительные противопоказания) у иммунокомпрометированных пациентов (иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *некоторые небольшие исследования показали аналогичную эффективность и отсутствие увеличения количества осложнений по сравнению с неиммунокомпрометированными пациентами.*

- В связи с тем, что БЦЖ-терапия не меняет естественного течения опухолей с низким риском развития рецидива, рекомендовано рассматривать её как излишнее лечение для этой категории пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Пациентам с наличием опухолей с высоким риском развития рецидива, которым не выполняется радикальная цистэктомия, рекомендовано назначение курса БЦЖ-терапии в течение 1–3 лет с использованием полной дозы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *у пациентов с высоким риском развития рецидивов дополнительный положительный эффект от второго и третьего года терапии должен быть соизмерим с дополнительными расходами и неудобствами.*

- У пациентов со средним риском рекомендовано проведение БЦЖ-терапии в течение 1 года с использованием полной дозы, т.к. эта схема более эффективна для предупреждения рецидивирования, чем химиотерапия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *отмечено, что у БЦЖ-терапии больше побочных эффектов, чем у химиотерапии. По этой причине оба вида лечения (БЦЖ-терапия и внутрипузырная химиотерапия) остаются возможными методами терапии. При окончательном выборе терапии следует учитывать риск рецидивирования и прогрессирования для каждого*

пациента в отдельности так же, как и эффективность и побочные эффекты каждого метода лечения.

- В случае выявления БЦЖ-рефрактерной опухоли не рекомендовано дальнейшее консервативное лечение с применением БЦЖ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: категории, при которых лечение с использованием внутрипузырной БЦЖ-терапии неэффективно, включают случаи:

- если неинвазивная папиллярная опухоль с высокой степенью малигнизации определяется в течение 3 мес. после лечения;
- если РМП (без сопутствующей папиллярной опухоли) определяется в течение 3 или 6 мес. после лечения;
- если опухоль с высокой степенью малигнизации появляется во время БЦЖ-терапии;
- высокая степень рецидивирования после БЦЖ. Рецидив опухоли с высокой степенью озлокачествления/G3 после завершения поддерживающего курса БЦЖ, несмотря на первоначальный ответ [15];
- тяжёлые побочные эффекты, которые препятствуют проведению дальнейших инстилляций БЦЖ до завершения индукции.

3.3 Химиотерапия

К химиотерапии чувствителен переходно-клеточный РМП.

3.3.1 Внутрипузырная химиотерапия

- При лечении пациентов с мышечно-неинвазивным РМП, но с высокой вероятностью развития рецидива в первые 3 мес наблюдения рекомендуется рассматривать назначение адъювантной терапии [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: применяют внутрипузырные инстилляциии с такими препаратами, как доксорубицин**, эпирубицин**, гемцитабин, митомицин**. Применение внутрипузырной химиотерапии приводит к снижению рецидивов, увеличению продолжительности безрецидивного течения, однако не сказывается на частоте прогрессирования процесса и выживаемости.

- Рекомендовано принимать во внимание, что непосредственные послеоперационные инстилляциии более эффективны в предупреждении рецидивов, чем какие-либо

другие инстилляции, следующие за непосредственной послеоперационной инстилляцией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- С целью максимального повышения эффективности ранней послеоперационной инстилляцией рекомендовано разработать гибкие условия, позволяющие осуществить инстилляцию как можно раньше, в послеоперационной палате или даже в операционной.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Раннюю послеоперационную инстилляцию химиопрепаратов рекомендуется отменять в случаях явной или предполагаемой, интра- или экстраперитонеальной перфорации, которая появляется в большинстве случаев после обширной ТУР, а так же в ситуациях, сопровождающихся кровотечением, когда требуется орошение МП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *в данном случае среднему медицинскому персоналу необходимо давать четкие инструкции по контролю над свободным оттоком жидкости по мочевому катетеру после окончания инстилляций.*

Необходимость в проведении дальнейшей адьювантной интравезикальной терапии зависит от прогноза рецидива заболевания.

- У пациентов с опухолями Та с низким риском развития рецидива немедленная однократная химиотерапия рекомендована в качестве полной (завершённой) адьювантной терапии [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: *данной категории пациентов не требуется лечения до последующего рецидива. Однако для других пациентов однократная немедленная инстилляцией является недостаточной из-за высокой вероятности развития рецидива и/или прогрессирования. Метаанализ данных 3703 пациентов, включённых в 11 рандомизированных исследований, показал значительное снижение (на 44%) вероятности развития рецидивов в течение 1 года при использовании химиотерапии по сравнению с ТУР. Это соответствует абсолютной разнице (на 13–14%) в количестве пациентов с рецидивами.*

- Рекомендуемая продолжительность индивидуальной инстилляцией 1–2 ч [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется при проведении внутрипузырной химиотерапии использовать лекарственные препараты при оптимальной рН и поддерживать концентрацию препарата в течение инстилляцией при снижении потребления жидкости [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- У пациентов с опухолями TaT1 со средним риском развития рецидивов немедленная однократная химиотерапия рекомендовано продолжить введением вакцины БЦЖ в течение 1 года с использованием полной дозы БЦЖ или дальнейшими инстилляциями химиопрепаратов в течение 1 года (максимальная продолжительность) [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2А)

- Рекомендуется принимать во внимание, что БЦЖ-терапия обладает преимуществом в эффективности по сравнению с внутрипузырной химиотерапией.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

- В раннем послеоперационном периоде пациентам с высоким риском развития рецидива также рекомендовано проведение внутрипузырной инстилляции химиопрепарата.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: *мета-анализ данных 1476 пациентов показал, что одна немедленная послеоперационная инстилляция химиопрепаратов после ТУР достоверно снижает развитие рецидивов на 11,7% по сравнению с проведением только ТУР. У большинства пациентов (>80%), вошедших в метаанализ, была единичная опухоль. Аналогичные данные представлены в двух более поздних исследованиях с подгрупповым анализом, согласно которому ранняя послеоперационная инстилляция является наиболее эффективной при опухолях с наиболее низкой тенденцией к рецидивированию, т.е. при единичной первичной или небольших опухолях. Митомицин**, эпирубицин**, доксорубицин** оказывают положительный эффект при отсутствии сравнений эффективности между препаратами.*

- Не рекомендована продолжительность внутрипузырной химиотерапии более 1 года [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *остается спорным вопрос о продолжительности и частоте инстилляций химиопрепаратов. Из систематического обзора литературных данных по изучению РМП, где сравнивались различные режимы внутрипузырных инстилляций химиопрепаратов, можно сделать вывод, что идеальная продолжительность и интенсивность режимов остаются неопределёнными из-за противоречивых данных. Имеющиеся данные не подтверждают эффективность проведения лечения продолжительностью более 1 года.*

Схемы проведения дальнейшей внутрипузырной химиотерапии:

- Митомицин^{**}: 40 мг, первая инстилляция в день выполнения ТУР, далее 1 раз в неделю интравезикально 6–10 доз. Экспозиция — 1–2 ч. Частота рецидива после лечения — 10–41%.
- Доксорубин^{**}: 30–50 мг ежедневно, №10 либо 20–50 мг 2 — 3 раза в неделю. Частота рецидива — 25–56%.
- Эпирубин^{**}: 30–80 мг ежедневно, №3, 4 дня перерыв, ещё 3 инстилляции. Экспозиция — 1–2 ч. Частота рецидива после адъювантной ХТ составляет 25–56%.
- Гемцитабин: 1000–3000 мг 1–2 раза в неделю, № 6. Экспозиция — 1–2 ч. Частота полного ответа — 22–56% (II стадия исследования).

3.3.2 Неoadъювантная химиотерапия

- Рекомендуется проведения неoadъювантной ХТ с включением схем на основе цисплатина больным с T2-T4a/cN0/cM0 стадией при наличии сохраненной функции почек (клиренс креатинина >60 мл/мин) и общего удовлетворительного состояния (ECOG <2).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Комментарии: терапию проводят перед хирургическим или лучевым лечением. Главное преимущество неoadъювантной химиотерапии — возможность оценить её воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения [44].

Цели неoadъювантной химиотерапии:

- уменьшение объёма опухоли;
 - воздействие на субклинические микрометастазы;
 - повышение резектабельности опухоли;
 - повышение выживаемости.
- Рекомендованные схемы неoadъювантной химиотерапии MVAC, CMV и GC [45, 46, 47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: при использовании цисплатин-содержащих схем, по разным данным, эффект достигнут у 40–70% больных. По результатам рандомизированных исследований было проведено 3 мета-анализа, которые продемонстрировали статистически значимое увеличение общей выживаемости на 5% у пациентов, получавших неoadъювантную ХТ. [49, 50, 51, 52].

- Не рекомендовано проведение химиотерапии в качестве монотерапии первой линии у больных с инвазивным РМП [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

3.3.3 Адьювантная химиотерапия

- Не рекомендовано рутинное применение адьювантной ХТ после хирургического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - IIb).

Комментарии: В настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности проведения адьювантной ХТ у больных с высоким риском развития рецидива заболевания после радикальной (R0) цистэктомии (при опухолях pT3-4 и/или метастатическом поражении регионарных л/у (N+) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов). Некоторые авторы считают, что адьювантная химиотерапия позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в данной группе больных в среднем на 20–30 %. Однако, вопрос о целесообразности адьювантного лечения, оптимальном режиме химиотерапии и о сроках ее проведения остается предметом клинических исследований. В настоящее время адьювантная химиотерапия с включением цисплатина может быть рекомендована пациентам с pT3-4 и/или N+, не получавшим неоадьювантной ХТ

- Рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии пациентам со стадией pT3–4N0–1M0, соматически сохранных, способных перенести не менее четырех курсов химиотерапии после радикальной операции и получения результатов гистологического исследования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: проводились рандомизированные исследования с применением различных схем адьювантной химиотерапии, в большинстве из них были получены данные о продлении безрецидивного периода по сравнению с контрольной группой (только радикальная цистэктомия). Разницы в 3- и 5-летней выживаемости по сравнению с контрольной группой не получено [53, 54, 55, 56, 57]. В настоящее время эффективность адьювантной химиотерапии остаётся предметом исследований.

- Рекомендованы режимы MVAC, CMV, цисплатин/гемцитабин. [45, 46, 47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

3.3.4 Химиотерапия при метастатическом РМП

- Рекомендовано применение цисплатин-содержащей комбинации препаратов в качестве терапии первой линии (при отсутствии противопоказаний) [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

Комментарии: Стандартными химиотерапевтическими комбинациями при метастатическом раке мочевого пузыря являются схемы MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, карбоплатин) и GC (гемцитабин, цисплатин), которые способствуют увеличению медианы общей выживаемости больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно [27]. Тем не менее, комбинация гемцитабин+цисплатин обладает меньшей токсичностью и лучшей переносимостью. При отсутствии противопоказаний к назначению цисплатина (клиренс креатинина <60 мл/мин, сердечно-сосудистая патология, статус ECOG>2), данный препарат не следует заменять на карбоплатин в химиотерапевтических комбинациях.

Высокодозный режим MVAC с поддержкой ГКСФ менее токсичен, а 2-летняя выживаемость несколько выше, чем при использовании стандартной схемы MVAC. Тем не менее, значимые отличия в медиане общей выживаемости между этими режимами отсутствуют. Распространенность опухолевого процесса влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только регионарных или отдаленных лимфоузлов 5-летняя общая выживаемость достигает 20 %, тогда как при наличии висцеральных метастазов – не превышает 6 % [46, 66, 54, 51].

- Рекомендовано применение карбоплатин-содержащей комбинации препаратов в качестве терапии первой линии только у пациентов, не подходящих для лечения цисплатином [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1В)

Комментарии: Проведение ХТ с включением цисплатина противопоказано более чем 50% больных, либо по причине тяжелого общего состояния (ECOG >2) и/или недостаточной функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), либо из-за наличия у них сопутствующей патологии, препятствующей проведению гипергидратации [28]. В рандомизированном исследовании II–III фазы, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-CAVI) и карбоплатин/гемцитабин (Carbo/Gem) у больных, имеющих противопоказания к назначению цисплатина, оба режима продемонстрировали сопоставимую противоопухолевую активность. При этом частота токсических осложнений 3-4 степени была существенно выше в группе пациентов получавших M-CAVI – 13% и 23%, соответственно.

- Рекомендовано назначение иммуноонкологических препаратов – атезолизумаб и пембролизумаб при невозможности проведения первой линии ХТ с включением цисплатина.
- Рекомендовано назначение препаратов атезолизумаб, пембролизумаб и ниволумаб при прогрессировании заболевания после первой линии ХТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2А)

- Рекомендовано назначение винфлунина при неэффективности химиотерапии цисплатин-содержащей комбинацией препаратов и невозможности применения иммуноонкологических препаратов [15]. Альтернативой может служить участие в клинических исследованиях.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)

Комментарии: Винфлунин на сегодняшний день является единственным препаратом, который продемонстрировал свое преимущество над плацебо в рандомизированном исследовании 3 фазы, увеличив медиану безрегрессивной и общей выживаемости с 1,5 до 3-х мес. и с 4 до 7 мес. соответственно в общей популяции больных. К неблагоприятным прогностическим факторам, при проведении второй линии химиотерапии относят: общее состояние по шкале ECOG >1, уровень гемоглобина <10 г/дл, наличие метастазов в печени. При наличии всех 3-х неблагоприятных факторов прогноза медиана продолжительности жизни не превышает 2-х мес. Другим дополнительным факторам, имеющим прогностическое значение при проведении второй линии химиотерапии, является эффективность первой линии терапии и время до прогрессирования болезни более 12 мес. после 1-ой линии. Соответственно, повторное назначение химиотерапии через 12 мес. после ранее достигнутого эффекта на предыдущей линии может быть оправданной тактикой лечения больных с благоприятными прогностическими характеристиками.

Схемы химиотерапии при инвазивном РМП:

- *MVAC (метотрексат** 30 мг/м² в 1, 15, 22-й день, винбластин 3 мг/м² во 2, 15, 22-й день, доксорубицин 30 мг/м² во 2-й день, цисплатин** 70 мг/м² во 2-й день). Наиболее распространённая схема, описанная von der Maase [48]. Средняя продолжительность жизни составляет 12–13 мес. Положительный эффект наблюдался у 65–72% больных.*
- *CMV (цисплатин** 100 мг/м² во 2-й день, метотрексат** 30 мг/м² в 1, 8-й и винбластин** 3 мг/м² в 1, 8-й день).*
- *CISCA (цисплатин** 70 мг/м², доксорубицин 40 мг/м² и циклофосфамид** 400 мг/м² в 1-й день).*
- *Гемцитабин (1250 мг/м² в 1, 8 и 15-й день) + цисплатин** (75 мг/м² в 1-й день). Средняя продолжительность жизни составляет 12–14 мес. Положительный эффект отмечен у 41–57% больных [67, 68, 48].*
- *Винфлунин - внутривенно медленно в течение 20 минут, по 320 мг/м² каждые 3 недели.*

Иммуноонкологические препараты

- *Атезолизумаб – 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, препарат необходимо вводить в течение 60 минут.*
- *Пембролизумаб – 200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.*

- *Ниволумаб – 3 мг/кг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели.*

3.4 Лучевая терапия

Воздействию лучевой терапии подлежат переходно-клеточные и плоскоклеточные опухоли.

- Не рекомендовано проведение лучевой терапии при поверхностном РМП.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Лучевую терапию по радикальной программе применяют при тотальном поражении стенок мочевого пузыря. При МНИРМП дистанционная ЛТ применяют с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна ТУР; при высоком риске прогрессии. Описаны положительные результаты применения ЛТ у больных с неудачами БЦЖ-терапии. В целом ЛТ при МНИРМП применяют редко, рандомизированных сравнительных исследований с другими методами лечения нет.*

3.4.1 Самостоятельная лучевая терапия

- Самостоятельная лучевая терапия рекомендована больным с инвазивным переходно-клеточным РМП, которым по местной распространённости процесса, соматическому состоянию или вследствие отказа не выполнялась радикальная цистэктомия.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *лучевой терапии могут быть подвергнуты больные с нормальной функцией мочевого пузыря, достаточной ёмкостью мочевого пузыря и при отсутствии инфекции мочевыводящих путей.*

- Пациентам с небольшими (менее 5 см) солитарными образованиями рекомендовано проведение брахитерапии.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *однако в большинстве случаев проводят дистанционную лучевую терапию.*

- Не рекомендовано давать подведённую суммарную очаговую дозу при лучевой терапии менее 60 Гр, в связи с её малой эффективностью.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Лучевая терапия по радикальной программе проводится в режиме фракционирования с РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 60-66 Гр непрерывным курсом. При*

этом, как правило, вначале в объем облучения включается весь таз (мочевой пузырь и зоны регионального метастазирования) до СОД 44–46 Гр, затем мочевой пузырь и паравезикальная клетчатка 14–16 Гр (до СОД 60 Гр), затем локально опухоль мочевого пузыря 6 Гр (до СОД 66 Гр). При T2N0M0 в совокупности с G1-2 возможно проведение радиотерапии без включения в объем облучения на I этапе регионарных лимфатических узлов. При наличии протонного комплекса целесообразно использовать энергию протонного пучка 70–250 МэВ.

По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 24–46%. При стадии T2 5-летняя выживаемость составляет 25,3–59,0%, при стадии T3 — 9–38%, при стадии T4 — 0–16%. Ответ на проведённое лечение наблюдается у 35–70% больных. Частота развития местных рецидивов составляет около 50%. Осложнения возникают у 15% больных, наиболее распространёнными были цистит, гематурия, дизурические явления, проктит, диарея. Более чем у 2/3 мужчин развивается эректильная дисфункция.

3.4.2 Предоперационная лучевая терапия

- Суммарная очаговая доза предоперационной лучевой терапии рекомендована в пределах 20 – 45 Гр для снижения степени инвазии опухоли и предотвращения развития местного рецидива после хирургического вмешательства.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в ряде проведённых исследований отмечают снижение числа местных рецидивов после проведённой предоперационной терапии, однако в других исследованиях не отмечено её влияния на выживаемость и частоту местного рецидивирования [65].

3.4.3 Послеоперационная лучевая терапия

- Выполнение послеоперационной лучевой терапии показано при наличии местнораспространённой опухоли (pT3–4) и «положительного хирургического края».

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Дистанционная радиотерапия проводится на область ложа удаленной опухоли, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50 Гр, затем локально на остаточную опухоль РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10–16 Гр (СОД за оба этапа составит 60–66 Гр). При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, на первом этапе лучевой терапии в объем облучения включаются регионарные лимфатические узлы мочевого пузыря, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50 Гр, затем локально, определяемые по данным КТ метастатические лимфатические узлы РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 16 Гр (СОД за оба этапа составит 66 Гр). В связи с изменением топографо-анатомических соотношений после удаления мочевого пузыря отмечают увеличение постлучевых осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Эффективность послеоперационной лучевой терапии не доказана.

3.5 Иная терапия

3.5.1 Фотодинамическая терапия

- Фотодинамическая терапия рекомендована как вариант второй линии противоопухолевой терапии поверхностного РМП.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *после внутривенного введения фотосенсибилизатора с помощью лазера проводят обработку слизистой оболочки МП. В ряде работ сообщается об уменьшении количества рецидивов после фотодинамической терапии, в настоящее время идёт отработка схем и накопление материала. Дозы препаратов, сроки и режимы лечения зависят от распространённости опухоли по слизистой оболочке МП, характера фотосенсибилизатора и доз лазерного излучения.*

4. Реабилитация

Не предусмотрена.

5. Профилактика

Профилактика заболевания отсутствует.

- Рекомендуется придерживаться следующих алгоритмов динамического наблюдения.

При органосохраняющем лечении мышечно-инвазивного РМП:

-
- цистоскопическое исследование с цитологическим анализом мочи, УЗИ малого таза, брюшной полости, биохимический и общий анализы крови в первые 2 года 1 раз в 3 мес, в 3–4-й год 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год;
- рентгенографическое исследование грудной клетки 1 раз в 6 мес;
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1 раз в 1–2 года.

При радикальной цистэктомии:

-
- УЗИ малого таза, брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализы крови 1 раз в 3 мес в течение 1-го года, в следующие 3 года 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год;
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1–2 раза в год;
- сканирование костей скелета, КТ грудной клетки выполняют при подозрении на наличие отдалённых метастазов для динамического наблюдения у больных генерализованным РМП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности доказательств – 2А)

- Рекомендовано наблюдение за мышечно-неинвазивными опухолями (TaT1) на основании регулярного проведения цистоскопий [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1А)

- Рекомендовано проведение цистоскопии через 3 мес пациентам с опухолями Та с низким риском развития рецидива. Если результат отрицательный, последующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 мес, а затем ежегодно в течение 5 лет [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано проведение цистоскопии и ЦИ мочи через 3 мес пациентам с опухолями высокого риска рецидивирования. Если результат отрицательный, последующую цистоскопию и ЦИ необходимо повторять каждые 3 мес в течение 2 лет и затем каждые 6 мес до 5 лет, а затем — 1 раз в год [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендована адаптация в соответствии с персональными и субъективными факторами промежутков между последующими наблюдениями с использованием цистоскопии и цитологического исследования мочи у пациентов с опухолями ТаТ1 со средним риском развития рецидива [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендовано ежегодное (регулярное) обследование верхних мочевыводящих путей (КТ-ВВУ или ВВУ) при опухолях с высоким риском развития рецидива [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется выполнять эндоскопию и биопсию МП под анестезией, если при проведении цистоскопии врачом получены подозрительные результаты или если есть положительные результаты цитологического исследования мочи [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

- Рекомендовано проведение мультифокальной биопсии или биопсии с использованием ФДИ (если оборудование позволяет) и исследование экстравезикальных локализаций (КТ-урография, биопсия простатической части уретры) в процессе наблюдения за пациентами с положительными результатами цитологического исследования и без видимой опухоли МП [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование мочевыводящих путей (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнена уретроцистоскопия (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/Нет
6.	Выполнена биопсия опухоли с последующим морфологическим исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
7.	Выполнено цитологическое исследование мочи при невозможности проведения биопсии (при установлении диагноза)	Да/Нет
8.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
9.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препаратов удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
10.	Выполнена химиотерапия и/или иммунотерапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или иммунотерапии и/или лучевой терапии)	Да/Нет
11.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
12.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не более чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или иммунотерапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
13.	Начат первый курс химиотерапии не позднее 30 дней от момента выявления метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
14.	Выполнено неoadъювантная химиотерапия при стадии T3 - T4a с использованием гемцитабина и цисплатина (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Campbells Urology / Eds. Patrick C. Walsh et al. — 8th ed. — Philadelphia, 2002. - Vol. 1-4.
2. Herr H.W. Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management? // Urology. — 1996. — Vol. 47. — P. 324.
3. Skinner D.G., Daniels J.R., Russell C.A. et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial // J. Urol. — 1991. — Vol. 145. — P. 459.
4. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия, спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций // Российский биотерапевтический журнал. — 2003. — № 4. — Т. 2. — С. 45–56.
5. Moore M.J., Winkvist E.W., Murray N. et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 2876.
6. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 666.
7. Studer U., Bacchi M., Biederman C. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer. Results of a prospective randomized trial // J. Urol. — 1994. — Vol. 152. — P. 81.
8. Light J.K., Engelmann U.H. Le bag: total replacement of the bladder using an ileocolonic pouch // J. Urol. — 1986. — Vol. 135. — P. 27–31.
9. Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 477.
10. Boffetta P., Silverman D.T. A metaanalysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure // Epidemiology. — 2001. — Vol. 12. — P. 125.
11. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Новые серологические и уринологические опухолевые маркёры в уточняющей диагностике и мониторинге онкологических больных // Материалы VII Российской онкологической конференции. — М., 2003.
12. Prescott S., Jackson A.M., Hawkyard S.J. et al. Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette — Guerin: local immune mechanisms // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — Suppl. 3. — P. 91.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Bladder Cancer in Adults: Recommendation Statement. June 2004. Agency for Healthcare Research and Quality. — Rockville, MD, 2004.
14. Cortesi E. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: A prospective randomized clinical trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 14. — P. 237.
15. http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf
16. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость, смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2007. — 252 с.
17. Guidelines // European Association of Urology. — 2007.
18. Bono A.V., Benvenuti C., Reali L. et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group // Prog. Clin. Biol. Res. — 1989. — Vol. 303. — P. 533.
19. Pollack A., Zagars G.Z. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder // Semin. Urol. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 86.

20. Jenkins B.J., Caulfield M.J., Fowler C.G. et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer // *Br.J. Urol.* — 1988. — Vol. 62. — P. 343.
21. Mameghan H., Fisher R., Mameghan J. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 247.
22. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // *Практическая онкология.* — 2003. — Т. 4. — № 4. — С. 200–201.
23. Datta S.N., Allen G.M., Evans R. et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria: A report of over 1,000 cases // *Ann.R. Coll. Surg. Eng.* — 2002. — Vol. 84. — P. 203.
24. Mohr D.N. et al. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study // *JAMA.* — 1986. — Vol. 256. — P. 224.
25. Перепечай В.А. Обоснование ортотопической сигмопластики для восстановления мочевого пузыря: Дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2000.
26. Лекции цикла «Онкоурология» / И.Н. Денисов, А.Д. Каприн. — М., 2008.
27. Урология: иллюстрированное руководство. От симптомов к диагнозу и лечению / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева, Н.А. Григорьева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
28. Camey M., Botto H. The ileal neobladder: development and long-term experience, Carney I and II // *Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.)* — 1992. — Vol. 142. — P. 98–100.
29. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М., 2001.
30. Cole P., Hoover R., Friedell G.H. Occupation and cancer of the lower urinary tract // *Cancer.* — 1972. — Vol. 29. — P. 1250.
31. Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and metaanalysis // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1927.
32. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer // *N.Eng. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 859.
33. Stockle M., Meyenburg W., Wellek S. et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 302.
34. Freiha F., Reese J., Torti F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. — P. 495.
35. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer. In: *The Cochrane Library 2, 2004.* — Chichester, UK: John Wiley.
36. Pfister C., Chautard D., Devonec M. et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 921.
37. Теплов А.А. Хирургическое и комплексное лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря. Состояние проблемы. Выбор лечебной тактики // *Материалы международного научного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы».* — М., 1999. — С. 382–383.
38. Jung I., Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression // *Cancer. Control.* — 2000. — Vol. 7. — P. 325.
39. Bohle A., Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette — Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 964.

40. De Neve W., Lybeert M.L., Goor C. et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: The influence of overall treatment time // *Radiother. Oncol.* — 1995. — Vol. 36. — P. 183.
41. Kaufman D., Raghavan D., Carducci M. et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1921.
42. Logsetty S. Screening for bladder cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. — Ottawa: Health Canada, 1994. — P. 826–836.
43. Теплов А.А. Хирургическое и комплексное лечение больных раком мочевого пузыря: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 222 с.
44. Sella A., Dexeus F.H., Chong C. et al. Radiation therapy associated invasive bladder tumors // *Urology.* — 1989. — Vol. 33. — P. 185.
45. Хинман Ф. Оперативная урология. — М., 2003. — 1192 с.
46. Khadra M.H., Pickard R.S., Charlton M. et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 524.
47. Lerner S.P., Skinner D.G. Radical cystectomy for bladder cancer // *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 442–463.
48. Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1995. — Vol. 87. — P. 524.
49. Cole C.J., Pollack A., Zagars G.K. et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32. — P. 331.
50. Elmajian D.A., Stein J.P., Esrig D. et al. The Kock ileal neobladder: updated experience in 295 male patients // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 156 (3). — P. 920–925.
51. Gospodarowicz M.K., Quilty P.M., Scalliet P. et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer // *Int.J. Urol.* — 1995. — Vol. 2. — Suppl. 2 — P. 41.
52. Tekes A., Kamel I., Imam K. et al. Dynamic MRI of Bladder Cancer: Evaluation of Staging Accuracy // *AJR.* — 2005. — Vol. 184. — P. 121–127.
53. Bajorin D.F. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 17S.
54. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H. et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 1106.
55. Schatte E., Grunenfelder J., Fradet Y., Miles B.J. Epidemiology of bladder cancer. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology /*
56. N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, D.S. Coffey (eds.). — Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia. — 2000. — P. 283.
57. Splinter T.A., Scher H.I., Denis L. et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer- Genitourinary Group // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 147. — P. 606.
58. Stadler W. Molecular events in the initiation and progression of bladder cancer // *Int.J. Oncol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 549.
59. Cookson M.S., Chang S.S., Wells N., Parekh D.J. Complications of Radical Cystectomy for Nonmuscle Invasive Disease: Comparison with Muscle Invasive Disease // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 101.

60. Donat M.D., Herr H.W. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: diagnosis, staging, management, and prognosis. In: Urologic Oncology /
61. J.E. Osterling, J.P. Richie (eds.). — Philadelphia: WB Saunders Harcourt Brace & Co, 1997. — P. 215.
62. Hall R.R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladdercancer // Proc.Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 178.
63. Logothetis C.J., Dexeus F., Sella A. et al. A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors // J. Clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8. — P. 1050.
64. Nakamura I. Postoperative care of neobladder using a detubularized intestinal segment Hinyokika Kyo. — 1995, Nov. — Vol. 41. — №11. — P. 441–511.
65. Brennan P., Bogillot O., Cordier S. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int.J. Cancer. — 2000. — Vol. 86. — P. 289.
66. Piper J.M., Tonascia J., Matanoski G.M. Heavy phenacetin use and bladdercancer in women aged 20 to 49 years // N.Eng. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 292.
67. Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. Cancer Statistics. // CA Cancer. J. Clin. — 2002. — Vol. 52. — P. 23.
68. Matsui U., Topoll B., Miller K., Hautmann R.E. Metabolic long-term follow- up of the ileal neobladder // Eur. Urol. — 1993. — Vol. 24 (2). — P. 197–200.
69. www.pathology.jhu.edu/bladder

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Берников А.Н.**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.
2. **Волкова М.И.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
3. **Корякин О.Б.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;
4. **Матвеев В.Б.**, профессор, д.м.н., заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. **Носов Д.А.**, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии Центральной клинической больницы Управления Делами Президента РФ;
6. **Рапопорт Л.М.**, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, заместитель директора по лечебной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.
7. **Фигурин К.М.**, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
8. **Хмелевский Е.В.**, профессор, д.м.н., заведующий отделом лучевой терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» Минздрава России.

9. **Цариченко Д.Г.**, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека по новым высоким медицинским технологиям Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Конфликт интересов

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: специалисты, имеющие высшее медицинское образование по следующим специальностям:

1. Урология
2. Онкология
3. Хирургия
4. Терапия
5. Общая врачебная практика (семейная медицина)

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица П.1 – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1А	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1В	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2А	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2В	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или "случай-контроль" исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

Таблица П.2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень	Основания
А	Уровень доказательства 1
В	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
С	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
Д	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней

доказательства 2 или 3

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Клинические рекомендации европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»».

Приложение В. Информация для пациентов

Пациента информируют о клинической картине, знакомят с различными методами лечения и их потенциальными результатами. Выбор метода лечения следует выполнять в результате такого собеседования после того, как пациент имел возможность задать все интересующие его вопросы.

Необходимо убедить пациента не стыдиться болезни и ознакомиться с научно-популярной литературой.

Следует информировать пациента о симптоматике, различных осложнениях прогрессии заболевания.

Приложение Г.

Первичная и уточняющая диагностика рака мочевого пузыря



Рис. 1 Первичная диагностика рака мочевого пузыря



Рис. 2 Уточняющая диагностика рака мочевого пузыря

Приложение Г2**Оценки риска развития прогрессии и рецидивирования****Таблица П.3 – Оценка риска развития прогрессии и рецидивирования**

Фактор	Рецидив	Прогрессия
Число опухолей		
Единичная	0	0
2–7	3	3
>8	6	3
Диаметр опухоли		
<3 см	0	0
>3 см	3	3
Частота рецидива		
Первичная опухоль	0	0
Меньше одного рецидива в год	2	2
Больше одного рецидива в год	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
Наличие cis		
Нет	0	0
Да	1	6
Степень дифференцировки (ВОЗ, 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общий счёт	0–17	0–23

Таблица П.4 - Риск рецидива в зависимости от прогностических признаков

Риск рецидива	Возможность рецидива в течение года (95% CI)	Возможность рецидива в течение 5 лет (95% CI)
0	15% (10–19%)	31% (24–37%)
1–4	24% (21–26%)	46% (42–49%)
5–9	38% (35–41%)	62% (58–65%)
10–17	61% (55–67%)	78% (73–85%)

Таблица П.5 – Риск прогрессии в зависимости от прогностических признаков

Риск прогрессии	Возможность прогрессии в течение года (95% CI)	Возможность прогрессии в течение 5 лет (95% CI)
------------------------	---	--

0	0,2% (0–0,7%)	0,8% (0–1,7%)
2–6	1% (0,4–1,6%)	6% (5–8%)
7–13	5% (4–7%)	17% (14–20%)
14–23	17% (10–24%)	45% (35–55%)

Приложение Г3

Таблица П.6 – Порядок действий при возникновении побочных эффектов, связанных с внутрипузырной БЦЖ-терапией.

Порядок действий при возникновении местных побочных эффектов (модифицированные ИВСГ)	
Симптомы цистита	Ненаркотические анальгетики, или НПВС
	Если симптомы улучшаются в течение нескольких дней: продолжать инстилляции
	Если симптомы сохраняются или ухудшаются: отложить инстилляции сделать посев мочи, начать эмпирическую антибиотикотерапию
	Если симптомы сохраняются даже при лечении антибиотиками: положительный посев мочи: лечение антибиотиками в соответствии с чувствительностью
	отрицательный посев мочи: фторхинолоны и инстилляции с противовоспалительной и обезболивающей целью
	1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней (при необходимости повторить курс лечения)
	Если симптомы сохраняются: противотуберкулёзные препараты и кортикостероиды
Если нет ответа на лечение и/или сморщенный МП: радикальная цистэктомия	
Гематурия	Сделать посев мочи для исключения геморрагического цистита, если присутствуют другие симптомы
	Если гематурия сохраняется, выполнить цистоскопию для определения наличия опухоли МП
Симптоматический грануломатозный простатит	Редко присутствуют симптомы: сделать посев мочи
	Фторхинолоны
	Если хинолоны неэффективны: изониазид (300 мг в день) и рифампицин (600 мг в день) в течение 3 мес
	Прекращение внутрипузырной терапии

Эпидидимоорхит	Сделать посев мочи и назначить хинолоны
	Прекращение внутрипузырной терапии
	Орхиэктомия, если сформировался абсцесс или нет ответа на проводимую терапию
Действия при возникновении системных побочных эффектов	
Общие недомогание, лихорадка	Обычно проходит в течение 48 ч с приёмом или без жаропонижающих препаратов
Артралгии и/или артрит	Редкое осложнение и обусловлено аутоиммунной реакцией
	Артралгия: лечение с применением НПВС
	Артрит: НПВС и если нет/частичный ответ перейти на кортикостероиды, высокие дозы хинолонов или противотуберкулёзные препараты
Сохраняется лихорадка на высоких цифрах (>38,5 °С, продолжительностью >48 ч)	Прекращение БЦЖ-инстилляций на длительное время
	Немедленная оценка: посев мочи, анализы крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки
	Немедленное лечение двумя и более противомикробными препаратами, в то время как проводится диагностика
	Консультация у инфекциониста
БЦЖ-сепсис	Профилактика: выполнение первоначальной БЦЖ по меньшей мере через 2 нед после ТУР (если нет проявлений и симптомов гематурии)
	Прекращение БЦЖ-терапии
	При тяжёлой инфекции: высокие дозы хинолонов или изониазида, рифампицина и этамбутола 1,2 г/сут ежедневно в течение 6 мес; раннее применение высоких доз кортикостероидов при сохранении симптомов Рассмотреть эмпирические неспецифические антибиотики с учётом того, чтобы в спектр действия входили грамотрицательные бактерии и/или энтерококки
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные препараты
	Применять высокие дозы хинолонов или изониазида и рифампицина для купирования присутствующих симптомов
	Приостановить терапию до исчезновения реакции