

Клинические рекомендации

Рак мочевого пузыря

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C67, D09.0, D41.4

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202_

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийский союз общественных объединений «Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	10
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	13
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	19
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	19
2.1 Жалобы и анамнез	20
2.2 Физикальное обследование	21
2.3 Лабораторные диагностические исследования	21
2.4 Инструментальные диагностические исследования	22
2.5 Иные диагностические исследования	25
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	31
3.1 Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря Tis-T1N0M0	32
3.1.1 Трансуретральная резекция	32
3.1.2 Тактика ведения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после трансуретральной резекции	34
3.1.2.1. Однократная немедленная внутрипузырная инстилляция химиопрепарата	34
3.1.2.2 Адьювантная внутрипузырная терапия	35
3.1.3 Радикальная цистэктомия	41
3.1.4 Тактика ведения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и любыми признаками неэффективности БЦЖ-терапии кроме опухолевой прогрессии	41
3.2 Лечение операбельного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря T2-T4aN0-1M0	43
3.2.1 РЦЭ с периперационной терапией	45

3.2.1.1	Периоперационная терапия	45
3.2.1.2	Неoadъювантная терапия	46
3.2.1.3	Адъювантная терапия	48
3.2.1.4	Радикальная цистэктомия	49
3.2.1.5	Тактика ведения пациентов с МИРМП и прогрессированием после РЦЭ с или без периоперационной терапии.....	55
3.2.2	Лучевая терапия.....	56
3.2.2.3	Тактика ведения пациентов с прогрессированием после лучевой терапии.....	61
3.3	Лечение неоперабельного местно-распространенного рака мочевого пузыря (T4bN0-3M0 и/или Ta-4bN2-N3M0) и диссеминированного рака мочевого пузыря.....	61
3.3.1	Локальное лечение	62
3.3.2	Режимы системной противоопухолевой лекарственной терапии, применяемые при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП	64
3.3.3	Последовательность системной противоопухолевой лекарственной терапии при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП	66
3.3.3.1	Первая линия лекарственной терапии	66
3.3.3.2	Вторая и последующие линии лекарственной терапии	72
3.3.4	Оценка эффективности системной противоопухолевой лекарственной терапии при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП	77
3.4	Обезболивание	78
3.5	Сопроводительная терапия у пациентов с РМП.....	78
4.	Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	83
4.1.	Общие вопросы.....	84
4.2.	Этап предреабидитации	85
4.3.	Первый этап реабилитации (реабилитация после хирургического лечения)	86
4.4.	Второй, третий этап реабилитации	88
4.4.1.	Реабилитация на фоне системной противоопухолевой терапии	88
4.4.2.	Реабилитация в процессе лучевой терапии.....	89
4.4.3	Реабилитация после завершения терапии	89
5.	Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	91
5.1	Профилактика заболевания	91
5.2	Диспансерное наблюдение	91

5.2.1 Наблюдение после радикального лечения пациентов с РМП.....	92
5.2.1.1 Наблюдение после лечения пациентов с НМИРМП.....	92
5.2.1.2 Наблюдение за пациентами, излеченными от МИРМП T2-T4aN0-N1M0	92
5.3 Наблюдение в процессе лечения пациентов с распространенным раком мочевого пузыря.....	93
6. Организация оказания медицинской помощи	94
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	100
7.1. Факторы прогноза у пациентов с РМП	100
7.2 Молекулярная неинвазивная диагностика с определением белковых и цитогенетических онкомаркеров в моче	100
Критерии оценки качества медицинской помощи	103
Список литературы.....	104
Приложение А. Состав рабочей группы, методология и справочные материалы, использованные при разработке и пересмотре клинических рекомендаций	150
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	150
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	154
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	157
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	161
Приложение Б1. Алгоритмы лечения пациентов с раком мочевого пузыря	161
Приложение В. Информация для пациента	166
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	167
Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG	167
Приложение Г3. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение	169
Критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию iRECIST	170
Приложение Г4. Шкалы для определения показаний к методам реабилитации пациентов с РМП	171

Список сокращений

- БПВ** – беспрогрессивная выживаемость
- БРВ** – безрецидивная выживаемость
- БСВ** – бессобытийная выживаемость
- БЦЖ** – бацилла Кальметта–Герена
- в/в** – внутривенно
- ВБМ** – выживаемость без метастазов
- ВБП** – выживаемость без прогрессирования
- ВМП** – верхние мочевыводящие пути
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ИМП** – инфекция мочевых путей
- Гр** - Грей
- ДИ** – доверительный интервал
- ДЛТ** – дистанционная лучевая терапия
- ЗНО** – злокачественное новообразование
- ИТ** – иммунотерапия
- ИХТ** – иммуно-химиотерапия
- КИ** – клиническое исследование
- КТ** – компьютерная томография
- ЛТ** – лучевая терапия
- ЛУ** – лимфатический узел
- ЛФК** – лечебная физическая культура
- МИРМП** – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
- МКА** – моноклональные антитела (код АТХ-классификации: L01XC)
- МКБ-10** – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МП** – мочевой пузырь
- мпМРТ** – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- НМИРМП** – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
- НОС** – наследственный онкологический синдром
- НЯ** – нежелательное явление
- ОВ** – общая выживаемость

ОР - отношение рисков

ПО – полный ответ

ПСА – простат-специфический антиген

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ЦИ – цитологическое исследование

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (группа колониестимулирующих факторов согласно анатомио-терапевтическо-химической классификации)

РМП – рак мочевого пузыря

РОД – разовая очаговая доза

РЦЭ – радикальная цистэктомия

СВ – специфическая выживаемость

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОД – суммарная очаговая доза

США – Соединенные Штаты Америки

ТУР – трансуретральная резекция мочевого пузыря

УД – уровень доказательности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФД – флюоресцентная диагностика

ХТ – химиотерапия

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

ТМТ – тримодальная терапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЛТ – химио-лучевая терапия

ЦИ – цитологическое исследование

ЦЭ – цистэктомия

ЧОО – частота объективного ответа

ШРМ - шкала реабилитационной маршрутизации

ЭД – эректильная дисфункция

AUC – area under curve – площадь под фармакологической кривой; расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле Calvert (1989): доза карбоплатина = $AUC \times (\text{клиренс креатинина} + 25)$

BTA – bladder tumor antigen (антиген рака мочевого пузыря)

CDK-EP – коллаборация по эпидемиологии хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CIS – карцинома in situ

CPS - комбинированная шкала оценки экспрессии PD-L1 (combined positive score)

ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern cooperative Oncology Group)

FGFR – рецептор фактора роста фибробластов

HG – высокая степень злокачественности (high grade)

IC - шкала оценки экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (immune competent)

IGRT – лучевая терапия под контролем визуализации (Image Guide Radiation Therapy)

IMRT - лучевая терапия с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy)

iRECIST – Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (критерии ответа солидных опухолей на иммунотерапию)

LG – низкая степень злокачественности (low grade)

MMR – система репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair deficiency)

NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New-York Cardiology Association)

PD-1 – белок программируемой смерти лимфоцитов

PD-L1 – лиганд 1 белка программируемой смерти лимфоцитов

PUNLMP – papillary urothelial neoplasm of low malignant (папиллярная неоплазия уротелия с низким злокачественным потенциалом)

RECIST – response evaluation criteria in solid tumours (критерии ответа солидных опухолей на терапию)

RTOG – Группа лучевой терапии в онкологии (Radiation Therapy Oncology Group)

UBC – urinary bladder cancer (рак мочевого пузыря)

VMAT - лучевая терапия с модуляцией интенсивности в ротационном варианте (Volume Modulated Arc Therapy)

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label, офф-лейбл)

Термины и определения

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

БЦЖ-терапия – иммунотерапия неактивными бактериями туберкулеза, которую проводят в послеоперационном периоде с целью снизить возможность развития рецидива рака мочевого пузыря с использованием вакцины для иммунотерапии рака мочевого пузыря**.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

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

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

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

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

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

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

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

Уретроцистоскопия – 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.

Уровни достоверности доказательств – отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Согласно эпидемиологическим принципам, достоверность доказательств определяется по трем основным критериям: качественной, количественной характеристикам и согласованности доказательств.

Уровни убедительности рекомендаций – в отличие от уровней достоверности доказательств, отражают не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет в конкретной ситуации больше пользы, чем негативных последствий.

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

Состав рабочей группы, методология и справочные материалы, использованные при разработке и пересмотре клинических рекомендаций, отражены в Приложении АЗ.1.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак мочевого пузыря (РМП) – тяжелое, в ряде случаев инвалидизирующее заболевание, для которого не разработаны системы активного выявления, требующее тщательной дифференциальной диагностики, характеризующееся склонностью к рецидивированию и прогрессированию.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Курение

Курение табака является наиболее значимым фактором риска для РМП. Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выводятся почками. Вероятность развития РМП у курящих мужчин выше на 50–60 %, а у женщин на 20–30 % по сравнению с некурящими [1, 2]. Имеется прямая связь между риском развития заболевания, количеством выкуриваемых сигарет, длительностью курения, видом табачной продукции [3]. Результаты метаанализа 216 клинических наблюдений продемонстрировали достоверную взаимосвязь для тех, кто курил ранее, и тех, кто продолжает курить [4]. Продолжительность воздержания после прекращения курения пропорционально сокращает риск развития заболевания. В случае немедленного отказа риск возникновения РМП в течение первых 4-х лет снижался на 40 % и на 60 % – в течение 25 лет [3].

Профессиональные и бытовые 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, пластмасс и т.д. [6, 7, 8]. 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 [8]. 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 [5]. В работе Steinmaus С. и соавт. показано, что риск развития заболевания при потреблении хлорированной воды у мужчин возрастает в 1,8 раза, а у женщин – в 1,6 [9]. Нет убедительных данных о достоверном влиянии различных продуктов питания [10, 11, 12, 13].

Лекарственные вещества

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные вещества:

- анальгетики, содержащие фенацетин, – проведено несколько исследований, результаты которых доказали увеличение в 2,0–6,5 раза риска развития РМП при их постоянном применении. В настоящее время данный анальгетик и препараты, содержащие его, изъяты из обращения на территории РФ и многих других стран [5];
- циклофосфамид** – алкалоидное средство, применяющееся для лечения злокачественных опухолей. Результаты проведенных международных исследований продемонстрировали увеличение риска развития РМП более чем в 4,5 раза при его применении [5, 6, 7, 8, 9];

Радияция

Радияция увеличивает риск развития РМП у пациентов, перенесших облучение области таза по поводу рака цервикального канала, яичников, предстательной железы, в 1,5–4 раза и пропорционально величине дозы облучения. Наибольший риск развития заболевания выявлен у пациентов, перенесших облучение 5–10 лет назад. Для них характерно развитие высокодифференцированного инвазивного рака [15, 16]. Отмечено, что использование современных подходов облучения с модуляцией интенсивности пучка может улучшить эти показатели, однако требуются отдаленные результаты [17].

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 [5].

Хронический цистит

Риск развития РМП повышается у пациентов с хроническим циститом, с камнями мочевого пузыря, явлениями уростаза. Для пациентов с длительно стоящими в мочевом пузыре катетерами характерно повышение риска развития аденокарциномы мочевого пузыря [18].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РМП – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочевыводящих путей, по распространенности занимает 6-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 9-е место для обоих полов [18]. В 2025 году в мире зарегистрировано 656 тыс. новых случаев РМП, при этом смертность составила 234 тыс. человек [19].

В зависимости от географического положения, факторов риска, методов выявления и диагностики, а также доступности лечения уровень заболеваемости РМП в разных странах отличается в десятки раз. Так, в Западной Европе и США заболеваемость выше, чем в Восточной Европе и в странах Азии. В Европейском Союзе стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости составляет 20 для мужчин и 4,6 для женщин. Во всем мире стандартизованный по возрасту заболеваемости (на 100 тыс. населения) составляет 9,5 для мужчин и 2,4 для женщин [20].

В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 8-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2024 году составил 12,15 для мужчин и 2,15 для женщин. Прирост заболеваемости для обоих полов за последние 10 лет составил 9,5%. [21]. Стандартизованный показатель смертности в 2023 году для мужчин и женщин составил 4,02 и 0,6 соответственно. По возрастному составу преобладают пациенты возрастной группы 65-69 лет, в России они составляют 78 %. Средний возраст заболевших в России мужчин – 67,5 лет, женщин – 70,3 [22].

РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 3:1), что связано с бóльшим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания [23]. Имеются расовые различия в заболеваемости РМП. Так, в США среди чернокожих мужчин и

американских индейцев она соответственно в 2 и 8 раз меньше, а в азиатских поселениях – на 60 % ниже, чем среди белых американцев [19].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (далее – МКБ-10) [24]), рак мочевого пузыря имеет код:

D09.0 – карцинома *in situ* мочевого пузыря. Применяется для карциномы *in situ* («плоской») и неинвазивного папиллярного уротелиального рака (pTa)

C67.0 Треугольника мочевого пузыря

C67.1 Купола мочевого пузыря

C67.2 Боковой стенки мочевого пузыря

C67.3 Передней стенки мочевого пузыря

C67.4 Задней стенки мочевого пузыря

C67.5 Шейки мочевого пузыря

C67.6 Мочеточникового отверстия

C67.7 Первичного мочевого протока (урахуса)

C67.8 Поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C67.9 Мочевого пузыря неуточненной части

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) [25]

Классификация опухолей мочевыводящих путей МКБ-О (ВОЗ, 2022)

Неинвазивные уротелиальные опухоли

8120/0	Уротелиальная папиллома
8121/0	Инвертированная уротелиальная папиллома
8130/1	Папиллярная уротелиальная опухоль низкого потенциала злокачественности
8130/1	Инвертированная папиллярная уротелиальная опухоль низкого потенциала злокачественности
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности с инвертированным типом роста
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности

8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности с инвертированным типом роста
8120/2	Уротелиальная карцинома in situ
<i>Инвазивные уротелиальные опухоли</i>	
8120/3	Инвазивная уротелиальная карцинома
8120/3	Типичная уротелиальная карцинома
8120/3	Уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой
8120/3	Уротелиальная карцинома с железистой дифференцировкой
8120/3	Уротелиальная карцинома с трофобластической дифференцировкой
8120/3	Гнездная уротелиальная карцинома
8120/3	Крупно-гнездная уротелиальная карцинома
8120/3	Тубулярная и микрокистозная уротелиальная карцинома
8131/3	Микропапиллярная уротелиальная карцинома
8082/3	Лимфоэпителиомаподобная уротелиальная карцинома
8122/3	Плазмоцитоидная уротелиальная карцинома
8031/3	Гигантоклеточная уротелиальная карцинома
8120/3	Уротелиальная карцинома богатая липидами
8120/3	Обогащенная гликогеном уротелиальная карцинома
8120/3	Саркоматоидная уротелиальная карцинома
8020/3	Плохо дифференцированная уротелиальная карцинома
Плоскоклеточные опухоли мочевыводящих путей	
8052/0	Плоскоклеточная папиллома
<i>Плоскоклеточная карцинома мочевыводящих путей</i>	
8051/3	Веррукозная карцинома
8070/3	Чистая плоскоклеточная карцинома мочевыводящих путей
Железистые опухоли	
Аденомы	
8261/0	Виллезная аденома
8211/0	Тубулярная аденома
8263/0	Тубуло-виллезная аденома

Аденокарциномы

8140/3	Аденокарцинома неспецифическая
8144/3	Аденокарцинома кишечного типа
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8323/3	Смешанная аденокарцинома
8490/3	Перстневидноклеточная аденокарцинома
8140/2	Аденокарцинома <i>in situ</i>

Опухоли урахуса и дивертикула

8010/3	Карцинома урахуса
8120/3	Инвазивная уротелиальная карцинома

Опухоли уретры

Опухоли желез уретры

8140/3	Карцинома из желез Литтре
8140/3	Карцинома из желез Скина
8140/3	Карцинома из Купферовых желез

Опухоли Мюллера типа

8310/3	Светлоклеточная карцинома
8380/3	Эндометриоидная карцинома

Классификация TNM (9-е издание)

Классификация TNM 2009 года, утвержденная Международным союзом по борьбе с раком (UICC), обновлена в 2025 г. (9-е издание) [26].

Т – первичная опухоль

Добавление (m) должно быть сделано к соответствующей категории Т для указания множественности поражения. Мультифокальность уротелиальных карцином – частое явление, обусловленное теорией опухолевого поля. Добавление (is) может быть сделано к категории Т для указания одновременного присутствия карциномы *in situ*. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования, патологоанатомическое – на основании заключения патологоанатома после операции. Клинические («с») и патологоанатомические («р») категории стадирования совпадают. При стадировании рецидивов добавляют префикс «г».

- сTx – первичная опухоль не может быть оценена
- сT0 – нет данных о первичной опухоли
- сTa – неинвазивная папиллярная карцинома
- сTis – карцинома *in situ*: «плоская опухоль»

- cT1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
- cT2 – инвазия в собственный мышечный слой стенки (детрузор)
 - cT2a – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина)
 - cT2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (внешняя половина)
- cT3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку
 - cT3a – микроскопически
 - cT3b – макроскопически
- cT4 – опухоль вовлекает любой из этих органов: строма предстательной железы, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
 - cT4a – инвазия стромы предстательной железы/ семенных пузырьков/ матки / влагалища
 - cT4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки

N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)

- cNx – регионарные ЛУ не могут быть оценены
- cN0 – нет метастазов в регионарных ЛУ
- cN1 – метастаз в одном регионарном ЛУ малого таза (подчревный, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)
- cN2 – метастазы в нескольких ЛУ малого таза (подчревный, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)
- cN3 – метастазы в общих подвздошных ЛУ (одном или более)

M – отдаленные метастазы

- M0 – нет отдаленных метастазов
- M1 – отдаленные метастазы
 - M1a – метастазы в лимфатических узлах, не относящихся к регионарным
 - M1b – другие отдаленные метастазы

pTNM – патологоанатомическая классификация Категории pT, pN, pM соответствуют категориям cT, cN, cM.

Стоит с осторожностью относиться к стадированию распространенного РМП, вовлекающего простату: трансмукозальная инвазия из простатической части уретры в строму простаты без трансмуральной инвазии классифицируется как T2 карцинома уретры, а сопутствующий рак мочевого пузыря – как отдельная стадия в соответствии со

стадированием рака мочевого пузыря. Категория T4 соответствует лишь прямой инвазии РМП в строму простаты. Таким образом поражение предстательной железы уротелиальной карциномой, выявленное при ТУР, не должно автоматически классифицироваться как заболевание стадии T4 [27].

Опухоли ложного дивертикула мочевого пузыря не имеют категории pT2 из-за отсутствия собственного мышечного слоя стенки данного вида дивертикула.

Группировка рака мочевого пузыря по стадиям представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
0a	A	0	0
0is	Is	0	0
I	1	0	0
II	2a–2b	0	0
IIIA	3a–4a	0	0
	1-4a	1	0
IIIB	1-4a	2, 3	0
IVA	4b	Любая	0
IVB	Любая	Любая	M1a
	Любая	Любая	M1b

Важнейшим прогностическим фактором является стадия по TNM. К дополнительным относятся степень дифференцировки (градация, G), гистологический тип опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, наличие сопутствующей карциномы in situ, мультифокальность, размер опухоли, статус краев резекции, наличие гидронефроза, экспрессия HER2 и PD-L1, нарушения в гене FGFR3 [26].

Гистологическая градация

Степень злокачественности определяется для папиллярных, инвертированных неинвазивных и инвазивных карцином. Плоские поражения мочевыводящих путей (дисплазия и карцинома in situ) не градируются. Для градации остальных карцином используют системы 1973 г и 2022 г. При этом подходы определения степени злокачественности различаются для неинвазивных папиллярных (pTa) опухолей и для инвазивной уротелиальной карциномы [28]. Целесообразно указывать в патологоанатомическом заключении обе (двухступенчатую и трёхступенчатую) градации.

Трёхступенчатая градация (ВОЗ 1973г):

- G1: высокодифференцированный рак
- G2: умеренно дифференцированный рак
- G3: низкодифференцированный рак

Двухступенчатая градация (2022):

- Low-grade: низкая степень злокачественности (соответствует опухолям G1 и некоторым опухолям G2);
- High-grade: высокая степень злокачественности (соответствует большей части опухолей G2 и опухолям G3).

Неинвазивные папиллярные уротелиальные карциномы (pTa) могут быть как высоко-, так и низкодифференцированными. Для присвоения категории низкодифференцированной (high grade) карциномы достаточно 5% низкодифференцированного компонента от площади поражения. Если high grade компонент в составе карциномы low grade составляет менее 5%, это должно отражаться в заключении формулировкой «опухоль low grade, имеется high grade компонент, занимающий менее 5% площади опухоли». При гетерогенности опухоли целесообразно указывать % низкодифференцированного компонента [29].

Инвазивные уротелиальные карциномы (pT1-4), как правило, относятся к низкодифференцированным, high grade (G2 или G3), по классификации ВОЗ 2022. Уротелиальные карциномы low grade (G1) pT1 встречаются редко. Мышечноинвазивные опухоли ($\geq T2$) всегда относятся к категории high grade [25].

Опухоли с дивергентной дифференцировкой (плоскоклеточной или железистой) относятся к низкодифференцированным, high grade, по правилам классификации ВОЗ 2022 [25].

Специфические подтипы уротелиальной карциномы относятся к низкодифференцированным опухолям.

Плоскоклеточная карцинома градируется 3-х ступенчато, по аналогии с плоскоклеточным раком других локализаций.

Аденокарцинома мочевого пузыря градируется 3-х ступенчато, в зависимости от способности к формированию железистых структур и наличия деструктивной инвазии. Светлоклеточная аденокарцинома (мюллерова типа) не градируются. Для эндометриоидной аденокарциномы применяется как 3-х ступенчатая, так и 2-х ступенчатая градация (по аналогии с опухолью матки).

Оценка патоморфологического регресса после неoadъювантной/периоперационной терапии.

Стандартизированная оценка патоморфологического регресса опухоли после проведенного лечения является важнейшим условием гармонизации межцентровых данных и адекватной оценки эффективности применяемых схем терапии. В связи с непрерывной эволюцией критериев оценки, при исследовании операционного материала после проведенного лечения целесообразно использовать систему ypTMN (ypT0N0 соответствует полному регрессу, pCR; стадия $\leq$ ypT1N0 – частичному, pPR; стадия $\geq$ ypT2 или ypN+ отсутствию регресса) и, по возможности, (в зависимости от объема материала) – систему оценки процента жизнеспособной опухоли, как легко воспроизводимую, гибкую и адаптируемую [500].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Безболевая гематурия является самым распространенным проявлением РМП. Отмечено, что макрогематурия связана с более высокой стадией заболевания по сравнению с микрогематурией при ее первом проявлении [56].

Учащенное и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов, тазовая боль – все это может указывать на инвазивные, распространенные формы РМП. Упорная дизурия характерна для CIS.

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. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

1. Жалобы и анамнез
2. Результаты физикального обследования.
3. Результаты лабораторных исследований.
4. Результаты инструментального обследования.
5. Результаты эндоскопического исследования.

6. Результаты морфологических методов диагностики (патолого-анатомического исследования измененной ткани мочевого пузыря и/или цитологического исследования мочи на опухолевые (атипичные) клетки).

Жалобы пациента, анамнез заболевания, результаты физикального обследования и лабораторных тестов позволяют заподозрить РМП.

Обнаружение опухоли мочевого пузыря методом ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) является показанием для дальнейшего обследования и не является основанием для установки окончательного диагноза.

Визуализация опухоли при цистоскопии позволяет обоснованно предположить диагноз РМП. Во время цистоскопии по показаниям выполняется биопсия стенки мочевого пузыря. Отсутствие визуально определяемой опухоли не исключает наличие плоского очага уротелиальной карциномы (carcinoma in situ) у пациентов с наличием опухолевых клеток в моче или промывных водах, выявленных при цитологическом исследовании.

При наличии технической возможности выполнения биопсии опухоли, подозрительной в отношении РМП, верификация диагноза должна быть осуществлена гистологическим методом. При технической невозможности выполнения биопсии опухоли или риске развития жизнеугрожающих неконтролируемых осложнений биопсии опухоли допустима верификация диагноза цитологическим методом.

Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала не используется для стадирования опухолевого процесса. Патолого-анатомическое исследование материала, полученного при трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря может позволить оценить инвазию опухоли в собственную пластинку слизистой и детрузор. Патолого-анатомическое исследование материала, полученного при радикальной цистэктомии (РЦЭ) – метод оценки категорий pT и pN.

Радиологическое обследование позволяет провести оценку категорий cT, cN и M.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента при подозрении на злокачественное новообразование мочевого пузыря с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и дальнейшего наблюдения [56, 106, 107, 108, 109].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарий:** ранние стадии РМП могут не сопровождаться симптомами. Клинические проявления РМП включают симптомы первичной опухоли (гематурия, дизурия, боль внизу живота, задержка или недержание мочи, пальпируемая опухоль), регионарных метастазов (отеки нижних конечностей) и отдаленных метастазов (в соответствии с их локализацией). Блок оттока мочи из верхних мочевых путей за счет наличия местно-распространенной опухоли, вовлекающей устья мочеточников, может привести к развитию хронической мочевой инфекции, сопровождающейся лихорадкой, болью в пояснице. Общие симптомы распространенных форм РМП проявляются слабостью, кахексией [56, 106, 107, 108, 109].*

Информация для пациента отражена в Приложении В.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить физикальное обследование для оценки общего состояния и определения распространенности опухолевого процесса [57, 58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарии:** при физикальном обследовании у пациентов с подозрением на РМП должен быть оценен соматический статус (Приложение Г) и локальный статус (при глубокой пальпации живота, области почек с определением симптома поколачивания, осмотре и пальпации периферических лимфатических узлов). У пациентов с ранними формами РМП физикальное обследование не выявляет клинически значимых отклонений. При местно-распространенных формах РМП пальпаторно может быть выявлено увеличение мочевого пузыря в размерах за счет наличия опухоли и/или большого объема остаточной мочи. При массивных регионарных метастазах возможно обнаружение пальпируемых конгломератов подвздошных лимфоузлов, а также наличие отеков нижних конечностей. При блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза может быть положителен симптом поколачивания. При диссеминированном РМП могут пальпироваться опухолево-пораженные периферические лимфоузлы [57, 58, 59].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование мочевого пузыря выполнить общий (клинический) анализ

крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, включающие исследование уровня общего гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, исследование скорости оседания эритроцитов в крови, исследование уровня креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия и общего кальция, определение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, гомостазиограммы с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и вторичной профилактики [110, 111, 112, 113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: отклонение в показателях общего, биохимического анализа крови, а также гомостазиограммы позволяют провести комплекс дополнительных диагностических мероприятий с целью своевременного выявления и коррекции патологических состояний, препятствующих началу специального противоопухолевого лечения, а также снижения риска возможных осложнений [110, 111, 112, 113, 114].

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование мочевого пузыря выполнить общий (клинический) анализ мочи [115].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: микрогематурия является симптомом РМП. В случае лейкоцитурии, бактериурии рекомендовано выполнить бактериологический посев мочи с оценкой чувствительности к антибиотикам с целью таргетного назначения противомикробной терапии [115].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнение УЗИ почек и мочевого пузыря всем пациентам с макрогематурией в качестве метода первичного выявления РМП [387, 389, 396].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: УЗИ позволяет оценить локализацию, размеры и характер роста опухоли, а также выявить сопутствующий гидронефроз [389]. Метод обладает чувствительностью 63 % и специфичностью 99 % при выявлении опухолей, однако его

информативность резко снижается при образованиях менее 5 мм и плоских поражениях (CIS) [396].

- **Рекомендуется** выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) малого таза с использованием системы VI-RADS всем пациентам с подтвержденным или подозреваемым РМП для определения глубины инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря и оценки состояния регионарных лимфоузлов [387, 397, 398].

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

Комментарии: мпМРТ является наиболее точным методом дифференциальной диагностики между немышечно-инвазивным (НМИРМП) и мышечно-инвазивным раком (МИРМП) [398, 404]. Исследование предпочтительно проводить до выполнения ТУР или не менее, чем через 2 недели после неё, чтобы избежать трудностей интерпретации изображений, обусловленных воспалением [398]. Система VI-RADS позволяет стандартизировать оценку инвазии в детрузор с точностью около 90 % [387, 397, 398].

Система VI-RADS основана на комплексной оценке трех последовательностей МРТ для определения вероятности инвазии опухоли в мышечный слой (детрузор) [398]:

1. **T2-взвешенные изображения (T2W):** используются для оценки структурной целостности мышечного слоя, отображающегося в виде гипointенсивной линии. Нарушение целостности, прерывание контура с или без распространения опухолевой ткани на паравезикальную клетчатку указывает на инвазию.

2. **Диффузионно-взвешенные изображения (DWI/ADC):** применяются для оценки клеточности. Для мышечно-инвазивного РМП характерно гиперинтенсивное на DWI и гипointенсивное на картах измеряемого коэффициента диффузии опухолевое поражение с распространением на мышечный слой с или без вовлечения паравезикальной клетчатки.

3. **Динамическое контрастное усиление (DCE):** используются для выявления раннего контрастного усиления мышечной оболочки. Для мышечной инвазии характерно раннее контрастное усиление мышечной оболочки, выходящее за пределы подслизистого слоя и распространяющееся на мышечный слой с или без вовлечения паравезикальной клетчатки.

Шкала VI-RADS:

VI-RADS 1: Инвазия в мышцу крайне маловероятна.

VI-RADS 2: Инвазия маловероятна (непрерывная линия мышцы).

VI-RADS 3: Сомнительные данные (неоднозначность оценки).

VI-RADS 4: Инвазия в мышцу вероятна.

VI-RADS 5: Очевидная инвазия в мышцу и выход за пределы стенки.

Патологически увеличенными считаются регионарные лимфоузлы ≥ 8 мм [400].

- **Рекомендуется** выполнение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием пациентам с РМП для оценки состояния верхних мочевыводящих путей (ВМП) [105, 389, 403] и первичного стадирования опухолевого процесса (оценка категорий N и M) [389, 396, 397, 400].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: экскреторная фаза КТ признана «золотым стандартом» для выявления синхронных опухолей ВМП [400,401]. Синхронный уротелиальный рак верхних путей встречается у 2–4 % пациентов с РМП [389].

КТ является основным методом поиска отдаленных висцеральных метастазов и оценки состояния регионарных лимфоузлов [397,400]. Патологически увеличенными считаются регионарные лимфоузлы ≥ 8 мм и нерегионарные ≥ 10 мм по короткой оси [400]. КТ грудной клетки обладает преимуществом перед рентгенографией в выявлении метастазов в легких [396].

При наличии противопоказаний к йодсодержащим контрастным препаратам (СКФ < 30 мл/мин) выполняется магнитно-резонансная томография с макроциклическими контрастными препаратами.

- Отобранным пациентам с РМП, имеющим симптомы (боль, новообразование, патологический перелом) и/или лабораторные признаки (повышение сывороточной щелочной фосфатазы) костных метастазов в анатомических областях, не входящих в область сканирования КТ, для определения распространённости костного метастазирования **рекомендуется** сцинтиграфия костей скелета (остеосцинтиграфия) [103, 396, 399, 401].

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

Комментарии: учитывая низкую специфичность сцинтиграфии костей скелета преимущественно литический тип костных метастазов при РМП, необходимо уточнять единичные находки при помощи прицельной КТ (компьютерная томография костей, либо ОФЭКТ/КТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография костей, совмещенная с компьютерной томографией), либо при помощи МРТ (магнитно-резонансная томография костей) [396]. Вероятность метастазов в кости значительно выше при глубокой мышечной инвазии (стадия $\geq cT3$) [103, 399, 401].

- Отобранным пациентам с РМП и неврологическими симптомами **рекомендуется** выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием [396, 402].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** Метастазы в головном мозге при РМП встречаются редко (менее 5 % случаев) [402]). Особое внимание следует уделять пациентам с агрессивными гистологическими подтипами, например, мелкоклеточным раком [397].*

- **Рекомендуется** отобранным пациентам с РМП cT2-4aN0-N1M0, являющимся потенциальными кандидатами для радикального лечения, с сомнительными результатами МРТ и КТ выполнение позитронной эмиссионной томографии всего тела, совмещённой с компьютерной томографией костей всего тела (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой (¹⁸F) (V09IX Прочие радиофармацевтические препараты для диагностики новообразований) для уточнения состояния лимфатических узлов и поиска отдаленных метастазов [103, 387, 396, 400].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарии:** ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении метастазов в лимфоузлы (до 79%) по сравнению со стандартной КТ. Метод может изменить тактику лечения, позволяя выявить occultные метастазы перед радикальной операцией [396, 400]. Метод имеет ограниченные возможности в выявлении первичной опухоли из-за большого количества радиоактивной мочи [400].*

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Эндоскопические диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на РМП выполнять цистоскопию с целью выявления, оценки визуально определяемых характеристик опухоли и биопсии пораженной стенки мочевого пузыря в случае обнаружения изменений, не исключающих наличие опухоли [85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98].

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

***Комментарии:** цистоскопия может быть выполнена как самостоятельная процедура или объединена с ТУР мочевого пузыря. Желательно выполнение цистоскопии с*

применением местной анестезии [85]. Предпочтительно использование гибкого цистоскопа [84]. В протоколе цистоскопии отражается состояние слизистой и диаметр уретры, емкость мочевого пузыря, расположение устьев мочеточников и выделение из них мочи с указанием цвета, количество, размеры, локализация и внешний вид опухолей, наличие участков измененной слизистой. Документировать результаты смотровой цистоскопии следует с использованием схемы строения МП [88].

Применение флуоресцентного цистоскопического контроля в синем свете после введения фотосенсибилизирующего препарата [88, 89, 90, 91, 92, 93], дающего возможность лучше визуализировать как мелкие папиллярные опухоли, так и плоские очаги поражения, и узкоспектральной визуализации (*narrow band imaging, NBI*), увеличивающей контрастность между неизменной слизистой и гипervasкулярной опухолевой тканью, позволяют повысить диагностическую эффективность цистоскопии [94, 95, 96, 97, 98], но не влияют на частоту рецидивов и летальность от РМП [98].

При обнаружении участков, подозрительных в отношении опухолевого поражения, может быть выполнена биопсия. При планировании раздельного выполнения смотровой цистоскопии и ТУР мочевого пузыря (см. раздел 3.1.1) биопсия может быть отложена до хирургического вмешательства.

2.5.2 Морфологические методы диагностики

- С целью верификации диагноза, стадирования опухолевого процесса и выявления факторов прогноза, влияющих на выбор тактики лечения и наблюдения, **рекомендуется** проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала всем пациентам с подозрением на РМП, пациентам с первичным и рецидивным РМП [81, 82, 83, 405].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: на патолого-анатомическое исследование направляются все образцы тканей, полученные при биопсии или операции у пациентов с РМП. Препараты, полученные во время разных биопсий и резекционных этапов, направляются в патолого-анатомическое отделение (лабораторию) в отдельно маркированных контейнерах с указанием диагноза, анамнеза (включая предшествующее лечение), результатов радиологического обследования, методов получения тканей для исследования (протокол биопсии и/или операции).

Протокол патолого-анатомического исследования должен содержать обязательную информацию, перечисленную ниже.

- Биопсийный материал: тип рака и его градацию (при возможности оценки в направленном объеме опухолевого материала); гистологический код по МКБ-О.
- Операционные образцы, полученные при ТУР мочевого пузыря: гистологический тип опухоли; процент дивергентной дифференцировки (плоскоклеточной/ железистой/трофобластической и т.п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы при наличии; гистологическую степень злокачественности опухоли (степень дифференцировки) по критериям ВОЗ 1973 года и ISUP/WHO 2022 года; наличие инвазии в субэпителиальную строму; наличие или отсутствие мышечного слоя и инвазию в него опухоли; наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии; наличие или отсутствие карциномы *in situ*; категорию T; гистологический код по МКБ-О.
- Операционные образцы, полученные при РЦЭ: гистологический тип опухоли; наличие дивергентной дифференцировки (плоскоклеточной/ железистой/ трофобластической и т.п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы и их долю от площади опухоли; гистологическую степень злокачественности опухоли (градацию) по критериям ВОЗ 1973 года и ISUP/WHO 2022 года; наличие или отсутствие карциномы *in situ*; глубину инвазии: внутренний или наружный отдел мышечного слоя; паравезикальная клетчатка (по данным микроскопического исследования); наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии; статус краев резекции с детализацией описания при позитивном крае (фокальность, протяженность); количество удаленных и метастатически измененных лимфатических узлов; стадию pTNM; гистологический код по МКБ-О.

Для патологоанатомического исследования материала необходимо использовать классификацию ВОЗ 2022 г. Стоит помнить, что неинвазивная уротелиальная карцинома имеет два важнейших проявления: папиллярная и плоская, при этом термины «неинвазивная» и «*in situ*» не равнозначны. Использовать термин «поверхностный РМП» не рекомендуется.

*Плоские поражения (дисплазия, карцинома *in situ*) не градируются.*

Степень дифференцировки неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы необходимо определять по критериям ВОЗ 1973 года и ISUP/WHO 2022 года (указывать два значения, см раздел 1.5).

Необходимо указывать стадию и степень злокачественности опухолевого процесса при исследовании рецидивов (стадирование с префиксам «r») [81, 82, 83, 405].

- Рекомендуется выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимической оценки экспрессии PD-L1 пациентам с распространенным РМП, которым планируется проведение иммунотерапии ниволумабом** в адъювантном режиме после радикального хирургического лечения, а также пациентам с распространенным УРВМП, которым планируется проведение иммунотерапии ингибиторами PD-L1 в первой линии самостоятельного системного лечения. При планировании адъювантной терапии ниволумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна производиться на опухолевых клетках [302, 303]. При планировании самостоятельной терапии первой линии пембролизумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна производиться на опухолевых и иммунокомпетентных клетках по шкале CPS с использованием клона 22C3 [299], атезолизумабом** – на иммунокомпетентных клетках по шкале IC с использованием клона SP 142 [243].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарии:** ниволумаб** в адъювантном режиме у пациентов с уротелиальным раком, подвергнутых радикальному хирургическому лечению и имеющих высокий риск прогрессирования доказал свою эффективность в РКИ III фазы CheckMate-274. Наибольший клинический выигрыш получали пациенты с мембранным окрашиванием PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 1\%$ [302, 303].*

*Основанием для регистрации ингибиторов PD-L1 для первой линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов с противопоказаниями к цисплатину**, послужили исследования II фазы, в которых применялось PD-L1 тестирование опухолевой ткани. В исследовании пембролизумаба** использовалась комбинированная шкала оценки экспрессии PD-L1 (CPS), учитывающая позитивные клетки опухоли и клетки иммунной системы, инфильтрирующие опухоль [299]; в исследовании атезолизумаба** учитывалось окрашивание только иммунных клеток [243]). Результаты применения данных препаратов при оценке экспрессии по иным шкалам не изучались. В связи с этим, для селекции кандидатов для иммунотерапии пембролизумабом** и атезолизумабом** необходимо тестирование с использованием шкал с доказанной предикторной ценностью.*

- Рекомендуется проводить исследование опухолевой ткани пациентов с местно-распространенным и метастатическим РМП с целью выявления мутаций гена рецептора фактора роста фибробластов тип 3 (FGFR3) для планирования таргетной терапии эрдафитинибом при прогрессировании на

фоне или после терапии ингибиторами PD-(L)1. Перечень тестируемых нарушений в гене *FGFR3* должен включать точковые мутации R248C, S249C, G370C и Y373C, и желательно – транслокации *FGFR3* с образованием химерных генов *FGFR3::TACCv1/3* и *FGFR3::BAIAP2L1*. Химерные онкогены с вовлечением *FGFR3* ассоциированы с не менее выраженным ответом на эрдафитиниб, чем точковые мутации этого гена. Мутации могут быть выявлены различными методами, в том числе полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени [30] или высокопроизводительным секвенированием (NGS – next generation sequencing). Предпочтительным методом исследования опухоли является NGS включающей *FGFR3* генной панели, так как NGS зачастую позволяет проанализировать большее количество кодирующих участков в генах *FGFR1-4* и ряд других генов, а также микросателлитную нестабильность (MSI) для выбора таргетной терапии [386, 387, 388, 389]. Определение предиктивной (клинической) значимости выявленной мутации следует проводить согласно рекомендациям профессиональных медицинских ассоциаций, в частности, AMP/ASCO/CAP [390]).

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

Комментарии: у популяции пациентов с распространенным уротелиальным раком, прогрессирующим после иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1, имеющих перечисленные в рекомендации мутации гена *FGFR3*, в РКИ III фазы THOR (1 когорта) доказано значимое преимущество таргетной терапии эрдафитинибом по сравнению с монокимиотерапией [373]. Диагностический тест для определения указанных выше aberrаций генов *FGFR* при уротелиальном раке, основанный на обратной транскрипции и ПЦР, доказал сопоставимую с данными NGS высокую диагностическую эффективность в клиническом исследовании BLC2001 (частота совпадений – 93,5%) [30].

- **Рекомендуется** проведение цитологического исследования мочи (исследования мочи для выявления клеток опухоли) или промывных вод из полости МП для верификации первичного или рецидивного РМП у пациентов, которым невозможно произвести получение опухолевой ткани при биопсии мочевого пузыря, а также в процессе наблюдения за всеми радикально пролеченными пациентами с немышечно-инвазивным РМП (раздел 5.2.1) и всеми пациентами, получавшими радикальное лучевое лечение мышечно-инвазивного РМП (раздел 5.2.2) [60, 61, 62, 63, 64].

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

Комментарии: наиболее адекватным материалом являются промывные воды, полученные при цистоскопии [60]. Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность при T1 и G3 (84 %), в случае Ta и G1 – низкую (16 %) [61]. Чувствительность при CIS составляет 28–100 % [62]. Положительные результаты цитологического исследования могут указывать на наличие опухоли в любом отделе мочевыводящих путей [63]. Однако, негативные результаты не исключают наличие опухоли [64].

2.5.3 Генетическое консультирование

- **Рекомендуется** проводить диагностику и динамическое наблюдение пациента с наследственным онкологическим синдромом (НОС) или с подозрением на НОС с участием врача-генетика (медико-генетическое консультирование пробанда, а также его родственников – возможных носителей патогенной мутации) [312, 313, 387, 391].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: наследственный РМП встречается в недифференцированной когорте пациентов с частотой около 0,5-1% и относится, в основном, к проявлениям синдрома Линча – НОС, который обусловлен мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR – mismatch repair deficiency): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 или EPCAM [255]. При этом синдроме в порядке убывания по частоте встречаемости описаны колоректальный рак, эндометриоидный рак, рак яичников, рак желудка, уротелиальные карциномы различных отделов мочевыделительной системы, рак предстательной железы и некоторые другие типы опухолей. РМП чаще развивается при мутации в MSH2. На наследственный характер заболевания может указывать молодой возраст пациента, неблагоприятный семейный онкологический анамнез, первично-множественные опухоли, в анамнезе пациента - новообразования в других органах-мишенях синдрома Линча. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в анализе микросателлитной нестабильности, наличие которой (статус MSI) рассматривают как вероятное подтверждение заболевания [312, 387, 391]. Минимальная панель из 5 мононуклеотидных STR-маркеров, зачастую используемая при колоректальном раке, в опухолях других типов обладает недостаточной чувствительностью. В связи с этим статус MSI в уротелиальных карциномах следует определять либо в ходе NGS-тестирования, либо проводить ИГХ-

анализ и выявлять потерю экспрессии одного из ключевых участников системы репарации неспаренных оснований MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 на уровне белка (dMMR – mismatch repair deficiency) [393, 394]. В случае выявления MSI/dMMR наиболее информативным генетическим исследованием является определение герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча с помощью NGS панели генов MMR. В отдельных случаях РМП может развиваться у носителей герминальных мутаций в генах BRCA1/2, MUTYH, RBL и некоторых других. Если молодой пациент не удовлетворяет диагностическим критериям синдрома Линча, то ему может быть выполнено ВПС генома, экзоста или мультигенной онкологической панели [313, 387, 395].

Дифференциальная диагностика РМП проводится со следующими заболеваниями (состояниями): воспалительные заболевания мочевыводящих путей; нефрогенная метаплазия; аномалии развития мочевыделительного тракта; плоскоклеточная метаплазия уротелия; доброкачественные эпителиальные образования мочевого пузыря; туберкулез; сифилис; эндометриоз; хронический цистит; метастазы других злокачественных опухолей.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Выбор метода лечения уротелиального рака, прежде всего, определяется наличием метастазов, глубиной инвазии первичной опухоли, степенью ее дифференцировки и сопутствующей CIS. Важными факторами, влияющими на лечебную тактику, являются локализация и количество опухолевых очагов. При индивидуальном выборе метода лечения больных уротелиальным раком также принимаются во внимание функциональная сохранность пораженного участка мочевыводящих путей, коморбидный фон и ожидаемая продолжительность жизни.

Клинически уротелиальный рак можно разделить на 3 категории, которые принципиально различаются по прогнозу, видам и целями лечения. К первой категории относятся немышечно-инвазивные опухоли, лечение которых направлено на радикальное удаление новообразования, снижение риска рецидива и предотвращение опухолевой прогрессии в мышечно-инвазивный уротелиальный рак.

Вторая группа включает мышечно-инвазивные уротелиальные карциномы. Целью их лечения является радикальное удаление опухоли, снижение риска метастазирования и поддержание качества жизни за счет сохранения пораженного органа. Органосохраняющее лечение возможно только в случаях, когда это не приведет к снижению выживаемости. В зависимости от индивидуального риска диссеминации

мышечно-инвазивного уротелиального рака принимается решение о необходимости назначения системной противоопухолевой терапии.

К третьей группе уротелиальных раков относятся неоперабельные местно-распространенные и диссеминированные формы заболевания. Целью лечения этой категории больных является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни за счет последовательного применения противоопухолевых препаратов различного механизма действия и их комбинаций.

3.1 Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря Tis-T1N0M0

Стандартным подходом к лечению немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) является трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей внутрипузырной терапией, режим которой определяется индивидуально. Альтернатива – ранняя радикальная цистэктомия (РЦЭ). Алгоритм лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (Tis-T1N0M0) представлен на рис.1 приложения Б1.

3.1.1 Трансуретральная резекция

- **Рекомендуется** с лечебно-диагностической целью пациентам с НМИРМП выполнять ТУР мочевого пузыря с опухолью [89, 90, 91, 92, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 122, 123, 124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: ТУР мочевого пузыря включает бимануальную пальпацию мочевого пузыря под наркозом, осмотр уретры и мочевого пузыря, резекцию опухоли en block или фракционно (экзофитная часть опухоли, подлежащая стенка мочевого пузыря и края области резекции). Показана биопсия всех участков измененного уротелия. Биопсия нормальной слизистой (рандомная биопсия) по схеме - треугольник Льетто, купол мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря - требуется:

- при положительных результатах цитологического исследования мочи и отсутствии визуализируемой при цистоскопии опухоли;
- при опухолях HG/G3 в анамнезе;
- при папиллярных опухолях мочевого пузыря [99, 100, 101, 102, 103, 104].

Биопсия простатического уретры у мужчин выполняется из аномальных областей и из преколликулярной области между 5 и 7 часами условного циферблата

- при опухоли шейки мочевого пузыря;
- при CIS;

- при положительных результатах цитологического исследования мочи и отсутствии опухоли, визуализируемой при цистоскопии в мочевом пузыре;
- при изменениях простатического отдела уретры [101, 102].

Контроль качества ТУР мочевого пузыря в режиме узкоспектрального изображения или флуоресцентный контроль с фотосенсибилизирующим средством аминолевулиновой кислотой снижают количество неудаленных опухолей [89, 90, 92]. Во время ТУР мочевого пузыря следует стремиться избегать коагуляции тканей для улучшения условий выполнения патогистологического исследования.

Протокол операции должен отражать локализацию, вид, размер, количество опухоли, этапы процедуры, степень и полноту резекции.

Полученные препараты направляются морфологу в отдельно маркированных контейнерах.

Трансуретральная коагуляция (ТУК)/ лазерная вапоризация небольших папиллярных опухолей может использоваться только у пациентов с опухолями TaG1/LG в анамнезе [122, 123, 124, 125].

Наиболее распространенными осложнениями ТУР МП являются:

- кровотечения (интраоперационные и послеоперационные), иногда требующие открытого хирургического вмешательства;
- перфорация стенки мочевого пузыря (внутрибрюшинная перфорация требует лапаротомии или лапароскопии, дренирования брюшной полости, ушивания дефекта стенки мочевого пузыря) [122, 123, 124, 125].

• **Рекомендуется** через 2-6 недель после первичной ТУР мочевого пузыря выполнять повторную ТУР мочевого пузыря пациентам с НМИРМП в следующих случаях:

- после неполного удаления всех опухолей при первичной ТУР мочевого пузыря;
- при сомнении в полном удалении всех опухолей при первичной ТУР мочевого пузыря;
- при отсутствии мышцы детрузора в препарате, полученном при первичной ТУР мочевого пузыря, за исключением папиллярной уротелиальной карциномы TaLG без CIS;
- при уротелиальной карциноме T1 в препарате, полученном при первичной ТУР мочевого пузыря;
- при уротелиальной карциноме HG (G3) в препарате, полученном при первичной ТУР мочевого пузыря;

- при CIS [117, 118, 119, 120, 121].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарии:** повторная ТУР мочевого пузыря позволяет выявить резидуальные опухоли и мышечно-инвазивные опухоли, расцененные как НМИРМП при первичной ТУР мочевого пузыря. Повторная ТУР позволяет увеличить безрецидивную выживаемость пациентов [117, 118, 119, 120, 121].*

3.1.2 Тактика ведения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после трансуретральной резекции

Для снижения риска рецидива и опухолевой прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря используется адъювантная внутрипузырная терапия. Показания и режимы к внутрипузырной терапии определяются в зависимости от стадии заболевания, градации опухоли и группы риска.

3.1.2.1. Однократная немедленная внутрипузырная инстилляция химиопрепарата

- **Рекомендуется** с целью снижения риска местного рецидива однократное внутрипузырное введение противоопухолевого препарата (доксорубицина** 30–40 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** или #гемцитабина** 2000 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** или митомицина** в дозе 40 мг в 40 мл 0,9% раствора натрия хлорида**); время экспозиции для всех препаратов – 1 час) в течение 24 часов (оптимально — в течение 6 часов) после ТУР мочевого пузыря пациентам с первичными и рецидивными папиллярными опухолями, визуально соответствующие картине уротелиального НМИРМП (Приложение А3.2.1) [210, 211, 212, 213, 214, 215, 216].

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

***Комментарии:** немедленная внутрипузырная ХТ снижает частоту рецидивов в отдельных подгруппах пациентов. Систематический обзор и метаанализ 13 рандомизированных исследований продемонстрировали снижение риска рецидива на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ, 0,58–0,74; $P < 0,001$) и снижение частоты рецидивов за 5 лет с 58,8% до 44,8% при выполнении ТУР с немедленной внутрипузырной ХТ по сравнению с ТУР. Инстилляция не уменьшала частоту рецидивов у пациентов, ранее имевших рецидивы с*

частотой более одного рака в год, или с суммой баллов по шкале рецидивов EORTC ≥ 5 . Немедленная инстилляция химиопрепарата также не увеличивала время до прогрессирования и смерти от рака мочевого пузыря [210].

3.1.2.2 Адьювантная внутрипузырная терапия

- **Рекомендуется** для определения тактики ведения пациентов с НМИРМП после ТУР мочевого пузыря оценивать группу риска (таблица 2) [349].

Таблица 2. Стратификация больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря по группам риска.

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Папиллярная уротелиальная неоплазия низкого злокачественного потенциала Уротелиальная карцинома low-grade • Та и • ≤ 3 см и • Солитарная	Уротелиальная карцинома low-grade • T1 или • >3 см или • Мультифокальная или • Рецидив в течение <1 года	Уротелиальная карцинома high-grade • CIS или • T1 или • >3 см или • Мультифокальная Высочайший риск Резистентность к БЦЖ Вариантная гистология Лимфоваскулярная инвазия Поражение простатической уретры

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** проводить динамическое наблюдение за пациентами с НМИРМП группы низкого риска после ТУР мочевого пузыря. Назначение адьювантной внутрипузырной терапии не требуется [279, 280, 281].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: у пациентов группы низкого риска при наблюдении в течение 5 лет частота местных рецидивов составляет 37%, частота опухолевой прогрессии с развитием мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) - 1,7 %, 10-летняя смертность от прогрессирования - 4,3%. Наблюдение после лечения направлено на раннюю диагностику рецидива [279, 280, 281].

- **Рекомендуется** пациентам с НМИРМП групп промежуточного и высокого риска проведение адьювантной внутрипузырной терапии вакциной для

лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** после ТУР мочевого пузыря (Приложение А3.2.1) [199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 217, 218].

- Первые инстилляций проводятся через 3–4 нед. после ТУР мочевого пузыря.
- 100 мг вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** разводятся в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** и вводятся через уретральный катетер в мочевой пузырь; при неудовлетворительной переносимости доза для однократного введения может быть снижена до 50 мг.
- Экспозиция препарата в мочевом пузыре — 2 часа.
- Всем пациентам проводится индукционный курс лечения, включающий 6 еженедельных инстилляций, с последующим переходом на поддерживающую терапию при отсутствии местного рецидива папиллярной опухоли HG (G3) или персистирующей CIS при первом контроле эффекта.
- Пациентам группы промежуточного риска поддерживающая терапия проводится в режиме: ежемесячно в течение 12 мес. ИЛИ 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах ИЛИ ежемесячно в течение 36 мес.
- Пациентам группы высокого риска рецидива поддерживающая терапия проводится в режиме: 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м месяцах ИЛИ ежемесячно в течение 36 мес.

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

***Комментарии:** у пациентов группы промежуточного риска 5-летняя частота рецидивов и опухолевой прогрессии составляют 65% и 8%, соответственно; 10-летняя летальность от рака мочевого пузыря - 12,8 %. У пациентов группы высокого риска данные показатели достигают 84%, 55% и 36,1 %, соответственно. В нескольких метаанализах продемонстрировано, что БЦЖ-терапия после ТУР мочевого пузыря превосходит только ТУР или ТУР с адъювантной внутрипузырной ХТ в отношении частоты рецидивов опухолей Ta и T1 высокой степени злокачественности [217, 218], а также уменьшает риск опухолевой прогрессии [202, 205].*

- **Не рекомендуется** проведение внутрипузырной терапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** в следующих случаях:
 - Активная форма туберкулеза.
 - Перенесенный туберкулез.

- Положительный тест на латентную туберкулезную инфекцию (внутрикожная проба с туберкулином и/или аллергеном туберкулезным рекомбинантным для диагностики туберкулезной инфекции и/или гамма-интерфероновый тест на туберкулезную инфекцию).
- Врожденный или приобретенный иммунодефицит в результате сопутствующих заболеваний (например, синдром приобретенного иммунодефицита, лейкопения, лимфома), лечения онкологических заболеваний (например, терапии цитостатиками, проведения лучевой терапии) или проведения иммуносупрессивной терапии (например, глюкокортикостероидами).
- Клинически значимые анатомические изменения мочевого пузыря и/или нарушения мочеиспускания, не позволяющие проводить БЦЖ-терапию в запланированном режиме (например, малая емкость мочевого пузыря) и/или не позволяющие полностью эвакуировать препарат из мочевого пузыря (наличие остаточной мочи).
- Облучение мочевого пузыря в анамнезе.
- Беременность и период грудного вскармливания [199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 217, 218].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** частота БЦЖ-инфекций после БЦЖ-терапии составляет 1%. Использование живой ослабленной вакцины у пациентов с туберкулезной инфекцией и/или иммунодефицитом любой этиологии сопряжено с повышением риска развития БЦЖ-инфекции или прогрессирования туберкулезной инфекции. У беременных и кормящих женщин безопасность вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** не изучена [199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 217, 218].*

- **Не рекомендуется** выполнение внутрипузырной инстилляции вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** в следующих случаях [204, 205]:
 - в течение первых 2 недель после ТУР мочевого пузыря;
 - пациентам с макрогематурией;
 - после травматичной катетеризации;
 - пациентам с наличием симптомов инфекции мочевого пузыря;
 - пациентам с выраженной дизурией.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Наличие лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики [204, 205].

- **Не рекомендуется** продолжение внутрипузырной инстилляции вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** при наличии любого из признаков неэффективности данного вида лечения:
- Появление мышечно-инвазивной карциномы.
- БЦЖ-рефрактерность:
 - выявление опухоли T1HG к 3-му месяцу лечения;
 - выявление опухоли TaHG к 3-му месяцу лечения и / или 6-му месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии;
 - выявление CIS (без папиллярной опухоли) к 3-му месяцу лечения и сохранение ее к 6 месяцу после реиндукции или 1 курса поддерживающей терапии. При выявлении CIS на 3-м месяце лечения дополнительное введение БЦЖ может обеспечить полный ответ (ПО) более чем в 50 % случаев;
 - появление опухоли HG в процессе поддерживающей терапии БЦЖ.
- БЦЖ-рецидивирующая опухоль: рецидив опухоли HG после завершения БЦЖ терапии независимо от первоначального ответа.
- Опухоль, не ответившая на БЦЖ: БЦЖ-рефрактерность или рецидив T1–Ta / HG в течение 6 месяцев после завершения лечения БЦЖ или развитие CIS в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии БЦЖ.
- Непереносимость БЦЖ [199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 217, 218].

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

- **Рекомендуется** тщательный мониторинг состояния, диагностический поиск и коррекция нежелательных явлений, потенциально связанных с лечением пациентов с НМИРМП групп промежуточного и высокого риска, получающих адъювантную внутрипузырную терапию вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** после ТУР мочевого пузыря [209].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: алгоритм действий при развитии местных осложнений представлен в таблице 3 [209].

Таблица 3. Алгоритм действий при развитии местных осложнений терапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ**.

Местные осложнения	Алгоритм
Симптомы раздражения мочевого пузыря в течение <48 часов	Симптоматическое лечение
Симптомы раздражения мочевого пузыря ≥48 часов	Прервать БЦЖ Назначить антибиотики группы хинолонов. При отсутствии эффекта в течение 10 суток – консультация фтизиатром, рассмотреть вопрос о назначении противотуберкулезных препаратов. При проведении противотуберкулезной терапии окончательно отменить БЦЖ-терапию.
Сопутствующая бактериальная мочевиная инфекция, сопровождающаяся симптомами	Антибактериальная терапия с учетом результатов бактериологического исследования мочи. Прервать БЦЖ до нормализации анализов мочи и завершения антибиотикотерапии.
Сморщенный мочевой пузырь	Отмена БЦЖ-терапии. Терапия глюкокортикостероидами. При неэффективности – радикальная цистэктомия.
Простатит, эпидидимит, орхит, стриктура уретры, пиелонефрит	Прервать БЦЖ-терапию. Консультация фтизиатром, рассмотреть вопрос о назначении комбинированной противотуберкулезной терапии При проведении противотуберкулезной терапии окончательно отменить БЦЖ-терапию.

Алгоритм действий при развитии системных осложнений представлен в таблице 4 [209].

Таблица 4. Алгоритм действий при развитии системных осложнений терапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ**.

Системные осложнения	Алгоритм
Лихорадка ниже 38.5 °С или ≥38.5 °С в течение <48 часов	Симптоматическое лечение.
Лихорадка ≥38.5 °С или <38.5 °С в течение ≥48 часов	Прервать БЦЖ-терапию. Диагностический поиск источника лихорадки. Консультация фтизиатром при подозрении на связь БЦЖ-терапии и лихорадки. При проведении противотуберкулезной терапии окончательно отменить БЦЖ-терапию.
Кожные высыпания, артралгии или артриты, синдром Рейтера	Прервать БЦЖ-терапию. Антигистаминные препараты и/или нестероидные

	противовоспалительные препараты. При отсутствии эффекта – консультация фтизиатром. При проведении противотуберкулезной терапии окончательно отменить БЦЖ-терапию.
Инфекции на фоне БЦЖ без признаков септического шока	Прервать БЦЖ-терапию. Провести диагностический поиск источника инфекции Консультация фтизиатром при подозрении на связь терапии с нежелательным явлением. При проведении противотуберкулезной терапии окончательно отменить БЦЖ-терапию.
Инфекции на фоне БЦЖ с признаками септического шока	Прервать БЦЖ-терапию. Госпитализация, интенсивная терапия с включением комбинации противотуберкулезных препаратов и диагностический поиск взаимосвязи септического шока и БЦЖ-терапии. Консультация фтизиатром. При проведении противотуберкулезной терапии окончательно отменить БЦЖ-терапию.

• **Рекомендуется** пациентам с НМИРМП групп промежуточного и высокого риска с противопоказаниями или отказом от адъювантной внутрипузырной терапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** после ТУР мочевого пузыря назначение индукционной адъювантной внутрипузырной ХТ одним из препаратов:

- #Гемцитабин** 2000 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** [501,502];
- Доксорубицин** 30–40 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** [216];
- Митомицин 40 мг в 50 мл раствора 0,9% раствора натрия хлорида** [340].

Время экспозиции для всех препаратов – 1 час; проводится 6 еженедельных циклов (Приложение А3.2.1) [212, 213, 214, 215, 216, 217, 240].

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

Комментарии: в нескольких РКИ и метаанализах продемонстрировано, что индукционная внутрипузырная ХТ снижает риск местных рецидивов НМИРМП по сравнению с наблюдением после ТУР мочевого пузыря. Поддерживающая внутрипузырная ХТ не имеет доказанной эффективности и не рекомендована к использованию. Проведение более 2 курсов индукционной ХТ нецелесообразно [211, 212, 213, 214, 215, 216].

При отсутствии противопоказаний или отказа от БЦЖ-терапии предпочтение должно отдаваться БЦЖ-терапии, обеспечивающей клинические преимущества по сравнению с ХТ [202, 204, 217, 218].

3.1.3 Радикальная цистэктомия

Клиническим преимуществом РЦЭ при НМИРМП являются высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, достигающей 80%. Недостатки метода включают операционные осложнения, утрату органа и связанное с этим ухудшение качества жизни [137, 138, 139, 140, 143, 144, 145, 146].

При НМИРМП выделяют раннюю радикальную цистэктомию (РЦЭ), выполняемую сразу после установления диагноза, и отсроченную РЦЭ, которая производится при наличии признаков неэффективности ТУР мочевого пузыря с адъювантной терапией. Систематический обзор литературы, основанный на 9-ти ретроспективных и 1-м проспективном нерандомизированном КИ показал преимущества ранней РЦЭ в отношении снижения частоты категории рN+ и увеличения СВ [341].

- **Рекомендуется** выполнение ранней РЦЭ пациентам с НМИРМП группы высочайшего риска [341].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарии:** при отказе пациента от ранней РЦЭ пациентам группы высочайшего риска показана ТУР мочевого пузыря и адъювантная БЦЖ-терапия в течение 36 мес. [127, 128].*

3.1.4 Тактика ведения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и любыми признаками неэффективности БЦЖ-терапии кроме опухолевой прогрессии

В данном разделе приведены рекомендации по лечению пациентов с любыми признаками неэффективности БЦЖ, кроме развития опухолевой прогрессии (рефрактерность, рецидив, отсутствие ответа и непереносимость БЦЖ-терапии). Лечение пациентов с опухолевой прогрессией в МИРМП и/или диссеминацией опухолевого процесса проводится согласно рекомендациям, приведенным в разделах 3.2 и 3.3.

Методом выбора для лечения НМИРМП у пациентов с признаками неэффективности БЦЖ-терапии является РЦЭ [127, 128, 341]. Альтернатива РЦЭ – продолжение БЦЖ-терапии при БЦЖ-рефрактерной CIS [127, 128], системная иммунотерапия пембролизумабом [320, 344, 345], внутривезикулярная моно- и

полихимиотерапия. В некоторых исследованиях продемонстрирована многообещающая эффективность фотодинамической терапии с фотосенсибилизирующим средством (аминолевулиновая кислота) [271], дистанционной лучевой терапии и тримодальной терапии (ТУР мочевого пузыря с последующей химиолучевой терапией) [346].

- **Рекомендуется** выполнение отсроченной РЦЭ пациентам с НМИРМП с признаками неэффективности адъювантной БЦЖ-терапии после ТУР мочевого пузыря. РЦЭ является методом выбора в лечении данной категории пациентов [127, 341, 342].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: отсрочка выполнения РЦЭ может привести к снижению показателей выживаемости [143, 144, 145, 146, 341, 342].

- **Рекомендуется** пациентам с персистирующей CIS после завершения индукционного курса адъювантной терапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ**, имеющим противопоказания к РЦЭ или отказавшимся от нее, продолжение адъювантной БЦЖ-терапии до 6 месяцев, начиная от старта внутривезикулярных инстилляций [343].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: проведение поддерживающей БЦЖ-терапии позволяет добиться полного ответа у 50% пациентов с CIS, персистирующей к 3-му месяцу адъювантного лечения [343].

- **Рекомендуется** проведение иммунотерапии пембролизумабом** 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель в/в капельно в течение 24 месяцев или до прогрессирования пациентам с неэффективностью БЦЖ при CIS мочевого пузыря с или без папиллярных опухолей мочевого пузыря, имеющим противопоказания или отказавшимся от РЦЭ [320, 336, 344].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** проведение иммунотерапии #пембролизумабом** 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель в/в капельно в течение 24 месяцев или до прогрессирования пациентам с неэффективностью БЦЖ при папиллярных опухолях мочевого пузыря Ta-T1HG без CIS, имеющим противопоказания или отказавшимся от РЦЭ [320, 336, 344].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при медиане наблюдения 36,4 месяца пембролизумаб** при БЦЖ-резистентной CIS с или без папиллярной опухоли обеспечивает частота ПО 39% при медиане его длительности 16,2 месяца [320]. При БЦЖ-рефрактерной уротелиальной папиллярной карциноме Та-T1HG пембролизумаб** обеспечивает медиану выживаемости без уротелиального рака HG 7,7 месяца, без любого уротелиального рака – 6,0 месяцев, без увеличения градации, стадии или смерти – 44,5 месяца, без инвазии – 46,2 месяца, 1-летнюю общую выживаемость (ОВ) - 96,2% [344]. Профиль безопасности иммунотерапии удовлетворительный, частота тяжелых нежелательных явлений – 13-14% [320, 344].

- **Рекомендуется** пациентам с НМИРМП и признаками неэффективности БЦЖ, имеющим противопоказания к РЦЭ и иммунотерапии пембролизумабом или отказавшимся от них, проведение внутривезикулярной полихимиотерапии по схеме:
 - #гемцитабин** 1000 мг в 50 мл физиологического раствора, вводить внутривезикулярно, время экспозиции – 90 мин, опорожнить мочевой пузырь;
 - #доцетаксел** 40 мг в 50 мл физиологического раствора, вводить внутривезикулярно тотчас после эвакуации р-ра гемцитабина, время экспозиции – 90 мин.

Инстилляции выполнять еженедельно, в течение 6 недель, далее - ежемесячно в течение 2 лет [347, 348].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при использовании внутривезикулярной полихимиотерапии #гемцитабином** и #доцетакселом** у пациентов с НМИРМП и признаками неэффективности БЦЖ при медиане наблюдения 9 месяцев рецидив зарегистрирован в 27% случаев, РЦЭ потребовалась в 6,7% наблюдений. Однолетняя выживаемость без уротелиальной карциномы составила 73%, 1-летняя выживаемость без уротелиальной карциномы HG - 79%, 1-летняя выживаемость без опухолевой прогрессии - 95%. Частота нежелательных явлений (НЯ) - 45%, включая НЯ 3-4 степеней тяжести в 8,7% случаев [348].

3.2 Лечение операбельного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря T2-T4aN0-1M0

Стандартный подход к лечению МИРМП T2-T4aN0-1M0 — РЦЭ с периоперационной системной противоопухолевой терапией [358]. В качестве периоперационной терапии доказана эффективность таких подходов, как неоадьювантная иммунохимиотерапия (ИХТ) с адьювантной иммунотерапией [350], неоадьювантная цисплатин-содержащая ХТ [354, 355] с или без адьювантной иммунотерапии (ИТ) [302], адьювантная цисплатин-содержащая ХТ [357].

Периоперационная ИХТ (неоадьювантная терапия в режиме дурвалумаб** + GC (гемцитабин** с цисплатином**) с последующей РЦЭ и адьювантная монотерапия дурвалумабом**) увеличивает ОВ по сравнению с неоадьювантной ХТ в режиме GC у пациентов МИРМП [350].

Неоадьювантная ХТ в режиме ddMVAC (метотрексат**, винбластин**, доксорубицин**, #цисплатин** с уплотненной дозой и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) обеспечивает преимущество ОВ по сравнению с неоадьювантной ХТ в режиме GC, но связана с большей частотой тяжелых НЯ [354]. Режимы, основанные на карбоплатине**, не увеличивают ОВ, но связаны с развитием НЯ [355].

Адьювантная ИТ ниволумабом** обеспечивала преимущество выживаемости по сравнению с наблюдением после РЦЭ у пациентов с высоким риском рецидива, при этом наибольший клинический выигрыш получали пациенты с гиперэкспрессией PD-L1 [302].

Адьювантная полихимиотерапия, основанная на цисплатине**, обеспечивает небольшое увеличение ОВ по сравнению с наблюдением за пациентами, подвергнутыми РЦЭ без неоадьювантной ХТ [357]. Сравнения адьювантной ИТ и ХТ с РКИ не проводилось.

Выбор метода периоперационной терапии определяется распространенностью опухолевого процесса, наличием противопоказаний к цисплатину** и ИТ, а также предпочтениями врача и пациента.

Альтернативой РЦЭ с периоперационной терапией у тщательно отобранных пациентов с солитарными небольшими опухолями подвижной стенки мочевого пузыря T2N0M0 является тримодальная терапия, обеспечивающая сопоставимые онкологические результаты [318].

Альтернативным методом лечения МИРМП у пациентов с множественными, массивными опухолями T2N0M0, а также уротелиальной карциномой T3a-T4aN0-N1M0 является ЛТ с или без радиомодифицирующей ХТ. ЛТ у данной категории пациентов уступает РЦЭ в отношении ОВ [33].

У пациентов с противопоказаниями или отказом от радикального локального лечения используется самостоятельная системная противоопухолевая терапия согласно рекомендациям, приведенным в разделе 3.3.

Алгоритмы лечения пациентов с резектабельным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря T2-4aN0-N1M0 представлены на рис.2 и рис.3 приложения Б1.

3.2.1 РЦЭ с периоперационной терапией

3.2.1.1 Периоперационная терапия

- С целью определения тактики лечения пациентов с МИРМП T2-T4aN0-N1M0, являющихся кандидатами для РЦЭ, **рекомендуется** проведение оценки состояния для выявления противопоказаний к ХТ, основанной на цисплатине**, по следующим критериям:
 - статус ECOG >1;
 - скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м² по формуле CDK-EP;
 - снижение слуха ≥ 2 степени;
 - периферическая нейропатия ≥ 2 степени
 - сердечная недостаточность класса III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [351].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарии:** по мнению консенсуса экспертов по лечению рака мочевого пузыря, противопоказанием к назначению цисплатина** является наличие не менее одного из следующих критериев: соматический статус ECOG > 1; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м²; снижение слуха ≥ 2 степени; периферическая нейропатия ≥ 2 степени или сердечная недостаточность класса III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [351]. Около 50% больных уротелиальным раком имеет противопоказания к назначению ХТ на основе цисплатина** [352]. Наиболее частой причиной ограничений использования цисплатина** у данной категории больных является снижение почечной функции. Основными причинами этому служат нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей и мочевиная инфекция, приводящие к развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). Для оценки соответствия пациента критериям назначения цисплатина** необходимо*

рассчитать СКФ с использованием уравнения оценки СКФ у пациентов с хронической болезнью почек [353].

- **Рекомендуется** проведение периоперационной ИХТ пациентам с МИРМП T2-T4aN0-N1M0, являющимся кандидатами для РЦЭ и имеющим скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 40 мл/мин/1,73 м², в режиме:
 - неoadъювантной терапии цисплатином** (70 мг/м² в/в 1-й день), гемцитабином** (1000 мг/м² в/в 1, 8-й дни), дурвалумабом** (1500 мг в/в 1-й день) каждые 3 недели, 4 курса;
 - с последующим выполнением РЦЭ
 - и продолжением адъювантной терапии дурвалумабом** 1500 мг в/в каждые 4 недели, 8 курсов [350].

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

Комментарии: у пациентов с МИРМП T2-T4aN0-N1M0 и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 40 мл/мин/1,73 м² РЦЭ с периоперационной терапией дурвалумабом** и 4-мя циклами ГС на этапе неoadъювантного лечения по сравнению с РЦЭ и неoadъювантной терапией ГС обеспечивает значимое увеличение бессобытийной выживаемости, БСВ (отношение рисков (ОР) 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,56–0,82; $p < 0,001$) и ОВ (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,59–0,93; $p = 0,01$). Профиль безопасности периоперационной иммунохимиотерапии приемлемый: частота связанных с лечением НЯ 3-4 степени тяжести - 40,6%; связанных с лечением фатальных НЯ - 0,6%. Частота выполнения РЦЭ после неoadъювантной иммунохимиотерапии - 88,0% [350].

3.2.1.2 Неoadъювантная терапия

- С целью увеличения ОВ **рекомендуется** проведение неoadъювантной полихимиотерапии, основанной на цисплатине** пациентам с МИРМП T2-T4aN0-N1M0, являющимся кандидатами для РЦЭ и не имеющим противопоказания к назначению цисплатина**, в одном из следующих режимов [228, 355]:
 - Режим предпочтения - **ddMVAC**
метотрексат** – 30 мг/м² в/в 1-й день;
винбластин** – 3 мг/м² в/в 2-й день;
доксорубицин** – 30 мг/м² в/в 2-й день;
#цисплатин** – 70 мг/м² 2-й день;

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, колониестимулирующие факторы).

Цикл каждые 14 дней, 6 циклов [226, 238, 293, 354].

- Альтернативные режимы

GC

гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни;

цисплатин** – 70 мг/м² в/в 1-й день.

Цикл каждый 21 день, 3-4 цикла [223, 354, 366].

GC с разделенной дозой цисплатина (Split GC)**

гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни;

цисплатин** – 35 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни.

Цикл каждый 21 день [366, 369].

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

Комментарии: неоадъювантная ХТ, основанная на цисплатине**, значительно снижает риск смерти на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,78–0,96; $p=0,006$) и обеспечивает абсолютное увеличение ОВ на 6,5%. Смертность от комбинированной ХТ составляет 1,1%. Монохимиотерапия и ХТ, основанная на карбоплатине**, не улучшает результаты лечения [355]. У пациентов МИРМП cT2N0M0 неоадъювантная ХТ не приводит к значимому увеличению ОВ (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,69–1,01; $p=0,06$) [356]. Высокая частота дискордантности категорий cT и pT не позволяют отказаться от неоадъювантной ХТ у данной категории пациентов, но при сомнениях в выборе тактики лечения эта информация может послужить доводом в пользу отказа от ХТ до РЦЭ у отдельных больных. ddMVAC продемонстрировал преимущество по сравнению с режимом GC в отношении ОВ (66% vs. 57%, ОР 0,71 (95% ДИ: 0,52–0,97)) и времени до смерти от МИРМП (24% vs. 38%, ОР 0,55 (95% ДИ: 0,39–0,78)) при приемлемом ухудшении профиля безопасности ХТ [354]. Ранее применявшиеся режимы неоадъювантной ХТ MCV и MVAC в настоящее время не используются [233, 238, 339].

- Пациентам с МИРМП T2–4aN0–1M0, являющимся кандидатами для РЦЭ, **не рекомендовано** проведение неоадъювантной ЛТ [265, 266, 267, 268, 269, 270].

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

Комментарии: в ограниченном числе исследований и их метаанализе продемонстрировано, что предоперационная ЛТ позволяет уменьшить размеры опухоли

мочевого пузыря, снизить риск местного рецидива, но не оказывает влияние на ОВ [265, 266, 267, 268, 269, 270].

3.2.1.3 Адьювантная терапия

Пациенты с МИРМП pT> T1 и/или pN> N0 имеют высокий риск рецидива и смерти от рака мочевого пузыря после РЦЭ. Для снижения риска прогрессирования заболевания проводится адьювантная терапия. С учетом результатов РКИ адьювантная ИТ предпочтительна у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли $\geq 1\%$, а также при наличии противопоказаний к адьювантной ХТ, включая ранее проведенную неоадьювантную ХТ и противопоказания к цисплатину**. Адьювантная ХТ предпочтительна у пациентов, ранее не получавших неоадьювантную ХТ, с экспрессией PD-L1 в опухоли $<1\%$ [228, 229, 230, 231, 302, 303, 357].

•**Рекомендуется** проведение адьювантной терапии ниволумабом** в дозе 240 мг 1 раз в 2 недели внутривенно в течение 1 года пациентам, подвергнутым РЦЭ, с МИРМП pT2–4 и/или N1-3, при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками $\geq 1\%$, независимо от проведения неоадьювантной ХТ. Адьювантную терапию следует проводить в течение 90 дней после РЦЭ [302, 303, 304].

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

***Комментарии:** по данным рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274 (включившем 709 радикально оперированных больных уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования (T2-4 и/или N+)) адьювантная иммунотерапия ниволумабом** достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость, выживаемость без рецидива за пределами мочевыводящих путей, а также выживаемость без прогрессирования независимо от проведения неоадьювантной химиотерапии. статуса Наибольший выигрыш получали пациенты с экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками $\geq 1\%$. Адьювантная иммунотерапия ассоциирована с благоприятным профилем безопасности и не ухудшает качество жизни пациентов [302].*

•**Рекомендуется** проведение адьювантной полихимиотерапии, основанной на цисплатине**, пациентам, подвергнутым РЦЭ, с МИРМП pT3–4 и/или N1-3, не получавших неоадьювантную ХТ и способных перенести не менее 3 циклов ХТ. Адьювантную ХТ следует проводить в течение 90 дней после РЦЭ с использованием режимов GC, описанных в разделе 3.2.1.1.3. Проводится 3-4 курса ХТ [357].

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

Комментарии: у пациентов, не получавших неоадъювантную ХТ, проведение адъювантной ХТ, основанной на цисплатине, снижает риск смерти на 18% (ОР 0,82; 95%ДИ: 0,70–0,96, $p = 0,02$) с абсолютным приростом 5-летней ОВ на 6%, а также увеличивает БРВ (ОР 0,71; 95%ДИ: 0,60–0,83; $p < 0,001$), снижает риск локорегионарного рецидива (ОР 0,68; 95%ДИ: 0,55–0,85; $p < 0,001$) и метастазов (ОР 0,79; 95%ДИ: 0,65–0,95; $p = 0,01$) по сравнению с наблюдением [357].

- Пациентам с МИРМП pT2–4bN0–3M0R0, подвергнутым РЦЭ, **не рекомендовано** проведение адъювантной ЛТ [270].

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

Комментарии: КИ, однозначно доказывающих преимущество адъювантной ЛТ после РЦЭ, нет.

- Тщательно отобранным пациентам неметастатическим МИРМП pT2–4bN0–3M0R1 с резидуальной опухолью после попытки выполнения РЦЭ **рекомендовано** проведение послеоперационной ЛТ с радиомодифицирующей ХТ [269, 270].

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

Комментарии: в некоторых исследованиях послеоперационная ЛТ увеличивала частоту локорегионарного контроля без улучшения показателя безметастатической, СВ и ОВ у пациентов МИРМП с pT3–4, pN+, R1 [54, 268, 269, 270].

ЛТ проводится в режиме классического фракционирования на область ложа удаленной опухоли в РОД 2 Гр до СД 50 Гр, затем локально на остаточную опухоль в РОД 2 Гр до СД 10–16 Гр (СОД за оба этапа составляет 60–66 Гр). При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на первом этапе в объем облучения включаются регионарные лимфатические узлы таза с РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, затем - определяемые по данным КТ метастатические лимфатические узлы с РОД 2 Гр до СОД 10–16 Гр (СОД за оба этапа составляет 60–66 Гр).

В связи с изменением топографо-анатомических соотношений после удаления МП отмечают увеличение постлучевых осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [54, 268, 269, 270].

3.2.1.4 Радикальная цистэктомия

- С целью излечения от МИРМП **рекомендовано** выполнение РЦЭ:
- пациентам с МИРМП T2–4aN0-1M0, завершившим неoadъювантную терапию и не имеющим прогрессирования в виде продолженного роста первичной опухоли, не позволяющего выполнить радикальное вмешательство, и/или появления метастазов;
- пациентам с МИРМП T2–4aN0-1M0 с противопоказаниями или отказом от неoadъювантной терапии [141, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 359].

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

Комментарии: 5-летняя ОВ пациентов с МИРМП, подвергнутых РЦЭ, достигает 50%, зависит от стадии заболевания и составляет при pT2 – 63-70%; pT3a – 47-53%; pT3b – 31-33%; pT4 – 19-28%; N1-3 – 11-30% [152]. Продемонстрировано преимущество РЦЭ по сравнению с органосохраняющим лечением в отношении 5-летней ОВ (ОР 1,30; 95%ДИ: 1,06–1,59; P = 0,01) [358].

- С целью увеличения ОВ **рекомендовано** выполнение РЦЭ пациентам с МИРМП T2–4aN0-1M0 и противопоказаниями или отказом от неoadъювантной терапии в течение 90 дней после установки диагноза [150, 151, 152].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: увеличение периода ожидания РЦЭ до 3 месяцев и более приводит к значимому снижению ОВ оперированных пациентов [359, 360]. Данных, свидетельствующих о негативном влиянии ожидания РЦЭ в процессе неoadъювантного лечения и после него на ОВ, нет [145].

- Для достижения оптимальных результатов лечения **рекомендовано** выполнение РЦЭ в стандартном объеме, включающем удаление мочевого пузыря единым блоком с простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками и передней стенкой влагалища у женщин. Тазовая лимфодиссекция является обязательным этапом радикальной цистэктомии. Допустимы варианты технического выполнения РЦЭ у отобранных пациентов [143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 358].

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

Комментарии: в данном комментарии отражены допустимые варианты технического выполнения РЦЭ.

1) Хирургический доступ

Лапароскопические и лапароскопические робот-ассистированные РЦЭ технически выполнимы. Периоперационные преимущества, предоставляемые эндоскопическим доступом по сравнению с лапаротомным, включают снижение объема кровопотери, уменьшение показаний к гемотрансфузии, снижение частоты осложнений и сокращение сроков госпитализации [173, 174, 175, 176]. В ретроспективном КИ, сравнивавшем открытую РЦЭ, лапароскопическую РЦЭ и робот-ассистированную РЦЭ (n 607) не выявлено различий ОВ ($p=0,216$ и $p=0,961$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) ($p=0,826$ и $p=0,462$) между группами [361]. Однако доказательная база, свидетельствующая об онкологической безопасности выполнения эндоскопической РЦЭ, особенно, у пациентов с опухолью, выходящей за пределы мочевого пузыря и имеющих метастазы в лимфоузлах, отсутствует.

2) Тазовая лимфаденэктомия

Стандартный объем тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) включает запирательные, внутренние и наружные подвздошные лимфоузлы с обеих сторон. В РКИ LEA AUO AB 25/02 (n 401) проводилось сравнение стандартной ТЛАЭ и расширенной ТЛАЭ до уровня устья нижней брыжеечной артерии. Первичной конечной точкой исследования являлась БРВ, ко вторичным точкам относились ОВ и специфическая выживаемость (СВ). При медиане наблюдения 58 месяцев расширенная ТЛАЭ не продемонстрировала превосходства над стандартной ТЛАЭ по БРВ (5-летняя БРВ: 68% против 60%; ОР 0,80; 95% ДИ: 0,56-1,14; $p=0,2$) и ОВ (5-летняя ОВ: 57% против 51%; ОР 0,84; 95% ДИ: 0,64-1,12; $p=0,2$), однако значимо увеличивала СВ (5-летняя СВ: 76% против 65%; ОР 0,65; 95% ДИ: 0,43-0,96; $p=0,031$), что имеет клиническое значение [362]. Таким образом, формально негативное РКИ не дает однозначного подтверждения необходимости ограничить объем ТЛАЭ во всех случаях. Объем ТЛАЭ остается на усмотрение хирурга, и не может быть меньше стандартного.

3) Сохранение функционально значимых зон

Существуют технические возможности улучшить качество жизни отобранных пациентов путем сохранения функционально-значимых зон на резекционном этапе. Разработаны методики сохранения РЦЭ у мужчин: а) органосохраняющей РЦЭ (сохранение простаты, семенных пузырьков, семявыносящих протоков, сосудисто-нервных пучков); б) капсуло-сохраняющей РЦЭ (сохранение капсулы простаты, семенных пузырьков, семявыносящих протоков, сосудисто-нервных пучков); в) РЦЭ с сохранением семенных пузырьков, семявыносящих протоков, сосудисто-нервных пучков; г) нерво-сберегающая РЦЭ (сохранение сосудисто-нервных пучков). Разработаны методики

сохранных РЦЭ у женщин: а) полная генитосохранная РЦЭ; б) РЦЭ с сохранением влагалища; в) нерво-сберегающая РЦЭ.

По данным метаанализа 19 КИ (1886 мужчин и 305 женщин), сохранение функционально-значимых зон на резекционном этапе улучшает функциональные результаты, включая дневное, ночное удержание мочи и эректильную функцию у мужчин [363].

Сохранение функционально-значимых зон на резекционном этапе не повышает риск местного рецидива и метастазов [363]. Для достижения оптимальных онкологических результатов необходима адекватная селекция больных, не имеющих опухолевого поражения в непосредственной близости от сохраняемых анатомических структур. Четкие критерии селекции пациентов не разработаны, что требует с большой осторожностью подходить к выбору сохранных методик РЦЭ.

4) Удаление уретры

Показания к уретрэктомии окончательно не определены. В настоящее время удаление мочеиспускательного канала считается необходимым при поражении шейки мочевого пузыря у женщин и простатического отдела уретры у мужчин.

С целью обеспечения оптимального баланса безопасности, функциональных результатов и качества жизни **рекомендован** индивидуальный выбор метода деривации мочи после РЦЭ [143, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 292, 358].

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

Комментарии: разработан ряд методов отведения мочи после радикальной цистэктомии, включая уретероутанеостомию, илеальный конduit, отведение мочи в ректосигмоидный отдел толстой кишки, а также формирование удерживающих резервуаров, открывающихся на кожу сухой стомой, и ортотопических артифициальных мочевого пузыря. Для создания резервуаров используются детубуляризованные отделы желудочно—кишечного тракта (желудок, сегмент подвздошной кишки, илеоцекальный отдел кишечника, ободочная кишка). Терминальный отдел подвздошной кишки и ободочная кишка являются оптимальным пластическим материалом, подходящим для отведения мочи.

1) Уретероутанеостомия

Преимущества: низкая травматичность, малая продолжительность, возможность выполнения не зависит от объема резекции тканей.

Недостатки: высокая частота поздних послеоперационных осложнений, связанных с риском стеноза стомы, персистенцией мочевого инфекции, развития тяжелой хронической болезни почек; необходимость использования мочеприемников.

Категория пациентов: пациенты с высоким риском периоперационной смерти (оперированные в расширенном объеме, по экстренным показаниям в связи с кровотечением, с тяжелым коморбидным фоном и т.п.) [179, 180].

2) Гетеротопический конduit с формированием влажной стомы

Преимущества: малая протяженность резецируемого сегмента кишки, малая продолжительность, возможность выполнения не зависит от объема резекции тканей.

Недостатки: высокая частота поздних послеоперационных осложнений, связанных с риском стеноза стомы, анастомозов мочеточников с изолированным сегментом желудочно-кишечного тракта, персистенцией мочевого инфекции; необходимость использования мочеприемников.

Категория пациентов: все пациенты, включая больных старческого возраста, с нарушениями мелкой моторики, без мотивации, с почечной и печеночной дисфункцией [181, 182, 183, 184].

3) Гетеротопический илеоконduit с формированием сухой стомы, требующей аутокатетеризации

Преимущества: малая протяженность резецируемого сегмента кишки, возможность выполнения не зависит от объема резекции тканей.

Недостатки: увеличение продолжительности пластического этапа операции, необходимость самокатетеризации, риск стеноза стомы, анастомозов мочеточников с изолированным сегментом желудочно-кишечного тракта, персистенцией мочевого инфекции; риск дилатации стомы и недержания мочи с необходимостью использования мочеприемников.

Категория пациентов: невозможность ортотопической пластики (опухоль, стриктура уретры), удовлетворительная почечная (СКФ > 35-40 мл/мин/1,73 м²) и печеночная функция, сохранная мелкая моторика верхних конечностей, ментальная функция и мотивация, позволяющие выполнять аутокатетеризацию резервуара [188, 189].

4) Отведение мочи в непрерывный кишечник

Преимущества: контролируемое выделение мочи, возможность выполнения не зависит от объема резекции тканей.

Недостатки: риск стеноза анастомозов мочеточников с сегментом желудочно-кишечного тракта, крайне высокий риск персистенции мочевого инфекции, развития

тяжелой хронической болезни почек, риск недержания содержимого резервуара с необходимостью использования прокладок.

Категория пациентов: невозможность ортотопической пластики (опухоль, стриктура уретры), удовлетворительная почечная (СКФ > 35-40 мл/мин/1,73 м²) и печеночная функция, мотивация [188, 189, 190].

5) Ортотопический резервуар, удерживающий мочу

Преимущества: сохранение самостоятельного мочеиспускания, отсутствие стомы.

Недостатки: увеличение продолжительности пластического этапа операции, риск стеноза анастомозов мочеточников с изолированным сегментом желудочно-кишечного тракта, персистенцией мочевой инфекции; риск недержания мочи с необходимостью использования прокладок.

Категория пациентов: отсутствие опухоли уретры и шейки мочевого пузыря у женщин, удовлетворительная почечная (СКФ > 35-40 мл/мин/1,73 м²) и печеночная функция, мотивация [147, 190, 191, 192, 193, 194].

Метод деривации мочи не влияет на онкологические результаты РЦЭ. Систематический обзор 27 исследований (n 3754), использовавших опросники FACT и SF-36, не выявил разницы качества жизни (p=0,31), различий ментального (p=0,35) и социального здоровья (p=0,81) при формировании удерживающих и недерживающих резервуаров, продемонстрировал лучшее физическое самочувствие при формировании влажных стом (p=0,002), при лучшем эмоциональном фоне и удовлетворенности видом тела при формировании удерживающих резервуаров [364].

- С целью снижения риска смерти и уменьшения продолжительности реконвалесценции **рекомендовано** выполнять РЦЭ в специализированных клинических центрах, тщательно мониторировать состояние пациентов, подвергнутых РЦЭ и проводить своевременную адекватную коррекцию развившихся осложнений [143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 177, 178, 292, 358].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: периоперационная смертность составляет 1,2–3,2% через 30 дней и 2,3–8,0% через 90 дней после радикальной цистэктомии [145, 146, 157, 191]. Ранние осложнения (в течение трех месяцев после операции) регистрируются у 58% пациентов. Наиболее распространенные ранние осложнения - лимфорей (0-3%), кишечная непроходимость (1-5%), желудочно-кишечные кровотечения (1,5-2%); поздние – эректильная дисфункция у мужчин (30-85%), лимфоцеле (0,1-2,6%) и грыжи передней

брюшной стенки (1,5-5,0%) случаев. Частота отсроченных осложнений зависит от метода отведения мочи [146]. Непосредственные результаты хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря лучшие в стационарах, выполняющих не менее 10 радикальных цистэктомий в год [365].

- **Рекомендовано** пациентам с МИРМП T2–4aN0-1M0, завершившим неoadъювантную терапию, не имеющим прогрессирования опухолевого процесса, с появившимися противопоказаниями или отказом от РЦЭ проведение дистанционной ЛТ по радикальной программе с радиомодифицирующей ХТ [380, 381, 382, 383].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарий:** в одном РКИ III фазы, КИ II фазы и некоторых ретроспективных исследованиях ЛТ после неoadъювантной ХТ у пациентов с МИРМП продемонстрировала удовлетворительную эффективность и приемлемый профиль безопасности [381, 382, 383]. Анализ базы данных SEER выявил преимущества ОВ пациентов с местно-распространенным МИРМП и метастазами в тазовых лимфоузлах, получавших ХТ с последующей консолидирующей ЛТ по сравнению с только ХТ [380].*

- **Рекомендовано** пациентам с МИРМП T2–4aN0-1M0, завершившим неoadъювантную терапию и имеющим прогрессирование опухолевого процесса, проведение последующей системной лекарственной терапии [257].

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

***Комментарий:** принципы системной лекарственной терапии приведены в разделе 3.3.*

3.2.1.5 Тактика ведения пациентов с МИРМП и прогрессированием после РЦЭ с или без периоперационной терапии

- **Рекомендовано** пациентам с МИРМП и прогрессированием опухолевого процесса после РЦЭ с или без периоперационной терапии проведение системной лекарственной терапии [233, 238, 257].

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

***Комментарий:** принципы системной лекарственной терапии приведены в разделе 3.3.*

3.2.2 Лучевая терапия

Трехмодальная терапия

- С целью излечения и сохранения мочевого пузыря **рекомендовано** проведение трехмодальной терапии (ТМТ), включающей полную ТУР мочевого пузыря с последующим проведением лучевой терапии (ЛТ) по радикальной программе и радиомодифицирующей ХТ, тщательно отобранным пациентам с МИРМП, соответствующим следующим критериям:

- T2a–bN0M0 без CIS;
- солитарная опухоль подвижной стенки мочевого пузыря <3 см;
- отсутствие гидронефроза, обусловленного опухолью;
- сохраненные объем и функция мочевого пузыря до лечения;
- отсутствие протяженной стриктуры уретры [31, 32, 33, 34, 195].

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

Комментарии: при наблюдении в течение <10 лет ТМТ обеспечивает ОВ, сопоставимую с РЦЭ, при наблюдении в течение ≥10 лет РЦЭ – значительно уступает РЦЭ ($p < 0,0001$) [34]. Адекватная селекция кандидатов для ТМТ в соответствии с перечисленными выше критериями – фактор благоприятного прогноза ОВ, СВ, БРВ и отсутствия показаний к спасительной РЦЭ [34, 195]. Сочетание ТУР с ЛТ направлено на достижение полного локального контроля, радиосенсибилизирующая ХТ – на усиление эффекта ЛТ и элиминацию микрометастазов [31, 32, 33, 34, 195]. Существуют 2 методики ТМТ: 1) непрерывная (максимальная ТУР мочевого пузыря с последующей ЛТ в полном объеме на фоне радиомодифицирующей ХТ; контрольная цистоскопия с биопсией мочевого пузыря выполняется после завершения всего курса лечения); 2) расщепленная (максимальная ТУР мочевого пузыря с последующей ЛТ до суммарной дозы 40 Гр на фоне радиомодифицирующей ХТ; контрольная цистоскопия с биопсией мочевого пузыря; консолидирующая ХЛТ до полного запланированного объема у пациентов с полным ответом (T0) или почти полным ответом (Tis-Ta) на лечение). Допустимо использование обеих методик ТМТ, прямое сравнение которых не проводилось [197].

- С целью достижения оптимальных результатов на первом этапе ТМТ пациентам с МИРМП T2N0M0, соответствующим критериям селекции для ТМТ, **рекомендовано** выполнение полного удаления всей опухоли мочевого пузыря при ТУР [31, 32, 33, 34, 195].

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

Комментарии: полная ТУР мочевого пузыря – фактор благоприятного прогноза полного ответа на ТМТ [31, 34, 194], а также ОВ и СВ [195].

- С целью улучшения профиля безопасности ТМТ пациентам с МИРМП T2N0M0, соответствующим критериям селекции для ТМТ, **не рекомендовано** проведение неoadъювантной ХТ [382].

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

Комментарии: проведение 2 циклов НХТ в режиме MCV (метотрексат, цисплатин, винбластин) не улучшало результатов ЛТ при МИРМП [382].

- С целью достижения оптимальных результатов ТМТ пациентам с МИРМП T2N0M0, соответствующим критериям селекции для ТМТ, **рекомендовано** проведение дистанционной ЛТ в режиме классического фракционирования на область мочевого пузыря в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр до СОД 60 Гр, на опухоль мочевого пузыря в РОД 2 Гр до СОД 64-66 Гр [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: проведение ЛТ в полной запланированной дозе по сравнению с незавершенным курсом ЛТ связано со значительным увеличением ОВ и СВ [36].

Использование современных технологий ЛТ под контролем визуализации (IGRT- Image Guide Radiation Therapy) и ЛТ с модуляцией интенсивности в статическом и ротационных вариантах (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy/VMAT - Volume Modulated Arc Therapy) позволяет уменьшить частоту возникновения и степень тяжести лучевых осложнений [37].

Возможно проведение умеренного гипофракционирования ЛТ на область мочевого пузыря и/или опухоли мочевого пузыря с РД 2,75 Гр до СД 55 Гр [259, 264, 321].

Проведение профилактического облучения регионарных лимфатических узлов таза позволяет увеличить ОВ и СВ пациентов МИРМП T2-4aN0-1NM0, однако роль ЛТ на зоны регионарного метастазирования у кандидатов для ТМТ с РМП T2N0M0 не изучена [38].

- С целью достижения оптимальных результатов ТМТ пациентам с МИРМП T2N0M0, соответствующим критериям селекции для ТМТ, **рекомендовано** проведение радиомодифицирующей ХТ в течение курса дистанционной ЛТ

с использованием следующих режимов [39, 40, 41, 42, 43, 44, 314, 315, 316, 323]:

- #цисплатин** 100 мг/м² в/в 1-й, 15-й, 29-й дни [314];
- #цисплатин** 40 мг/ м² в/в еженедельно 6 введений [315];
- #гемцитабин** 27 мг/ м² в/в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов) [316];
- #цисплатин** 15 мг/ м² в/в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + фторурацил** 400 мг/ м² в/в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни [323].

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

Комментарии: у пациентов с МИРМП ХЛТ по сравнению с ЛТ обеспечивала преимущество выживаемости с локорегионарным контролем, выживаемости без инвазивного уротелиального рака и ОВ. В процессе лечения частота НЯ 3-4 степеней несколько выше у пациентов, получающих ХЛТ, по сравнению с ЛТ (36,0% vs. 27,5%, $P=0,07$). В процессе наблюдения после завершения лечения частота тяжелых НЯ ХЛТ и ЛТ сопоставима (8,3% vs. 15,7%, $P=0,07$) [39]. Продemonстрировано преимущество радиомодификации с включением цисплатина** по сравнению с другими режимами в отношении СВ и ОВ [36]. Гемцитабин** не уступает цисплатину** с фторурацилом** в отношении 3-летней частоты метастазирования при лучшем профиле безопасности гемцитабина** [44].

- **Рекомендовано** проводить оценку эффекта ТМТ у пациентов МИРМП с использованием исследования мочи для выявления клеток опухоли, цистоскопии, биопсии мочевого пузыря с гистологическим исследованием биоптата [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44].

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

Комментарии: оценка эффекта ТМТ производится после завершения непрерывной ТМТ или после индукционной ЛТ до СОД 40Гр с радиомодифицирующей ХТ при использовании расщепленного курса лечения.

Критериями полного ответа на ТМТ являются негативные результаты исследования мочи для выявления клеток опухоли, цистоскопии и отсутствие резидуальной опухоли при исследовании биоптата мочевого пузыря. Частота ПО завершенной ТМТ составляет $\approx 70\%$ [30-37, 42-44].

Пациенты с полным ответом на ТМТ являются кандидатами для динамического наблюдения, с неполным ответом – для спасительной РЦЭ. При почти полном ответе на

индукционный курс ТМТ (Tis-Ta) проводится консолидационный курс лечения, после чего производится окончательная оценка эффекта [323].

Пятилетняя ОВ пациентов после ТМТ составляет 49-63%.

Частота сохранения мочевого пузыря после ТМТ достигает 47-67%. Микроцистит, требующий выполнения РЦЭ, развивается у 0–2% пациентов [41, 42, 43, 44]. Нормальная функция мочевого пузыря, по данным уродинамических исследований после ТМТ – 75% [46], удовлетворенность функцией мочевого пузыря после ТМТ – 79% [346].

Поздняя мочеполовая токсичность 3 степени реализуется у 5,7%, гастроинтестинальная токсичность 3 степени – у 5,7%, сексуальная дисфункция – у 8-38% пациентов [45, 346].

3.2.2.2 Химиолучевая терапия

- **Рекомендуется** проведение дистанционной ЛТ с радиомодифицирующей ХТ пациентам с МИРМП T2-T4aN0-N1M0, имеющим противопоказания или отказавшимся от РЦЭ [260, 264, 315, 331].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: прямого сравнения ЛТ и РЦЭ при МИРМП не проводилось. При непрямом сравнении ЛТ уступает РЦЭ в отношении ОВ. Пятилетняя выживаемость пациентов с МИРМП, подвергнутых ЛТ, составляет 21-30%, РЦЭ – 36-47% [47, 48], относительный риск смерти от всех причин с использованием стандартных многофакторных корректировок находится в диапазоне 1,4–1,5 [49, 50].

- С целью достижения оптимальных результатов дистанционной ЛТ с радиомодифицирующей ХТ пациентам с МИРМП T2-T4aN0-N1M0 **рекомендовано** проведение дистанционной ЛТ в режиме классического фракционирования:

- на область мочевого пузыря в РОД 2 Гр до СОД 60 Гр;
- на опухоль мочевого пузыря в РОД 2 Гр до СОД 64-66 Гр;
- при отсутствии радиологически определяемых метастазов в регионарных лимфоузлах - на зоны регионарного метастазирования в РОД 2Гр до СОД 44-50Гр;
- при наличии радиологически определяемых метастазов в регионарных лимфоузлах - на зоны регионарного метастазирования в РОД 2Гр до СОД

44-50Гр с дополнительной эскалацией дозы на метастатически пораженные лимфатические узлы до СД 60-66 Гр [36, 260, 264, 315, 331].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: проведение ЛТ в полной запланированной дозе по сравнению с незавершенным курсом ЛТ связано со значительным увеличением ОВ и СВ [36].

Использование современных технологий ЛТ под контролем визуализации (IGRT- Image Guide Radiation Therapy) и ЛТ с модуляцией интенсивности в статическом и ротационных вариантах (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy/VMAT - Volume Modulated Arc Therapy) позволяет уменьшить частоту возникновения и степень тяжести лучевых осложнений [37].

Возможно проведение умеренного гипофракционирования ЛТ на область мочевого пузыря и/или опухоли мочевого пузыря с РД 2,75 Гр до СД 55 Гр [259, 264, 321].

Проведение профилактического облучения регионарных лимфатических узлов таза позволяет увеличить ОВ и СВ пациентов МИРМП T2-4aN0-1NM0, однако роль ЛТ на зоны регионарного метастазирования у кандидатов для ТМТ с РМП T2N0M0 не изучена [38].

- С целью достижения оптимальных результатов химиолучевой терапии пациентам с МИРМП T2-T4aN0-N1M0 **рекомендовано** проведение радиомодифицирующей ХТ в течение курса дистанционной ЛТ с использованием следующих режимов [39, 40, 41, 42, 43, 44, 315; 316; 323].
- #цисплатин** 100 мг/м² в/в 1-й, 15-й, 29-й дни [314];
- #цисплатин** 40 мг/ м² в/в еженедельно 6 введений [315];
- #гемцитабин** 27 мг/ м² в/в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов) [316];
- #цисплатин** 15 мг/ м² в/в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + фторурацил** 400 мг/ м² в/в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни [323].

Режимы радиомодифицирующей ХТ приведены в Приложении А3.2.3.

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

Комментарии: у пациентов с МИРМП ХЛТ по сравнению с ЛТ обеспечивала преимущество выживаемости с локорегионарным контролем, выживаемости без инвазивного уротелиального рака и ОВ. ХЛТ увеличивает частоту НЯ 3-4 степеней во время лечения (36,0% vs. 27,5%, P=0,07), но не в процессе наблюдения за пролеченными пациентами (8,3% vs. 15,7%, P=0,07) [39].

Алгоритм лечения пациентов с нерезектабельным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (T4b и/или N2-3 и M0) представлен на рис.4 приложения Б1.

3.2.2.3 Тактика ведения пациентов с прогрессированием после лучевой терапии

- **Рекомендовано** пациентам с МИРМП с неполным эффектом или резектабельным рецидивом опухоли в мочевом пузыре или непереносимыми локальными НЯ после ЛТ по радикальной программе (персистирующая некупируемая гематурия, микроцистис) выполнение спасительной цистэктомии в соответствии с принципами, отраженными в рекомендациях раздела 3.2.1.2 [317, 358].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарии:** при медиане наблюдения 61,1 месяца у пациентов с МИРМП, подвергнутых ЛТ, частота неполного эффекта составляет 15,5%, частота мышечно-инвазивных местных рецидивов - 28,7%. При этом частота выполнения спасительной цистэктомии намного ниже (19,2%). Спасительная цистэктомия – технически сложное вмешательство, связанное с высоким операционным риском. Частота осложнений спасительной цистэктомии достигает 67-72%, 30-дневная смертность - 0–8,8%. Объединенные показатели 5- и 10-летней БРВ после спасительной цистэктомии составляет 54,3% и 45,6%, соответственно [358].*

- **Рекомендовано** пациентам с МИРМП с продолженным ростом или нерезектабельным рецидивом опухоли в мочевом пузыре и/или появлением метастазов после ЛТ по радикальной программе с или без радиомодифицирующей терапии проведение системной лекарственной терапии в соответствии с рекомендациями из раздела 3.3 [233, 238]).

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

***Комментарии:** принципы системной лекарственной терапии приведены в разделе 3.3.*

3.3 Лечение неоперабельного местно-распространенного рака мочевого пузыря (T4bN0-3M0 и/или Ta-4bN2-N3M0) и диссеминированного рака мочевого пузыря

Стандартным подходом к лечению неоперабельного местно-распространенного рака мочевого пузыря (T4bN0-3M0 и/или Ta-4bN2-N3M0) и диссеминированного рака

мочевого пузыря является назначение системной противоопухолевой лекарственной терапии.

Для самостоятельного лекарственного лечения уротелиального рака применяется ХТ, ИТ, ИХТ, терапия конъюгатами антитело-противоопухолевый препарат и таргетная терапия. Режимы лекарственной терапии, применяемые при раке мочевого пузыря, приведены в приложении Б2.

Локальное лечение распространенного РМП не является стандартом, но может применяться у тщательно отобранных пациентов.

Алгоритм лечения распространенного рака мочевого пузыря представлен на рис.5 приложения Б1.

3.3.1 Локальное лечение

- **Рекомендовано** пациентам с неоперабельным местно-распространенным МИРМП T4bN0-3M0 и/или T1-T4N2-N3M0 проведение индукционной системной противоопухолевой терапии¹ и консолидирующего локального хирургического² или лучевого лечения³ при достижении полного или почти полного ответа на индукционную терапию, создающего условия для эрадикации опухоли [51, 52, 53, 380].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: прямого сравнения системной лекарственной терапии и индукционной терапии с локальной консолидацией эффекта при неоперабельном МИРМП T4b и/или N2-N3 не проводилось. У пациентов МИРМП с метастазами в регионарных лимфоузлах ХЛТ (n 395) обеспечивает преимущество ОВ по сравнению с ХТ (n 1388) [380]. При МИРМП T2-4aN0-2M0 ХТ до ЛТ увеличивает СВ и ОВ [53]. У пациентов с МИРМП N1-3 ХТ с РЦЭ увеличивает ОВ по сравнению с ХТ [51]. Наилучшие результаты локальной консолидации эффекта достигаются у пациентов с неоперабельным МИРМП, достигших полного ответа на индукционную ХТ [52].

¹ Индукционная системная противоопухолевая терапия проводится в режимах, отраженных в рекомендациях раздела 3.3.3.1.

² Хирургическое лечение проводится в соответствии с рекомендациями раздела 3.2.1.2.

³ Лучевое лечение проводится в соответствии с рекомендациями раздела 3.2.2.2.

- Рекомендовано пациентам с метастатическим РМП T2–4aN0-3M1 и симптомами первичной опухоли, включая персистирующую гематурию и боль, некупируемые другими методами, проведение паллиативной дистанционной лучевой терапии на область мочевого пузыря [329, 330, 385].

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

Комментарии: возможные режимы фракционирования гемостатической лучевой терапии: РОД 7 Гр до СОД 21 Гр; РОД 3,5 Гр до СОД 35 Гр; РОД 6 Гр до СОД 30 Гр; однофракционное облучение в еженедельной РОД 8 Гр или РОД 6 Гр до СОД 36 Гр [386].

- **Рекомендуется** локальное хирургическое или лучевое лечение солитарных метастазов тщательно отобранным больным РМП [55, 378, 384, 385].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: данных, подтверждающих роль метастазэктомии у пациентов с распространенным онкологическим процессом, нет. Тем не менее, в исследовании, включавшем больных РМП и верхних мочевых путей, продемонстрировано, что удаление метастатических очагов может быть безопасным и онкологически обоснованным у строго отобранных пациентов с предполагаемой большой продолжительностью жизни [378]. Аналогичные данные продемонстрированы в нескольких КИ при использовании ЛТ [55, 384, 385]. В отсутствие данных рандомизированных исследований целесообразность метастазэктомии должна оцениваться на индивидуальной основе.

- С целью улучшения качества жизни **рекомендуется** проведение паллиативной лучевой терапии пациентам с РМП для купирования или уменьшения интенсивности симптомов метастазов [322].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: режим фракционирования определяется конкретной клинической ситуацией. Допустима реализация режимов экстремального гипофракционирования, применяющихся при IG-IMRT (SBRT) и предусматривающих подведение РОД ≥ 7 Гр за несколько фракций, для достижения лучшего анальгезирующего эффекта [322]. Данный режим радиотерапии возможен только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии.

3.3.2 Режимы системной противоопухолевой лекарственной терапии, применяемые при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП

• С целью увеличения выживаемости пациентов с неоперабельным МИРМП и метастатическим РМП рекомендовано проводить системную противоопухолевую лекарственную терапию с использованием следующих режимов:

Химиотерапия

• ddMVAC

метотрексат** – 30 мг/м² в/в 1-й день;

винбластин** – 3 мг/м² в/в 2-й день;

доксорубицин** – 30 мг/м² в/в 2-й день;

#цисплатин** – 70 мг/м² 2-й день;

Г-КСФ

Цикл каждые 14 дней [293].

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

• GC

гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни;

цисплатин** – 70 мг/м² в/в 1-й день.

Цикл каждый 21 день [366].

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

• GC с разделенной дозой цисплатина** (Split GC)

гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни;

цисплатин** – 35 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни.

Цикл каждый 21 день [366, 369].

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

• GemCarbo

#гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в 1-й и 8-й дни

карбоплатин** – АUC 4-5 1-й день.

Цикл каждый 21 день [224].

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

• Винфлунин – 320 мг/м² внутривенно в течение 20 минут, каждые 3 недели [241, 256, 257].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

• #Гемцитабин** 1000–1250 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни; цикл 28 дней [257, 295, 325, 326, 327, 328, 335].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **#Доцетаксел**** 75–100 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день [257, 307, 333, 334].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **#Паклитаксел**** 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни; цикл 28 дней, или 175 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день [257, 306, 332].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Иммуноонкологические препараты (моноклональные антитела) и основанные на них комбинации

- **#Авелумаб**** – 800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели [301].

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

- **#Атезолизумаб**** – 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели, или 1875 мг в виде п/к инъекции каждые 3 недели. Первую дозу атезолизумаба** необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие введения можно проводить в течение 30 минут [222, 288].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- **#Ниволумаб**** – 3 мг/кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Первое введение должно быть осуществлено в течение 60 минут, при хорошей переносимости все последующие – на протяжении 30 минут [308].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **#Ниволумаб с гемцитабином и цисплатином****

ниволумаб** 360 мг, в/в, каждые 3 недели в течение 6 циклов, далее, после завершения химиотерапии, - 480 мг, в/в, каждые 4 недели, до 2 лет.

#гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в 1-й, 8-й дни;

#цисплатин** – 70 мг/м² в/в 1-й день;

Циклы ХТ каждый 21 день, до 6 циклов [370, 376].

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

- **Пембролизумаб**** – 200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели, или 400 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 6 недель [289, 294, 336].

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

Конъюгаты

- **Энфортумаб ведотин** – 1,25 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин, 1 раз в неделю в течение 3 недель; циклы – каждые 28 дней. Допускается редукция дозы при развитии индивидуально непереносимой токсичности 2 степени или отдельных нежелательных явлениях 3 степени тяжести, зарегистрированных во время предыдущих циклов конъюгатной терапии (1 уровень – 1 мг/кг, 2 уровень – 0,75 мг/кг, 3 уровень – 0,5 мг/кг) [372].

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

Таргетная терапия

- **Эрдафитиниб** – 8 мг 1 раз в сутки, перорально с осмотром и контролем уровня фосфата в сыворотке крови через 14 дней; при концентрации фосфата <9 мг/дл, отсутствии нежелательных явлений со стороны глаз и любых нежелательных явлений степени 2 и выше – эскалация дозы до 9 мг 1 раз в сутки перорально; при концентрации фосфата ≥ 9 мг/дл и/или нежелательных явлениях со стороны глаз и/или любых нежелательных явлений степени 2 и выше – приостановка терапии и возможная деэскалация дозы (1 уровень – до 6 мг/сут, 2 уровень – 5 мг/сут, 3 уровень – 4 мг/сут) с назначением фосфат-связывающего препарата [373].

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

Режимы, рекомендованные для первой линии терапии, приведены в таблице 9 (Приложение А3.2.2), для второй и последующих линий терапии – в таблице 10 (Приложение А.3.2.4).

3.3.3 Последовательность системной противоопухолевой лекарственной терапии при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП

Последовательность системной терапии представлена на рисунке 5 и в таблице 9 (Приложение А3.2.2), таблице 10 (Приложение А3.2.4).

3.3.3.1 Первая линия лекарственной терапии

Выбор метода лекарственной терапии осуществляется на основании наличия противопоказаний к назначению цисплатина**, противопоказаний к назначению карбоплатина** и экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани.

Пациенты без противопоказаний к цисплатину** являются кандидатами для назначения полихимиотерапии, основанной на цисплатине** (ddMVAC, GC) [233, 238, 339] или ИХТ (ниволумаба** + 6 циклов GC) [376].

Пациентам с противопоказаниями к цисплатину**, не имеющим противопоказаний к карбоплатину**, назначается ХТ в режиме GemCarbo [240]. Не рекомендуется замена цисплатина** на карбоплатин** при отсутствии противопоказаний к цисплатину** [375]. Проводится 4 курса индукционной ХТ, основанной на препаратах платины. Проведение консолидирующих 5-6 курсов ХТ допускается у пациентов с нарастающим объективным ответом на лечение, не имеющих тяжелых НЯ, обусловленных терапией [374].

Пациентам, достигшим контроля над опухолью после 4 и более циклов ХТ, основанных на препаратах платины (полный, частичный ответ или стабилизация), необходимо назначение поддерживающей иммунотерапии авелумабом [301].

Пациентам с противопоказаниями к цисплатину**, но не имеющим противопоказаний к карбоплатину**, с гиперэкспрессией PD-L1 в опухоли в качестве альтернативы ХТ может назначаться ИТ (пембролизумаб**, атезолизумаб**) [243, 299].

Пациентам с противопоказаниями к препаратам платины в первой линии терапии может назначаться ИТ независимо от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли (пембролизумаб**, атезолизумаб**) [243, 299] или монокимиотерапия (#гемцитабин**, #паклитаксел**, #доцетаксел**) [306, 307, 325, 326, 327, 328].

- С целью определения тактики лечения пациентов с распространенным РМП, являющихся кандидатами для системной противоопухолевой терапии, **рекомендуется** проведение оценки состояния для выявления противопоказаний к ХТ, основанной на цисплатине**, по следующим критериям:

- статус ECOG > 1;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м² по формуле CDK-EP;
- снижение слуха ≥ 2 степени;
- периферическая нейропатия ≥ 2 степени
- сердечная недостаточность класса III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [351].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: данные критерии выработаны консенсусом экспертов по лечению рака мочевого пузыря [351].

- С целью определения тактики лечения пациентов с распространенным РМП, являющихся кандидатами для системной противоопухолевой терапии, **рекомендуется** проведение оценки состояния для выявления противопоказаний к ХТ, основанной на карбоплатине**, по следующим критериям:

- статус ECOG >2;
- СКФ <30 мл/мин/1,73 м² по формуле CDK-EP;
- статус ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² по формуле CDK-EP [351].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарии:** данные критерии выработаны консенсусом экспертов по лечению рака мочевого пузыря [351].*

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, не имеющим противопоказаний к назначению цисплатина**, в первой линии терапии назначать полихимиотерапию в режимах ddMVAC или GC [233, 238].

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

***Комментарии:** у больных уротелиальным раком IV стадии, не получавших предшествующей терапии, режимы ХТ GC и M-VAC продемонстрировали сопоставимые частоту объективного ответа, время до прогрессирования и 18-месячную общую выживаемость. Наиболее значимыми видами токсичности являлись миелотоксичность, сепсис на фоне фебрильной нейтропении и мукозит. На фоне ХТ в режиме GC чаще отмечались тяжелая анемия и тромбоцитопения; на фоне терапии в режиме M-VAC - тяжелая, фебрильная нейтропения, а также тяжелые мукозиты [233].*

Режим ddMVAC с поддерживающей терапией Г-КСФ по сравнению со стандартным MVAC увеличивал частоту объективного ответа, однако не приводил к значимому увеличению медианы общей выживаемости. У пациентов, получавших dd-MVAC с Г-КСФ, наблюдалась меньшая общая токсичность [238].

Применение ранее использовавшихся режимов MCV и MVAC [233, 238, 339] нецелесообразно.

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, не имеющим противопоказаний к назначению цисплатина**, в первой линии терапии назначать терапию ниволумабом** в

дозе 360 мг внутривенно каждые 3 недели в сочетании с химиотерапией в режиме GC (до 6 циклов) с последующей монотерапией ниволумабом** в дозе 480 мг внутривенно, каждые 4 недели, до 2 лет или прогрессирования или непереносимой токсичности [370, 376].

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

Комментарии: при медиане наблюдения 33,6 месяца у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным уротелиальным раком комбинация ниволумаба** с GC по сравнению с ХТ в режиме GC обеспечивала преимущество ОВ (медиана 21,7 vs. 18,9 месяца; ОР 0,78; 95% ДИ: 0,63-0,96), выживаемости без прогрессирования, ВВП (медиана 7,9 vs. 7,6 месяца; ОР 0,72; 95% ДИ: 0,59-0,88), частоты объективного ответа, ЧОО (57,6% vs. 43,1%) и частоты ПО (21,7% vs. 11,8%), а также длительности достигнутого ПО (37,1 vs. 13,2 месяца). Частота НЯ ≥ 3 степени на фоне ИХТ составляет 61,8% (против 51,7% при использовании GC) [370, 376].

Интенсификация ХТ, основанной на цисплатине**, путем введения в схему лечения ниволумаба** целесообразна у пациентов со значительной распространенностью опухолевого процесса и осложненным течением опухолевого процесса, способных перенести ИХТ и нуждающихся в реализации максимально возможного ответа на первую линию терапии.

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина**, проведение химиотерапии в режиме GemCarbo [224].

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

Комментарии: у пациентов с распространенным РМП и с такими противопоказаниями к цисплатину**, как СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или соматический статус ECOG 2, сравнивались две схемы, содержащие карбоплатин** (метотрексат**, карбоплатин**, винбластин** (M-CAVI) и GemCarbo. Оба режима продемонстрировали противоопухолевую активность: ЧОО составила 42% для GemCarbo и 30% для M-CAVI. Частота тяжелых НЯ достигла 13,6% и 23% в группах исследования, соответственно [224]. На основании этих данных комбинация GemCarbo стала стандартом лечения этой группы пациентов.

- **Рекомендуется** пациентам неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным уротелиальным раком мочевого пузыря,

достигшим контроля над опухолью (полный, частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса) после 4-6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины, проведение поддерживающей терапии авелумабом** до прогрессирования или непереносимой токсичности [301].

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

Комментарии: у пациентов с распространенным уротелиальным раком и объективным ответом или стабилизацией опухолевого процесса после 4–6 циклов химиотерапии поддерживающая ИТ авелумабом** по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией значительно увеличивала медиану ОВ с 14,3 до 21,4 месяца (ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,56–0,86; $p < 0,001$). На фоне и после поддерживающей ИТ НЯ ≥ 3 степени тяжести наблюдались у 47% больных, иммуно-опосредованные НЯ отмечены в 29% случаев, достигли ≥ 3 степени тяжести у 7% больных и включали колит, пневмонит, сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, гипергликемию, миозит и гипотиреоз [301].

•**Рекомендуется** в качестве альтернативы ХТ, основанной на карбоплатине** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина** и гиперэкспрессию PD-L1 в опухолевой ткани, проведение иммунотерапии:

- при гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 10\%$ - монотерапии пембролизумабом** (200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель) [299, 336];

- при гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ – монотерапии атезолизумабом** (840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели, или 1875 мг в виде п/к инъекции каждые 3 недели) [222, 243, 305, 337].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: пембролизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов, имевших противопоказания к терапии цисплатином**, обеспечивал ЧОО 24% (у пациентов с экспрессией PD-L1 по шкале CPS $\geq 10\%$ - 38%). Медиана времени до ответа равнялась 2 месяца, при медиане наблюдения 5 месяцев 83% ответов продолжались, медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенными НЯ 3-4 степени тяжести, связанными с лечением,

являлись слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [299].

*Атезолизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов, имевших противопоказания к терапии цисплатином** обеспечивал ЧОО 23% (у пациентов с экспрессией PD-L1 по шкале IC $\geq 5\%$ - 28%.. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не достигнута. НЯ, связанные с лечением, наблюдались у 66% (3-4 степени тяжести – у 16%) больных [243].*

• **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению карбоплатина** проведение иммунотерапии независимо от гиперэкспрессии PD-L1 в опухолевой ткани:

- монотерапии пембролизумабом** (200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель) [299, 336];
- монотерапии атезолизумабом** (840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели, или 1875 мг в виде п/к инъекции каждые 3 недели) [222, 243, 305].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарии:** пембролизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов, имевших противопоказания к терапии цисплатином**, обеспечивал ЧОО 24% (у пациентов с экспрессией PD-L1 по шкале CPS $\geq 10\%$ - 38%). Медиана времени до ответа равнялась 2 месяца, при медиане наблюдения 5 месяцев 83% ответов продолжались, медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенными НЯ 3-4 степени тяжести, связанными с лечением, являлись слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [299].*

*Атезолизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов, имевших противопоказания к терапии цисплатином** обеспечивал ЧОО 23% (у пациентов с экспрессией PD-L1 по шкале IC $\geq 5\%$ - 28%.. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не достигнута. НЯ, связанные с лечением, наблюдались у 66% (3-4 степени тяжести – у 16%) больных [243].*

• **Рекомендовано** в качестве альтернативы ИТ пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению карбоплатина**, проведение монокимиотерапии препаратами других

фармакологических групп (#доцетаксел**, #паклитаксел**, #гемцитабин**) [306, 307, 325, 326, 327, 328, 333, 334, McCaffrey J. A. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma //Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Т. 15. – №. 5. – С. 1853-1857. 335].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарии:** данные о возможностях лекарственного противоопухолевого лечения у данной группы пациентов ограничены отдельными однорукавными исследованиями, показавшими приемлемую эффективность и безопасность монотерапии таксанами [306, 307] и гемцитабином** [325, 326, 327 328]. Имеющейся доказательной базы недостаточно для формирования клинических рекомендаций.*

3.3.3.2 Вторая и последующие линии лекарственной терапии

Стандартом второй линии терапии у пациентов с распространенным РМП, прогрессирующим на фоне или после проведения ХТ, основанной на препаратах платины, является монотерапия пембролизумабом** [257].

Менее желательная альтернатива – ИТ ниволумабом** или атезолизумабом** [245, 300, 309, 310].

При противопоказаниях к ИТ допустимо использование монокимиотерапии (винфлунин, таксаны) и реиндукция ХТ, основанной на препаратах платины у отобранных пациентов [379].

Пациентам с прогрессированием после ИТ, может быть назначен #энфортумаб ведотин [372] и, при позитивном мутационном статусе гена FGFR3, - эрдафитиниб [373].

При опухолях, резистентных к ХТ, основанной на препаратах платины, и ИТ, показан энфортумаб ведотин [372]. Альтернативой является реиндукция ранее эффективной ХТ, основанной на препаратах платины [379].

- **Рекомендуется** в качестве режима предпочтения назначение монотерапии пембролизумабом** пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины [257].

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

Комментарии: у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим на фоне или в течение 12 месяцев после завершения ХТ, основанной на цисплатине**, при медиане наблюдения 18,5 месяца пембролизумаб** по сравнению с традиционной ХТ (паклитаксел**, доцетаксел** или винфлунин) значимо увеличивал медиану ОВ с 7,4 до 10,3 месяца (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,57-0,86; $p = 0,0004$), ЧОО (21,1% и 11,0%) и ПО (7,8% и 2,9%, соответственно). Медиана длительности ответа на фоне терапии пембролизумабом** не достигнута, на фоне ХТ – 4,4 месяца. Наличие экспрессии PD-L1 ($CPS \geq 10$) не оказывало влияния на ЧОО и показатели выживаемости. Любые НЯ на фоне ИТ зарегистрированы у 61,3% больных (≥ 3 степени тяжести - 16,5%)[257].

• **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии ниволумабом** пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины [245, 308].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: ниволумаб** в качестве монотерапии при диссеминированном уротелиальном у пациентов, получавших не менее 1 предшествующей линии лечения, включавшего препараты платины, обеспечивал ЧОО, которая составила 24,4% и не зависела от уровня экспрессии PD-L1. Связанные с лечением НЯ 3-4 степени тяжести развились у 22% пациентов; наиболее частыми из них были повышение сывороточной липазы (5%) и амилазы (4%) [308].

Ниволумаб** во второй линии терапии резистентного к препаратам платины уротелиального рака позволил добиться объективного ответа в 19,6% случаев при медиане времени до лечебного эффекта 1,9 мес. ЧОО нарастала по мере увеличения уровня экспрессии PD-L1 и составила 28,4% при положительном окрашивании $\geq 5\%$ клеток, и 16,1% у пациентов с экспрессией PD-L1 $< 5\%$. Медиана ВБП составила 2 месяца (1,87 месяца - при экспрессии PD-L1 $< 1\%$ и 3,6 месяца - $\geq 1\%$). Медиана ОВ равнялась 8,74 месяца у всех больных (5,95 месяца – при экспрессии PD-L1 $< 1\%$ и 11,3 месяца - при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$). НЯ 3-4 степени тяжести, связанные с лечением, имели место в 18% наблюдений [245].

• **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии атезолизумабом** пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после

или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины или препаратах других фармакологических групп [309, 310, 311].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: терапия атезолизумабом** у пациентов с распространенным уротелиальным раком, ранее получавших препараты платины, обеспечивала ЧОО 16%, которая достигла 28% при PD-L1 IC2/3 [310].

У пациентов с диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим в течение или после ХТ с включением препаратов платины, атезолизумаб** и ХТ (винфлунин, паклитаксел** или доцетаксел**) обеспечивали сопоставимую ОВ (медиана - 8,6 vs. 8,0 месяца соответственно, ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73 – 0,99) [309].

У пациентов с резистентным распространенным уротелиальным или неуротелиальным раком мочевыводящих путей, включая больных, получавших химиотерапию, основанную не на препаратах платины, пациентов с иммунодефицитом, больных, получающих глюкокортикостероиды, пациентов, находящихся на гемодиализе, медиана ОВ составила 8,7 месяца, медиана ВБП - 2,2 месяца, ЧОО - 13%. НЯ ≥ 3 степени зарегистрированы у 45% пациентов, что привело к прекращению лечения из-за токсичности в 8% случаев [311].

- **Рекомендована** реиндукция ХТ, основанной на препаратах платины, пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП, с прогрессированием на фоне или после проведения системной терапии, основанной не на препаратах платины, ранее достигшим контроля над опухолью на фоне ХТ, основанной на препаратах платины, завершённой ≥ 6 месяцев назад. Выбор препаратов комбинации осуществляется индивидуально, в зависимости от ранее использованных режимов терапии [379].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в многоцентровом ретроспективном исследовании проведено сравнение последующей терапии, основанной на препаратах платины (n 135), и основанной не на препаратах платины (n 161) у пациентов с уротелиальной карциномой, прогрессирующей на фоне второй и последующих линий терапии, ранее получавших ХТ, основанную на препаратах платины (медиана времени от завершения введения препаратов платины в группах – 4,4 и 2,2 месяца, соответственно). Реиндукция ХТ,

основанной на препаратах платины, значимо увеличивала ОВ (медиана 7,9 месяца vs. 5,5 месяца, соответственно; $p=0,035$) и ЧОО (44,8% vs. 27,0%, $p=0,041$) по сравнению с альтернативными режимами лекарственного лечения, включавшими, в основном, ХТ (96,7%) [379].

•**Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии винфлунином пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП, прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины, и противопоказаниями к ИТ [256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: винфлунин по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией при распространенном уротелиальном раке у больных с прогрессированием после проведения химиотерапии, основанной на цисплатине**, продемонстрировал преимущество ОВ (6,9 vs. 4,3 соответственно, $P = 0,04$), а также ЧОО (16% vs 0%, $P = 0,0063$), контроля над болезнью (41,1% vs 24,8%, $P = 0,0024$) и медианы ВБП (3,0 vs 1,5 месяца, $P = 0,0012$). Длительность объективного ответа на терапию винфлунином составила 7,4 месяца (95% ДИ 4,5 – 17,0 месяца) [256].

•**Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии #паклитакселом** или #доцетакселом** пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины (режимы дозирования приведены в тезисе-рекомендации раздела 3.3.2) [306, 307, 332, 333, 334].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: у пациентов с диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим в течение или после ХТ, основанной на препаратах платины, ХТ (винфлунин, паклитаксел** или доцетаксел**) не уступала иммунотерапии в отношении ОВ (медиана - 8,6 vs. 8,0 месяца соответственно, ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73 – 0,99) [309].

•**Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии #гемцитабином** пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины

(режимы дозирования приведены в тезисе-рекомендации раздела 3.3.2) [324, 325, 326, 327, 328].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при резистентной распространенной уротелиальной карциноме #гемцитабин** продемонстрировал частоту ответов в диапазоне от 23% до 28% [326, 327, 328].

- **Рекомендуется** назначение терапии #энфортумабом ведотином пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП, имеющим противопоказания к назначению препаратов платины, с прогрессированием на фоне или после проведения иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1 (режим дозирования приведен в тезисе-рекомендации раздела 3.3.2) [377].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: эффективность и безопасность #энфортумаба ведотина во второй линии терапии распространенного уротелиального рака изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы EV-201, включившего 89 пациентов с противопоказаниями к терапии цисплатином**, имевших прогрессирование заболевания после лечения ингибитором PD-(L)1. Частота объективного ответа составила 52%, из них полных ответов – 20% и частичных ответов – 31%. Медиана времени до ответа равнялась 1,8 месяца, медиана длительности ответа составила 10,9 мес. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести, связанными с лечением, являлись нейтропения (9%), кожная сыпь (8%), усталость (7%) [377].

- **Рекомендуется** монотерапия энфортумабом ведотином пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины, и иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1 [372].

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

Комментарии: в РКИ III фазы EV-301 энфортумаб ведотин по сравнению с ХТ таксанами или винфлунином у пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря, ранее получавших ХТ, основанную на препаратах платины и ингибиторы PD-(L)1, продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости (12,9 vs. 8,9 месяца; ОР 0,70; 95% ДИ:

0,56– 0,89, $p=0,001$), выживаемости без прогрессирования (5,6 vs. 3,7 месяца; ОР 0,62; 95% ДИ: 0,51-0,75; $p < 0,001$). Медиана длительности терапии энфортумабом ведотином составила 5 месяцев. Наиболее частые НЯ, связанные с лечением энфортумабом ведотином, включали алопецию (45%), периферическую нейропатию (34%), утомляемость (31%), снижение аппетита (31%), диарею (24%), тошноту (23%) и кожную сыпь (16%) [372].

- **Рекомендуется** проведение таргетной монотерапии эрдафитинибом пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и мутациями гена FGFR3 с прогрессированием после или на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1 [373].

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

Комментарии: у пациентов с прогрессирующим распространенным уротелиальным раком, получавших ингибиторы PD-(L)1 и имеющих мутации гена FGFR3 с предиктивной значимостью в опухолевой ткани, эрдафитиниб по сравнению с ХТ (доцетаксел или винфлулин) продемонстрировал значимое увеличение медианы ОБ (12,1 vs. 7,8 месяца; ОР 0,64 (95% ДИ: 0,47-0,88), $p=0,005$), ВВП (5,6 vs. 2,7 месяца (ОР 0,58 (95% ДИ: 0,44-0,78), $p=0,0002$) и ЧОО (45,6% vs. 11,5%, $p<0,001$). НЯ 3-4 степеней тяжести на фоне таргетной терапии отмечены в 45,9% наблюдений. НЯ, представляющими интерес, на фоне терапии эрдафитинибом являлись: гиперфосфатемия (78,5%), центральная серозная ретинопатия (17,0%) и онихолизис (23,0%) [373].

3.3.4 Оценка эффективности системной противоопухолевой лекарственной терапии при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП

Наблюдение в процессе лечения проводится с целью оценки эффективности и токсичности, включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Оценку эффекта необходимо проводить после каждых 2–3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, цистоскопии и цитологического исследования мочи) у пациентов с неудаленным мочевым пузырем) и результатов инструментальных методов обследования, использовавшихся на этапе первоначальной диагностики. КТ органов грудной полости, КТ или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выполняются не реже 1 раза в 3 месяца или чаще, по клиническим показаниям.

•**Рекомендуется** проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП каждые 3 месяца от начала лечения. Пациентам с измеряемыми опухолевыми очагами, получающим ХТ, конъюгатную терапию или таргетную терапию, оценка эффекта производится по критериям RECIST (приложение Г3); пациентам, получающим ингибиторы PD-1/PD-L1, – по критериям iRECIST (приложение Г3). В случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания возможно назначение контрольного обследования раньше намеченного срока [233, 299, 370, 371, 372, 373, 376].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** данный режим наблюдения заимствован из РКИ режимов лекарственной терапии, имеющих доказанную эффективность при РМП.*

3.4 Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с РМП при наличии хронического болевого синдрома соответствуют принципам обезболивания, изложенным в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [406].

3.5 Сопроводительная терапия у пациентов с РМП

• Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития **рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию препаратами с эметогенным побочным действием, проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты [503, 504].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

***Комментарии:** принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [407].*

• **Рекомендуется** профилактика и лечение костных осложнений у пациентов с метастатическим поражением костей для предотвращения развития

нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [505].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

***Комментарии.** Принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [408].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [506-508].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

***Комментарии.** Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [409].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, проведение профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [509-511].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

***Комментарии.** Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [410].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, проведение коррекции гепатотоксичности для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [512].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [411].

- **Рекомендуется** профилактика и лечения кардиоваскулярных осложнений пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [513-516].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [412].

- **Рекомендуется** профилактика и лечение дерматологических реакций пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [517].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [413].

- **Рекомендуется** нутритивная поддержка пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для поддержания метаболических резервов организма онкологического пациента и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому). Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия [518, 519].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [414]. Шкала скрининга нутритивного риска находится в приложении Г4.

- **Рекомендуется** профилактика и лечение нефротоксичности пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [520-522].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [415].

- **Рекомендуется** профилактика и лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития проявлений токсичности и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [523-526].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений изложен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [416].

- **Рекомендуется** профилактика и лечение мукозитов пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени их тяжести [527, 528].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения мукозитов изложен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [417].

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития **рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, лечение анемии, которая возникает как симптом злокачественного новообразования и как нежелательное явление [529, 530].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

***Комментарии.** Порядок и принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624.2, год утверждения 2024) [418] и в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [419].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, лечение синдрома анорексии-кахексии для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [531].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

***Комментарии.** Детальный алгоритм диагностики и лечения синдрома анорексии-кахексии изложен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [420].*

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития при проведении цикловой противоопухолевой лекарственной терапии с включением непрерывных длительных (свыше 6 часов) инфузий противоопухолевых препаратов (фторурацила, доксорубицина и т.д.) или при неудовлетворительном состоянии периферических вен **рекомендуется** использование центрального венозного доступа и инфузионных помп. [532].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

***Комментарии.** Выбор варианта центрального доступа определяется запланированной длительностью всего курса лечения, предпочтениями пациента, анатомическими особенностями. При длительных (свыше 3 месяцев) курсах терапии наиболее удобным является имплантация подкожной венозной порт-системы. При меньших сроках альтернативой может служить периферически имплантируемый центральный венозный катетер. Принципы использования центрального венозного доступа изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [421].*

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития при проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам **рекомендуется** профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При планировании противоопухолевой

лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов [533].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

***Комментарии.** Алгоритмы выбора сосудистого доступа, профилактики, диагностики и лечения экстравазации изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [422].*

- С целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни **рекомендуется** лечение хронического болевого синдрома пациентам, получающим противоопухолевую терапию [534].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

***Комментарии.** Алгоритмы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [423].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечение инфузионных реакций пациентам, получающим противоопухолевую терапию для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [535].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

***Комментарии.** Алгоритмы профилактики, диагностики и лечения инфузионных реакций изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [424].*

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития **рекомендуется** мониторинг и лечение реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов пациентам, получающим противоопухолевую терапию [536].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

***Комментарии.** Принципы мониторинга и лечебной тактики у онкологических пациентов с хроническим вирусным гепатитом изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [425].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, профилактика и лечение неврологических осложнений для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [537].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения неврологических осложнений противоопухолевой терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии [426].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1. Общие вопросы

- С целью улучшения качества жизни пациентов с РМП **рекомендуется** проводить мероприятия по медицинской реабилитации мультидисциплинарной реабилитационной команде специалистов (МДРК) [427].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** применение шкалы реабилитационной маршрутизации, ШРМ (Приложение Г4, таблица 11) для определения индивидуальной маршрутизации пациента с РМП при реализации мероприятий по медицинской реабилитации [427].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: медицинская реабилитация представляет собой комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество. Согласно ШРМ, пациенты с ЗНО относятся к разделу «соматические заболевания».

- С целью достижения оптимального качества жизни **рекомендуется** формировать индивидуальную программу реабилитации пациента с РМП с учетом оценки состояния и

возможностей коррекции структуры, функции, ограничений активности и участия, а также личностных факторов, факторов окружающей среды в категориях Международной классификации функционирования (МКФ) [427].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендована** регулярная оценка нутритивного риска с использованием шкал Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (Приложение Г4, таблица 12) с целью своевременного выявления назначения нутритивной поддержки пациентам с РМП, получающим противоопухолевое лечение в стационаре [429].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарий:** в 2018 г. были разработаны универсальные критерии диагностики недостаточности питания у взрослых пациентов Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) [430]. Возможна постановка диагноза нутритивная недостаточность при наличии как минимум одного фенотипического и одного этиологического критерия. В соответствии с классификацией GLIM к фенотипическим критериям диагностики мальнутриции относят: непреднамеренное снижение массы тела ($>5\%$ в течение ≤ 6 месяцев или $>10\%$ в течение >6 месяцев; индекс массы тела ($<20 \text{ кг/м}^2$ в возрасте <70 лет или $<22 \text{ кг/м}^2$ в возрасте ≥ 70 лет); снижение мышечной массы (по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, компьютерной томографии, магнитнорезонансной томографии, биоимпедансного анализа или физикального обследования с проведением антропометрических измерений). Этиологические критерии диагностики недостаточности питания включают: недостаточное потребление питательных веществ ($\leq 50\%$ от необходимого в течение >1 недели или любое недостаточное потребление в течение >2 недель, или хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением поступления и усвоения (дисфагия, тошнота, рвота, диарея, запор и т.д.); наличие острого воспалительного заболевания, травмы или хронического воспаления.*

- **Рекомендовано** повышение и поддержание высокого уровня физической активности пациентам с РМП с целью улучшения физического статуса с момента постановки диагноза, в течение всего периода лечения и после его завершения [434].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- С целью снижения уровня дистресса и улучшения качества жизни **рекомендуется** психологическая поддержка пациентам с РМП с момента установки диагноза, в течение всего периода лечения и после его окончания [435].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

4.2. Этап предреабилитации

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения, как системного, так и локального. Основной целью предреабилитации является предотвращение или уменьшение тяжести предполагаемых связанных с лечением физических нарушений и психологических расстройств, которые могут потенциально привести к значительной инвалидности.

- **Рекомендована** мультимодальная программа предреабилитации перед хирургическим лечением с целью уменьшения числа послеоперационных осложнений, длительности госпитализации и качества жизни у пациентов с РМП [437].

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

***Комментарии:** подход к подбору интенсивности занятий ЛФК всегда индивидуальный. При его составлении учитывается пол, возраст, особенности конституции, уровень физического развития больного, продолжительность периода его вынужденной гипокинезии, общее состояние, особенности течения основного заболевания и характер основных клинических проявлений. Рекомендуемый объем физической нагрузки должен соответствовать функциональным резервам организма, предшествующей физической подготовке. Также учитываются функциональные пробы, такие, как проба с приседанием, велоэргометрия и т.д. Индивидуально подобранные комплексные тренировки на предоперационном этапе способствуют развитию механизмов адаптации и неспецифической резистентности всего организма в целом.*

- **Рекомендована** физическая предреабилитация с целью коррекции саркопении перед хирургическим лечением РМП с целью уменьшения числа послеоперационных осложнений [438].

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

- **Рекомендована** физическая предреабилитация с акцентом на укрепление мышц тазового дна с целью улучшения качества удержания мочи после РЦЭ с ортотопической пластикой у пациентов с РМП [439].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендовано** проведение нутритивной предреабилитации с целью уменьшения числа послеоперационных осложнений у пациентов с РМП, имеющим низкий нутритивный статус [440].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

4.3. Первый этап реабилитации (реабилитация после хирургического лечения)

- **Рекомендовано** ведение пациентов по протоколу ускоренного восстановления (enhanced recovery after surgery, ERAS) с целью снижения риска послеоперационных осложнений, сокращения сроков до восстановления перистальтики пищеварительного тракта, длительности госпитализации и уменьшения частоты повторных госпитализаций [441].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- С целью снижения риска развития пареза кишечника после РЦЭ пациентам с РМП **рекомендовано** раннее энтеральное питание (не позднее 24 часов после хирургического вмешательства) [442].

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

- **Рекомендован** регулярный (каждые 7 дней) мониторинг нутритивного статуса пациентов с РМП, подвергнутым РЦЭ, в течение всего периода госпитализации [443].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

***Комментарии:** мониторинг эффективности нутритивной поддержки в послеоперационном периоде у стабильного хирургического пациента включает в себя оценку общего белка сыворотки крови 1 раз в 3 – 5 дней, альбумина 1 раз в 3 – 5 дней, абсолютного количества лимфоцитов периферической крови 1 раз в 3 – 5 дней, массы тела и индекса массы тела 1 раз в 7 – 10 дней [444]. Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.*

- **Рекомендовано** раннее начало выполнения комплекса лечебной физкультуры (ЛФК) и ранняя активизация пациентов с РМП, подвергнутым РЦЭ, при отсутствии противопоказаний [445, 446].

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

***Комментарии:** занятия ЛФК начинаются с первых суток после операции, в том числе и в отделениях реанимации при стабильном состоянии пациента под контролем показателей гемодинамики. Применяются упражнения для малых и средних мышечных групп с частичной разгрузкой, с небольшим числом повторений в сочетании с дыхательными упражнениями с акцентом на диафрагмальное дыхание, и упражнениями в расслаблении. При этом пациент должен быть обучен брюшному дыханию при*

небольшой амплитуде колебаний брюшной стенки, так как оно вызывает невыраженные изменения внутрибрюшного давления, что помогает улучшению кровообращения, уменьшению спастических явлений и стимулированию, а в дальнейшем улучшению перистальтики кишечника. Кроме того, раннее начало дыхательной гимнастики способствует улучшению легочной вентиляции, активизирует кровообращение и газообмен, уменьшает застойные явления в легких. Возможно использовать побудительный спирометр, который в совокупности с ранней активизацией, снижает частоту развития сердечно-легочных осложнений, длительность пребывания в стационаре и число легочных осложнений.

- **Рекомендовано** при отсутствии противопоказаний пациентам с РМП, подвергнутым РЦЭ с ортотопической пластикой, выполнение упражнений для укрепления мышц тазового дна сразу после удаления уретрального катетера с целью улучшения функции удержания мочи [447].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендовано** обучение пациентов с РМП, подвергнутых РЦЭ с ортотопической пластикой, технике опорожнения артифициального мочевого пузыря сразу после удаления уретрального катера [448].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: опорожнение начинается с расслабления сфинктера и тазового дна при одновременном мягком повышении внутрибрюшного давления. Постепенное увеличение емкости мочевого пузыря достигается за счет увеличения интервалов между опорожнениями. Интервалы опорожнения могут постепенно удлиняться по мере увеличения емкости неоцистиса до частоты опорожнения каждые 5-6 часов в течение дня и один раз ночью, таким образом достигая своей конечной функциональной емкости, примерно от 150-200 мл до 400-500 мл. Для оценки эффективности следует периодически оценивать объем остаточной мочи. При неэффективности и сохранении большого количества остаточной мочи, пациент должен быть проинструктирован о возможности проведения периодической самостоятельной катетеризации [467].

- **Рекомендовано** проведение массажа пациентам с РМП в послеоперационном периоде с целью уменьшения болевого синдрома, симптомов депрессии [450, 451].

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

Комментарий: массаж безопасен для онкологических пациентов. На сегодняшний день он включен в клинические рекомендации по дополнительной коррекции болевого синдрома у онкологических пациентов [452].

4.4. Второй, третий этап реабилитации

4.4.1. Реабилитация на фоне системной противоопухолевой терапии

- **Рекомендована** физическая реабилитация пациентов с РПМ, получающих системную противоопухолевую терапию, в течение лечения с целью улучшения качества жизни [455].

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

***Комментарий:** проведение физической реабилитации на фоне системной терапии РМП помогает профилактике слабости и утомляемости: показаны физические упражнения умеренной интенсивности в виде сочетания аэробной нагрузки и упражнений на сопротивление, дозированной ходьбы [456].*

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

- **Рекомендована** когнитивно-поведенческая терапия пациентам с РПМ на фоне системной противоопухолевой терапии для коррекции патологической усталости [456].

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

- Пациентам с РМП, получающим нейротоксичную системную противоопухолевую терапию, **рекомендована** ЛФК с включением упражнений на координацию и поддержание мелкой моторики для профилактики токсической периферической полинейропатии [457].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с РМП, получающим нейротоксичную системную противоопухолевую терапию, **рекомендован** массаж с целью снижения риска развития периферической полинейропатии [458].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

4.4.2. Реабилитация в процессе лучевой терапии

- Пациентам с РМП, получающим ЛТ, **рекомендованы** силовые тренировки с целью увеличения мышечной силы и поддержания мышечной массы в процессе лечения [459, 460].

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

- Пациентам с РМП и лучевым дерматитом, развившимся на фоне или после ЛТ, **рекомендовано** назначение низкоинтенсивной лазеротерапии для коррекции данного НЯ [461].

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

4.4.3 Реабилитация после завершения терапии

- Пациентам с РМП, завершившим противоопухолевое лечение, **рекомендована** модификация образа жизни (поддержание массы тела, повышение уровня физической активности, коррекция диеты, отказ от курения) с целью улучшения качества жизни [462].

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

- **Рекомендована** психологическая реабилитация пациентам с РМП после завершения лечения с целью коррекции уровня дистресса и улучшения качества жизни [466].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендовано** пациентам с РМП, подвергнутым РЦЭ с пластическим замещением мочевого пузыря сегментом подвздошной кишки, проводить определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови для своевременного выявления и коррекции его дефицита [432, 433].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарий:** резекция терминального отдела подвздошной кишки может привести к дефициту витамина В12 [433].*

- **Рекомендовано** пациентам с РМП, подвергнутым РЦЭ с формированием ортотопического резервуара, проведение чрезкожной электростимуляции по пояснично-крестцовую область и надлобковую область в сочетании с упражнениями для укрепления мышц тазового дна с целью коррекции нарушений функции мышц тазового дна и хронической тазовой боли [483].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендовано** применение тиббиальной нейромодуляции для коррекции недержания мочи у пациентов с РМП, подвергнутым РЦЭ с формированием ортотопического резервуара [484].

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

***Комментарий:** тиббиальная нейромодуляция сопоставима по эффективности с сакральной электростимуляцией для коррекции нарушений функции тазовых органов [485].*

- **Рекомендовано** применение гипербарической оксигенации для коррекции поздней мочеполовой и гастроинтестинальной лучевой токсичности у пациентов с РМП, получавших ЛТ [486].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендовано** направление пациентов с РМП на санаторно-курортное лечение после завершения лечения РМП и исключения прогрессирования и местного рецидива основного заболевания [497].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** на санаторно-курортное лечение в настоящее время могут быть направлены пациенты III клинической группы диспансерного наблюдения, получившие радикальное противоопухолевое лечение, полностью его закончившие и не имеющие признаков рецидива или метастазов опухоли. Для направления больного на медицинскую реабилитацию врач-онколог специализированного онкологического амбулаторно-поликлинического учреждения должен выдать медицинскую справку, действующую в течение 1 месяца, за подписью заведующего отделением. В данной справке указывается основной диагноз, клиническая группа диспансерного наблюдения, подтвержденная результатами контрольного комплексного обследования. Через 1-2 месяца после окончания курса медицинской реабилитации в санаторно-курортных условиях больная должна явиться на осмотр к онкологу амбулаторно – поликлинического учреждения, на учете которого находится. Через 3 – 6 месяцев после окончания радикального лечения пациенты могут быть направлены в местные санатории или на курорты той климатической зоны, где постоянно проживают в любое время года. На южные курорты для жителей северных районов рекомендуется зимний период и не ранее 6 - 12 месяцев после окончания радикального лечения. Не рекомендуется направление пациентов на курорты с клинически неблагоприятным классом погоды с выраженными межсезонными и внутри суточными резкими изменениями погодных факторов, курорты с термальными источниками, климатом с высоким температурным фоном, повышенными влажностью и интенсивностью ультрафиолетовой радиации.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика заболевания

Меры профилактики РМП не разработаны.

5.2 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** с целью осуществления диспансерного наблюдения у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00–D09 МКБ-10, организовать диспансерный прием (осмотр, консультацию) врача-онколога в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями [127, 142, 146-152, 241, 281, 286, 294, 338, 358, 370-377].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» для пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО.*

5.2.1 Наблюдение после радикального лечения пациентов с РМП

5.2.1.1 Наблюдение после лечения пациентов с НМИРМП

- С целью раннего выявления рецидива **рекомендуется** наблюдение за излеченными пациентами с НМИРМП. Интенсивность наблюдения различается в зависимости от риска и ожидаемых сроков развития рецидива [349].
 - **Группа низкого риска:** в первый год после ТУР мочевого пузыря — цистоскопия через 3 и 12 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям.
 - **Группа промежуточного риска:** в первый год после ТУР мочевого пузыря — цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3, 6 и 12 мес., во второй год — каждые 6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет, затем — по клиническим показаниям.
 - **Группа высокого риска, включая подгруппу высочайшего риска:** в первые 2 года после ТУР — цистоскопия, цитологическое исследование мочи каждые 3 мес., 3–5 год — каждые 6 мес., далее — ежегодно, после

10 лет наблюдения — по клиническим показаниям. КТ брюшной полости и таза с контрастным усилением — через 12 мес., затем до 10 лет — один раз в 1 год, затем — по клиническим показаниям [127, 281].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5.2.1.2 Наблюдение за пациентами, излеченными от МИРМП T2-T4aN0-N1M0

- С целью своевременного выявления рецидива **рекомендовано** проводить динамическое наблюдение за пациентами с МИРМП, подвергнутыми РЦЭ или достигшими полного эффекта после ЛТ [142, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 358].

После радикальной цистэктомии с или без периоперационной терапии:

- КТ или МРТ брюшной полости и таза с контрастным усилением, КТ органов грудной полости — каждые 3 мес. в течение 2 лет, далее каждые 6 мес. — до 5 лет; в последующие 5 лет показано ежегодное УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза;
- цитологическое исследование мочи каждые 6 мес. — в течение 2 лет, далее — по клиническим показаниям;
- осмотр, общий и биохимический анализы крови, в т. ч. с оценкой почечной функции, если проводилась химиотерапия каждые 3 мес. — в течение 1 года, далее — по клиническим показаниям.

После ЛТ с или без радиомодифицирующей ХТ:

- КТ или МРТ брюшной полости и таза с контрастным усилением, КТ органов грудной полости — каждые 3–6 мес. в течение 2 лет, далее ежегодно — до 5 лет;
- цистоскопия — каждые 3 мес. в течение 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3 и 4 года, далее ежегодно — до 10 лет;
- цитологическое исследование мочи каждые 6 мес. — в течение 2 лет, далее — по клиническим показаниям;
- осмотр, общий и биохимический анализы крови — каждые 3 мес. в течение 2 лет, далее — по клиническим показаниям [142, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 358].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с МИРМП, получавших радикальное лечение [143, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 358].

5.3 Наблюдение в процессе лечения пациентов с распространенным раком мочевого пузыря

Наблюдение в процессе лечения проводится с целью оценки эффективности и токсичности, включает периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Оценку эффекта необходимо проводить после каждых 2–3 циклов ХТ с помощью данных общего осмотра, выяснения жалоб, цистоскопии и цитологического исследования мочи) у пациентов с неудаленным мочевым пузырем) и результатов инструментальных методов обследования, использовавшихся на этапе первоначальной диагностики. КТ органов грудной полости, КТ или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выполняются не реже 1 раза в 3 месяца или чаще, по клиническим показаниям.

- **Рекомендуется** проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП каждые 3 месяца от начала лечения. Пациентам с измеряемыми опухолевыми очагами, получающим ХТ, конъюгатную терапию или таргетную терапию, оценка эффекта производится по критериям RECIST; пациентам, получающим ингибиторы PD-1/PD-L1, – по критериям iRECIST. В случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания возможно назначение контрольного обследования раньше намеченного срока [241, 286, 294, 338, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 377].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: данный режим наблюдения заимствован из РКИ режимов лекарственной терапии, имеющих доказанную эффективность при РМП.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер

(онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем

информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной

власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими

заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую
- 3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;
- 4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным

медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Первый этап медицинской реабилитации онкологическим больным необходимо осуществлять в структурных подразделениях медицинской организации, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в стационарных условиях по профилям: "анестезиология и реаниматология", "онкология". Второй этап медицинской реабилитации следует осуществлять при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в стационарных условиях в отделении медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями, созданных в медицинских организациях, в том числе в центрах медицинской реабилитации, санаторно-курортных организациях. Третий этап медицинской реабилитации необходимо осуществлять при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и (или) в условиях дневного стационара (амбулаторное отделение медицинской реабилитации, отделение медицинской реабилитации дневного стационара), в том числе в центрах медицинской реабилитации, санаторно-курортных организациях [427].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Факторы прогноза у пациентов с РМП

Наиболее значимые факторы для НМИРМП, определяющие вероятность рецидива и прогрессии: количество опухолей, их размер, частота рецидивов в анамнезе, категория Т, наличие сопутствующей CIS, степень злокачественности опухоли.

Независимыми факторами, негативно влияющими на общую выживаемость при проведении химиотерапии, являются: статус по шкале Карновского $<80\%$, оценка по шкале ECOG ≤ 2 , (приложение Г1 и Г2) и наличие висцеральных метастазов.

К неблагоприятным прогностическим факторам при проведении 2 линии химиотерапии относят: общее состояние по шкале ECOG >1 (приложение Г1), уровень гемоглобина <10 г/дл. Другим дополнительным фактором, имеющим прогностическое значение при проведении 2 линии химиотерапии, является эффективность 1 линии терапии и время до прогрессирования болезни более 12 мес. после ее применения. Соответственно, повторное назначение химиотерапии через 12 мес. после ранее

достигнутого эффекта на предыдущей линии может быть оправданной тактикой лечения пациентов с благоприятными прогностическими характеристиками.

7.2 Молекулярная неинвазивная диагностика с определением белковых и цитогенетических онкомаркеров в моче

- **Рекомендуется** не применять рутинное определение белковых и цитогенетических онкомаркеров в моче для диагностики и динамического наблюдения за пациентами с РМП [65, 66, 67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Учитывая неоднозначные показатели чувствительности и специфичности ЦИ мочи, были предложены к использованию целый ряд маркеров мочи [65]. Однако ни один из них в настоящее время не применяется в рутинной практике и не указан в клинических рекомендациях. В табл. 5 представлены некоторые диагностические тесты мочи, результаты которых были оценены в различных клинических исследованиях с достаточным количеством пациентов [66, 67, 68].

Таблица 5. Краткая информация об основных маркерах, выявляемых в моче

Маркеры	ОЧ, %	ОС, %	Чувствительность по отношению к опухолям T1G3, %	УД
FISH test	30–86	63–95	66–70	3
Микросателлитный анализ	58–92	73–100	90–92	1b
Immunocytochemical test	52–100	63–75	62–92	3
NMP22	47–100	55–98	75–83	3
bladder tumor antigen test stat	29–83	56–86	62–75	3
Цитокератины	12–88	73–95	33–100	3

ОЧ – общая чувствительность, ОС – общая специфичность

Имеющиеся данные на основании полученных результатов оценки различных тест-систем позволяют сделать следующие выводы:

- Чувствительность обычно выше за счет меньшей специфичности по сравнению с ЦИ мочи [69, 70, 71, 72, 73].
- Доброкачественные процессы и предшествующие инстилляции вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** могут влиять на результаты многих тестов мочевого маркера [69, 70].

- Требования к чувствительности и специфичности теста мочевого маркера в значительной степени зависят от клинической картины (скрининг, первичный процесс, динамическое наблюдение [группа риска: высокий риск, низкий или промежуточный]) [70, 71, 72, 73, 74].

- Положительные результаты цитологического анализа, FISH test, белка ядерного матрикса 22 и микросателлитного анализа у пациентов с отрицательными данными цистоскопии и компьютерной томографии ВМП позволяют с большей вероятностью выявить возникновение рецидива и, возможно, прогрессирования [75, 76, 77, 78, 79, 80].

Молекулярно-генетические методы исследования применяют в лабораторной диагностике рака мочевого пузыря, в основном, для решения трех практических задач: уточняющей неинвазивной диагностики рецидива НМИРМП для снижения количества ненужных цистоскопий с биопсиями, выявления молекулярных мишеней метастатического РМП для таргетной терапии и диагностики редких наследственных форм РМП [133].

Тест-системы для неинвазивной диагностики РМП и его рецидива в моче представляют собой в большинстве случаев комбинированный тест на несколько частых мутаций РМП (*FGFR3*, *TERT*), аберрантно гиперметилированных генов, экспрессию РНК и/или белковых онкомаркеров. Эти тесты в большей мере предназначены для уточняющей диагностики при мониторинге возникновения рецидива НМИ РМП в узких когортах пациентов, для которых характерна низкая чувствительность цитологического анализа (небольшие высокодифференцированные опухоли, гематурия) [134, 135, 136, 236, 243, 245].

Однако мультицентровые исследования с этими тест-системами пока не проведены, их в основном применяют в LDT-формате, и в настоящее время молекулярно-генетические тест-системы для неинвазивной диагностики РМП в актуальные версии ведущих зарубежных и отечественных клинических рекомендаций (консенсусов) не входят.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек при макрогематурии (на этапе установления диагноза).	Да/Нет
2.	Проведена цистоскопия (на этапе установления диагноза).	Да/Нет
3.	Проведено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (на этапе установления диагноза).	Да/Нет
4.	Выполнена магнитно-резонансная томография малого таза с контрастированием до начала противоопухолевого лечения.	Да/Нет
5.	Выполнено хирургическое лечение пациенту с неметастатическим операбельным раком мочевого пузыря, не имеющему противопоказаний для данного вида лечения, с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала.	Да/Нет
6.	Проведена внутривульварная терапия противоопухолевым препаратом пациенту с немусечно-инвазивным раком мочевого пузыря, не имеющему противопоказаний для данного вида лечения.	Да/Нет
7.	Проведена неоадьювантная противоопухолевая терапия пациенту с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, не имеющему противопоказаний для данного вида лечения.	Да/Нет
8.	Выполнена радикальная цистэктомия пациенту с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, не имеющему противопоказаний для данного вида лечения.	Да/Нет
9.	Проведена адьювантная противоопухолевая терапия пациенту с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря pT2–4 и/или N1-3 в течение 90 дней после радикальной цистэктомии при отсутствии противопоказаний для данного вида лечения.	Да/Нет
10.	Проведена системная противоопухолевая лекарственная терапия пациенту с неоперабельным мышечно-инвазивным и/или метастатическим раком мочевого пузыря, не имеющему противопоказаний для данного вида лечения.	Да/Нет

Список литературы

1. Freedman N.D. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011. 306: 737.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1-1438.
3. Brennan P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer 2000. 86: 289.
4. Gandini S. et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2008. 122: 155.
5. Burger M. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013. 63: 234.
6. Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol 2014. 66: 59.
7. Colt J.S. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med 2014. 71: 667.
8. Pesch B. et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health 2013.
9. Steinmaus C. et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014. 23: 1529.
10. Buckland G. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. Int J Cancer 2014. 134: 2504.
11. Liu H. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. Eur J Cancer Prev 2015. 24: 508.
12. Vieira A.R. et al. Fruits, vegetables and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2015. 4: 136.
13. Zhao L. et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Oncotarget 2017. 8: 33990.
14. Tuccori M. et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ 2016. 352: i1541.
15. Chrouser K. et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol 2005. 174: 107.
16. Nieder A.M. et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol 2008. 180: 2005.

17. Zelefsky M.J. et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012. 83: 953.
18. GLOBOCAN 2022 v1.1. International Agency for Research on Cancer. Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022. Access date 2024. <https://gco.iarc.who.int>.
19. GLOBOCAN 2025. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases and deaths from 2022 to 2025, Both sexes. <https://gco.iarc.who.int>.
20. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Access date December 2022. <https://shorturl.at/EcVkm>.
21. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, Н.Ю. Золотарева. Злокачественные новообразования в России в 2024 году. Заболеваемость. Москва, 2025.
22. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Злокачественные новообразования в России в 2023 году. Заболеваемость и смертность. Москва, 2024.
23. Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014. 66: 59.
24. Злокачественное новообразование пузыря (C67)/<https://mkb-10.com/index.php>; дата обращения 3.3.26.
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol. 8). <https://publications.iarc.fr/610>.
26. TNM Classification of Malignant Tumours, 9th Edition/ James D. Brierley (Editor), Meredith Giuliani (Editor), Brian O'Sullivan (Editor), Brian Rous (Editor), Elizabeth Van Eycken (Editor) ISBN: 978-1-394-21687-1.
27. Cancer Protocol Templates./ <https://documents.cap.org/documents/New-Cancer-Protocols>; дата обращения 10.3.26.
28. Downes MR, van der Kwast TH, Lopez-Beltran A, Cheng L. Grading of bladder cancer: updates, controversies and practical solutions. *Histopathology*. 2026 Jan;88(1):86-107. doi: 10.1111/his.15559. PMID: 41384703; PMCID: PMC12700064.
29. Paner GP, Kamat A, Netto GJ, Samaratunga H, Varma M, Bubendorf L, van der Kwast TH, Cheng L; Members of the ISUP Bladder Tumor Consensus Panel. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer. Working Group 2: Grading of Mixed Grade, Invasive Urothelial Carcinoma Including Histologic Subtypes and Divergent Differentiations, and Non-Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2024 Jan 1;48(1):e11-e23. doi: 10.1097/PAS.0000000000002077. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37382156.

30. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):338-348.
31. Mak, R.H., et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3801.
32. Williams SB, Shan Y, Jazzar U, et al. Comparing survival outcomes and costs associated with radical cystectomy and trimodal therapy for older adults with muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Surg*. 2018;153(10):881-889.
33. Häggström C, Garmo H, de Luna X, et al. Survival after radiotherapy versus radical cystectomy for primary muscle-invasive bladder cancer: a Swedish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med*. 2019;8:2196-2204.
34. Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 Oct 14;10:564779.
35. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res*. (2011) 31: 985–90.
36. Kotha NV, Kumar A, Nelson TJ, Qiao EM, Qian AS, Voora RS, McKay RR, Stewart TF, Rose BS. Treatment Discontinuation in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Chemoradiation. *Adv Radiat Oncol*. 2021 Oct 25;7(1):100836.
37. Sondergaard, J., et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol*, 2014. 53: 1321; Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology*, 2007. 69: 80.
38. Marcq, G., et al. Benefit of Whole-Pelvis Radiation for Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: An Inverse Probability Treatment Weighted Analysis. *J Clin Oncol*, 2024: JCO2302718.
39. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88.
40. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, Zlotecki RA, Sause WT, True LD. The initial results in muscle-invading bladder cancer of

RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*. 2000;5(6):471-6.

41. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, Zietman AL, Tanguay S, Sandler HM. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 Apr;73(4):833-7.

42. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, Buyyounouski MK, Sandler H, Zietman AL. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):863-72.

43. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, Symonds P, Wylie JP, Ramani V, Sangar V, Lyons J, Bottomley I, McCaul D, Clarke NW, Kiltie AE, Cowan RA. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):733-8.

44. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu CL, Parker W, Lautenschlaeger T, Zietman AL, Efsthathiou JA, Jani AB, Kucuk O, Souhami L, Rodgers JP, Sandler HM, Shipley WU. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 1;37(1):44-51.

45. Fokdal L, Høyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol*. 2004 Aug;72(2):139-45.

46. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Shipley WU. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1772-6.

47. Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clin Oncol*. 2014; 26(8): 506-514.

48. Gore JL, Litwin MS, Lai J, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer I*. 2010; 102(11): 802-811.

49. Bekelman JE, Handorf EA, Guzzo T, et al. Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and

misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value Health*. 2013; 16(4): 610-618.

50. Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM, et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2017; **123**(22): 4337-4345.

51. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, Tsao CK, Boffetta P, Wiklund P, Oh WK, Mazumdar M, Ferket B. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2627-35.

52. Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, Tart K, Parikh S, Shah JB, Delacroix SE, Navai N, Siefker-Radtke A, Dinney CP, Pisters LL, Kamat AM. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol*. 2016 Feb;34(2):59.e1-8.

53. Kool, R., et al. Benefit of Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer Patients Treated with Radiation-based Therapy in a Real-world Setting: An Inverse Probability Treatment Weighted Analysis. *Eur Urol Oncol*, 2024.

54. Zaghloul, M.S., et al. The Value and Safety of Adjuvant Radiation Therapy After Radical Cystectomy in Locally Advanced Urothelial Bladder Cancer: A Controlled Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024. 120: 658.

55. Seisen, T., et al. Efficacy of High-Intensity Local Treatment for Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Propensity Score-Weighted Analysis From the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3529; Fischer-Valuck, B.W., et al. Association Between Local Radiation Therapy to the Primary Bladder Tumor and Overall Survival for Patients with Metastatic Urothelial Cancer Receiving Systemic Chemotherapy. *Eur Urol Oncol*, 2022. 5: 246.

56. Ramirez D. et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016. 117: 783.

57. Fossa S.D. et al. Clinical significance of the “palpable mass” in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991. 67: 54.

58. Wijkstrom H. et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998. 81: 686.

59. Ploeg M. et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012. 30: 247.
60. Yafi F.A. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015. 33: 66. e25.
61. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009. 22 Suppl 2: S53.
62. Raitanen M.P. et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002. 41: 284.
63. Karakiewicz P.I. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006. 97: 997.
64. Soria F. et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 36: 1981.
65. Starke N. et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU Int* 2016. 117: 611.
66. Roobol M.J. et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol* 2010. 28: 686.
67. Babjuk M. et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT_apT₁ bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008. 71: 718.
68. Lokeshwar V.B. et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005. 66: 35.
69. Lotan Y. et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010. 28: 441.
70. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008. 26: 646.
71. Schlomer B.J. et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2010. 183: 62.
72. Kamat A.M. et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int* 2011. 108: 1119.
73. van Rhijn B.W. et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005. 47: 736.
74. Beukers W. et al. FGFR3 TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol* 2017. 197: 1410.

75. Critelli R. et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget* 2016. 7: 67435.
76. van der Aa M.N. et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol* 2009. 55: 659.
77. Roupret M. et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int* 2008. 101: 1448.
78. Todenhofer T. et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC Cancer* 2015. 15: 155.
79. Kim P.H. et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2014. 114: 354.
80. Paner G.P. et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv AnatPathol* 2017. 24: 113.
81. Grignon D. et al. Carcinoma of the Bladder Histopathology Reporting Guide 1st Edition, 2018, International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), Sydney, Australia.
82. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#note_42 (Last access on October, 2019).
83. Kurth K.H. et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995;2(Suppl 2):8–22.
84. Krajewski W. et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res* 2017. 26: 625.
85. Aaronson D.S. et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009. 104: 506.
86. Mariappan P. et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010. 57: 843.
87. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#note_111, Figure 5.1: Bladder diagram (Last access on October, 2019).
88. Kausch I. et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010. 57: 595.

89. Mowatt G. et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011. 27: 3.
90. Neuzillet Y. et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol* 2014. 32: 1135.
91. Draga R.O. et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010. 57: 655.
92. Ray E.R. et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette–Guerin. *BJU Int* 2010. 105: 789.
93. Stenzl A. et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010. 184: 1907.
94. Zheng C. et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012. 110: E680.
95. Drejer D. et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol* 2017. 51: 120.
96. Kim S.B. et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol* 2018. 59: 98.
97. Ye Z. et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep* 2015. 5: 10905.
98. Naito S. et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol* 2016. 70: 506.
99. van der Meijden A. et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999. 35: 267.
100. Hara T. et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol* 2009. 16: 293.

101. Palou J. et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol* 2012. 62: 118.
102. Mungan M.U. et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005. 48: 760.
103. DeGeorge K.C. et al. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 15;96(8):507-514.
104. Babjuk M. et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 Nov;76(5):639-657. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.016. Epub 2019 Aug 20.
105. Choyke P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician* 2008. 78: 347.
106. Dyrskjøt L, Hansel DE, Efsthathiou JA, et al. (October 2023). "Bladder cancer". *Nat Rev Dis Primers*. 9 (1) 58. doi:10.1038/s41572-023-00468-9. PMC 11218610. PMID 37884563,
107. Hahn NM (2022) Cancer of the bladder and urinary tract. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*, 21th edn. McGraw Hill. Accessed 30 Jul 2023. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=263362878>.
108. Ghandour R, Freifeld Y, Singla N. & Lotan Y. Evaluation of hematuria in a large public health care system. *Bladder Cancer* 5, 119–129 (2019).
109. Rai BP et al. Systematic review of the incidence of and risk factors for urothelial cancers and renal cell carcinoma among patients with haematuria. *Eur. Urol*. 82, 182–192 (2022).
110. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget*. 2023 Feb 25;14:153-172. doi: 10.18632/oncotarget.28367.
111. Xia L, Guzzo TJ. Preoperative Anemia and Low Hemoglobin Level Are Associated With Worse Clinical Outcomes in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr;15(2):263-272.e4. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.017. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27665259.
112. Hackemer P, Małkiewicz B, Menzel F, Drabik A, Tupikowski K, Zdrojowy R. Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: The impact of serum creatinine level. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Jan;30(1):77-82. doi: 10.17219/acem/130597.

113. Wu J, Chen L, Wang Y, Tan W, Huang Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. *Onco Targets Ther.* 2019 Jul 2;12:5201-5213. doi: 10.2147/OTT.S204403. eCollection 2019.
114. Zareba P, Duivenvoorden WCM, Pinthus JH. Thromboembolism in Patients with Bladder Cancer: Incidence, Risk Factors and Prevention. *Bladder Cancer.* 2018 Apr 26;4(2):139-147. doi: 10.3233/BLC-170146.
115. Azuma T, Nagase Y, Oshi M. Pyuria predicts poor prognosis in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Sep;11(3):331-6. doi: 10.1016/j.clgc.2013.04.002. Epub 2013 May 9.
116. Brausi M. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002. 41: 523.
117. Grimm M.O. et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003. 170: 433.
118. Divrik R.T. et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006. 175: 1641.
119. Dalbagni G. et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009. 56: 903.
120. Palou J. et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol* 2018. 36: 1621.
121. Baltaci S. et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette–Guerin. *BJU Int* 2015. 116: 721.
122. Kramer M.W. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015. 33: 1937.
123. Hurle R. et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology* 2016. 90: 126.
124. Migliari R. et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Non-muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol* 2015. 29: 1258.

125. Zhang X.R. et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. *Photomed Laser Surg* 2015. 33: 517.
126. Pfister C. et al. Efficacy and tolerance of one-third full dose bacillus Calmette–Guérin maintenance therapy every 3 months or 6 months: Two-year results of URO-BCG-4 multicenter study // *International Journal of Urology*. – 2015. – Т. 22. – №. 1. – С. 53-60.
127. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
128. Lamm D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992. 19: 499.
129. Losa A. et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000. 163: 68.
130. Griffiths T.R. et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette–Guerin without maintenance. *J Urol* 2002. 167: 2408.
131. Takenaka A. et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette–Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008. 15: 309.
132. Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Глава 1. Молекулярно-биологические основы патогенеза и генетические основы рака мочевого пузыря. Монография «Рак мочевого пузыря» под ред. М.И. Когана. – М.: Медфорум. 2017. – 262 стр. - С. 10-21.
133. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2019;15(4):18–29.
134. Hayashi Y., Fujita K., Netto G.J., Nonomura N. Clinical application of TERT promoter mutations in urothelial carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:705440.
135. Kavalieris L., O'Sullivan P., Frampton C. et al. Performance characteristics of a multigene urine biomarker test for monitoring for recurrent urothelial carcinoma in a multicenter study. *J Urol*. 2017;197(6):1419-1426.
136. van Gils-Gielen R.J. et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology* 1995. 45: 581.
137. Huguet J. et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005. 48: 53.

138. Fritsche H.M. et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010. 57: 300.
139. May M. et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2011. 45: 251.
140. Shariat S.F. et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007. 51: 137.
141. Moschini M. et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016. 117: 604.
142. Schrier B.P. et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004. 45: 292.
143. Kamat A.M. et al. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006. 175: 881.
144. Stein J.P. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001. 19: 666.
145. Hautmann R.E. et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012. 61: 1039.
146. Shariat S.F. et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006. 176: 2414.
147. Hautmann R.E. et al. Urinary diversion. *Urology* 2007. 69: 17.
148. Miller D.C. et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003. 169: 105.
149. Extermann M. et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998. 16: 1582.
150. Bruins H.M. et al. The effect of the time interval between diagnosis of muscle-invasive bladder cancer and radical cystectomy on staging and survival: A Netherlands Cancer Registry analysis. *Urol Oncol* 2016. 34: 166.e1.
151. Ayres B.E. et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int* 2008. 102: 1045.
152. Shabsigh A. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009. 55: 164.

153. Ok J.H. et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005. 174: 1177.
154. Ubrig B. et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology* 2004. 63: 973.
155. Zebic N. et al. Radical cystectomy in patients aged $\geq$ 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005. 95: 1211.
156. Nielsen M.E. et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014. 114: 46.
157. Lebrete T. et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol* 2002. 42: 344.
158. Mertens L.S. et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol* 2014. 191: 1250.
159. Stenzl A. et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005. 3: 138.
160. Simone G. et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol* 2013. 20: 390.
161. Holmer M. et al. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J Urol* 2009. 27: 521.
162. Jensen J.B. et al. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol* 2012. 19: 39.
163. Zlotta A.R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol* 2012. 61: 243.
164. Zehnder P. et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011. 186: 1261.
165. Abol-Enein H. et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol* 2011. 60: 572.
166. Dharaskar A. et al. Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy? *Indian J Cancer* 2011. 48: 230.
167. Liu J.-J. et al. 1404. Practice patterns of pelvic lymph node dissection for radical cystectomy from the Veterans Affairs Central Cancer Registry (VACCR). *J Urol* 185: e562.
168. Simone G. et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol* 187: e708.

169. Bostrom P.J. et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. *J Urol*. 185: e640.
170. Mandel P. et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2014. 32: 1184.
171. Bi L. et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014. 113: E39.
172. Schneider, M.P., Burkhard, F.C. Management of Incontinence After Orthotopic Bladder Substitution Post-Radical Cystectomy. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 14, 125–129 (2019) doi:10.1007/s11884-019-00517-8.
173. Novara G. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015. 67: 376.
174. Wilson T.G. et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2015. 67: 363.
175. Bochner B.H. et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 2015. 67: 1042.
176. Yuh B. et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015. 67: 402.
177. Hautmann R.E. et al. Lessons learned from 1000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010. 184: 990.
178. Ahmadi H. et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol* 2013. 189: 1782.
179. Suzuki K. et al. Comparison of the Perioperative and Postoperative Outcomes of Ileal Conduit and Cutaneous Ureterostomy: A Propensity Score-Matched Analysis. *Urol. Int.* 2019. *Urol Int.* 2019 Dec 18;1-7. doi: 10.1159/000504681.
180. Kilciler M. et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006. 77: 245.
181. Nieuwenhuijzen J.A. et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008. 53: 834.
182. Madersbacher S. et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003. 169: 985.
183. Wood D.N. et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004. 172: 2300.

184. Neal D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985. 290: 1695.
185. Benson M.C. et al. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999. 26: 125.
186. Gerharz E.W. et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001. 40: 625.
187. Jonsson O. et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001. 40: 632.
188. Wiesner C. et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006. 24: 315.
189. Wiesner C. et al. Long-term follow-up of the intussuscepted ileal nipple and the in situ submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006. 176: 155.
190. Stein J.P. et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006. 24: 296.
191. Hautmann R.E. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006. 24: 305.
192. Gakis G. et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *AktuelleUrol* 2011. 42: 109.
193. Yossepowitch O. et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003. 169: 177.
194. Efstathiou, J.A., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*, 2012. 61: 705.
195. Giacalone, N.J., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*, 2017. 71: 952.
196. Suer, E., et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J Urol*, 2016. 34: 847.
197. Ploussard, G., et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 120.
198. Solsona E. et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010. 184: 475.
199. Luca S., MihaescuT. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar)* 2013; 8(1):53-8.

200. Morales A. et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976. 116: 180.
201. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.
202. Bohle A. et al. Intravesical bacille Calmette–Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004. 63: 682.
203. Martínez-Piñeiro J.A. et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette–Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002. 89: 671.
204. Ojea A. et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007. 52: 1398.
205. Sylvester R.J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002. 168: 1964.
206. van der Meijden A.P. et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003. 44: 429.
207. Herr H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* 2012. 187: 435.
208. Herr H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naïve patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* 2012. 110: E658.
209. Lamm D.L. et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992. 147: 596.
210. Sylvester R.J. et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016. 69: 231.
211. Sylvester R.J. et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008. 53: 709.

212. Huncharek M. et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001. 21: 765.
213. Bohle A. et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol* 2009. 56: 495.
214. Giesbers A.A. et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol* 1989. 63: 176.
215. Au J.L. et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001. 93: 597.
216. Kuroda M. et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer—The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol* 2004. 45: 600.
217. Bohle A. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003. 169: 90.
218. Shelley M.D. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004. 93: 485.
219. Dalbagni G. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001. 165: 1111.
220. Bassi P. et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999. 161: 1494.
221. David K.A. et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007. 178: 451.
222. Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol* 2023;34:693-702.
223. von der Maase, H., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4602.

224. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 191.
225. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963.
226. Plimack, E.R., et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1895.
227. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003. 361: 1927.
228. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851.
229. Sylvester R. et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000. 11: 851.
230. Donat S.M. et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009. 55: 177.
231. Studer U.E. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994. 152: 81.
232. Stadler W.M. et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002. 7: 153.
233. von der Maase H. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3068-77.
234. Sternberg C.N. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007. 34: 122.
235. Karnes R.J., Fernandez C.A., Shuber A.P. A noninvasive multianalyte urine-based diagnostic assay for urothelial cancer of the bladder in the evaluation of hematuria. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(9):835–42.
236. Sternberg C.N. et al. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003. 46 Suppl: S105.

237. Seymour L., et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143–52. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2.
238. Sternberg C.N. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001. 19: 2638.
239. Galsky M.D. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011. 29: 2432.
240. De Santis M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II - results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009. 27: 5634.
241. Culine S. et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006. 94: 1395.
242. Roperch J.P., Grandchamp B., Desgrandchamps F. et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):704.
243. Balar A.V. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2017. 389: 67.
244. Rodriguez Pena M.D.C., Springer S.U., Taheri D. et al. Performance of novel non-invasive urine assay UroSEEK in cohorts of equivocal urine cytology. *Virchows Arch*. 2020;476(3):423-429.
245. Sharma P. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017. 18: 312.
246. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 3.2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Дата обращения: 03.03.2026.
247. Warrick J.I., Knowles M.A., Yves A. et al. Report from the International society of urological pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. II. Molecular pathology of bladder cancer: progress and challenges. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(7):e30-e46.

248. Garje R., An J., Obeidat M. et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors in urothelial cancer. *Oncologist*. 2020;25(11):e1711-e1719.
249. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
250. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191–205.
251. Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit Instructions for Use (Handbook) v.04.2019. <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-solid-tumor/therascreen-fgfr-rgq-rt-pcr-kit-us>. Дата обращения: 15.10.2021 г.
252. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009, 45(2):228–247.
253. Stratton R.J., Hackston A., Longmore D., et al. (2004) Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr* 92, 799 – 808.
254. De Bruijn E.A., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C upon different dwelling times. *Int J Cancer* 1992;51(3):359–64.
255. Цуканов А.С., Кашников В.Н., Пикунов Д.Ю., Чернышов С.В. Учебно-методическое пособие: Синдром Линча. Диагностика, мониторинг и лечение; ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. – Москва: 2021. – 40 с.
256. De Luca R. et al. Vinflunine in Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder in Progression after a Platinum-Containing Regimen. *Oncology*. 2019 Aug 28;1-7. doi: 10.1159/000502116.
257. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015.
258. Lindner A.K., Schachtner G., Tulchiner G. et al. Lynch syndrome: its impact on urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):531.
259. Hafeez, S., et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 115.
260. Tonoli, S., et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 52.
261. Blank LE, Koedooder K, van Os R, et al. Results of bladder-conserving treatment, consisting of brachytherapy combined with limited surgery and external beam radiotherapy, for

patients with solitary T1-T3 bladder tumours less than 5 cm in diameter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:454–458.

262. Koning CC, Blank LE, Koedooder C, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol.* 2012;23:2948–2953.

263. Van der Steen-Banasik EM, Visser AG, Reinders JG, et al. Saving bladders with brachytherapy: implantation technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;3:622–629.

264. Korpics, M., et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. *J Radiat Oncol*, 2017. 6: 387.

265. Diaz, D.A., et al. Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 378.

266. Smith JA Jr. et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805.

267. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931.

268. Zaghloul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*, 2018. 153: e174591.

269. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 659.

270. Bayoumi, Y., et al. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer Manag Res*, 2014. 6: 459.

271. Berger AP. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*. 2003 Feb;61(2):338-41.

272. Oberle AD. et al. Optimizing Nutrition Prior to Radical Cystectomy. *Curr Urol Rep*. 2018 Oct 18;19(12):99. doi: 10.1007/s11934-018-0854-4.

273. Rammant E. et al. A Systematic Review of Exercise and Psychosocial Rehabilitation Interventions to Improve Health-Related Outcomes in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Clin Rehabil*, 32 (5), 594-606 May 2018.

274. Smith J, Pruthi RS, McGrath J. Enhanced recovery programmes for patients undergoing radical cystectomy. *Nat Rev Urol*. 2014;11(8):437–44.

275. Silverdale N. et al. Massage and reflexology for post-operative cancer cystectomy patients: Evaluation of a pilot service. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 Feb;34:109-112. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.11.010. Epub 2018 Nov 14.
276. Mehling WE, Jacobs B, Acree M, et al.: Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 33 (3): 258-66, 2007.
277. MuziJLet al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 15_suppl (May 2012) 9019-9019 54).
278. Rick O. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics*, 38(2), 85-94.
279. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
280. Mariappan, P., et al. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 2005. 173: 1108.
281. van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol*, 2010.183: 76.
282. Niwa, N., et al. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in the surveillance of patients with initially diagnosed TaG1-2 bladder cancers: A matched-pair analysis. *Urol Oncol*, 2015. 33: 386 e15.
283. Salmanoglu E. et al. A glance at imaging bladder cancer. *Clin Transl Imaging*. 2018 Aug; 6(4): 257–269.doi: 10.1007/s40336-018-0284-9.
284. Zuiverloon TCM. et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: A consensus by the international bladder cancer network. *Urol Oncol*. 2018 Sep;36(9):423-431. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.014. Epub 2018 Mar 2.
285. Hurle R. et al. Active Surveillance for Low Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project.*J Urol*. 2018 Feb;199(2):401-406. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.091. Epub 2017 Aug 26.
286. BellmuntJ. Et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.*Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8. doi: 10.1093/annonc/mdu223. Epub 2014 Aug 5.
287. Bus MT. et al. Urothelial carcinoma in the upper urinary tract: developments in diagnostics, treatment and follow-up. *NedTijdschrGeneesk*. 2014;158:A7347. Review. Dutch.

288. Kari M. et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 84(6): 1257–1267.
289. <https://reference.medscape.com/drug/keytruda-pembrolizumab-999962>.
290. http://www.ascopost.com/News/48325?utm_medium=Email&utm_source=ExactTarget&utm_campaign=&utm_term=6301683 (Accessed on February 03, 2017).
291. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s048s049s050s051s052s061s062s064s065s066lbl.pdf (Accessed on March 26, 2018).
292. Gonzalez M. et al. Functional and Objective Results of Urinary Undiversions in Oncologic Patients. *Urology.* 2018 Oct;120:244-247. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.030. Epub 2018 Jun 30.
293. Choueiri T. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4785. Epub 2014 May 12.
294. Sundahl N. et al. Pembrolizumab for the treatment of bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Feb;18(2):107-114. doi: 10.1080/14737140.2018.1421461. Epub 2017 Dec 29.
295. Stadler WM. et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Nov;15(11):3394-8.
296. Mikhaylenko D.S., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Application areas of traditional molecular genetic methods and NGS in relation to hereditary urological cancer diagnosis. *J Oncol.* 2020;7363102.
297. Gupta S., Greenberg S., Grimmer J. et al. Inherited DNA repair gene mutations detected by tumor next generation sequencing in urinary tract cancers. *Fam Cancer.* 2017;16(4):545-550.
298. Costa W.H., Netto G.J., Cunha I.W. Urological cancer related to familial syndromes. *Int Braz J Urol.* 2017;43(2):192-201.
299. Balar AV. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl 6):284–285.
300. Galsky et al. Atezolizumab With or Without Chemotherapy in Metastatic Urothelial Cancer (IMvigor130): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial *Lancet* 2020 May 16; 395(10236):1547-1557. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.

301. T. Powles, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA1).
302. Bajorin D.F. et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3; 384(22):2102-2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442.
303. Matthew I. Milowsky Adjuvant nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC): Additional efficacy outcomes including overall survival (OS) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) from CheckMate 274. Journal of Clinical Oncology 43(5_suppl):658-658. DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.658.
304. Ниволумаб. Инструкция к лекарственному препарату ЛП-000287, 2024.
305. Атезолизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-004652-030620. Изм. №1 к ЛП-004652-030620.
306. Sideris S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer //Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – Т. 4. – №. 6. – С. 1063-1067.
307. Albany C., Sonpavde G. Docetaxel for the treatment of bladder cancer //Expert opinion on investigational drugs. – 2015. – Т. 24. – №. 12. – С. 1657-1664.
308. Sharma P., et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (checkmate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1590–1598.
309. Powles T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391:748.
310. Rosenberg JE, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387:1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
311. Sternberg CN, Loriot Y, James N. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019;76:73–81.
312. Lindner A.K., et al. Lynch syndrome: its impact on urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):531.

313. Mikhaylenko D.S., et al. Application areas of traditional molecular genetic methods and NGS in relation to hereditary urological cancer diagnosis. *J Oncol.* 2020;7363102.
314. Mathes J. et al. Trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer //Expert Review of Anticancer Therapy. – 2018. – T. 18. – №. 12. – C. 1219-1229.
315. Aboziada M. A. et al. Initial results of bladder preserving approach by chemoradiotherapy in patients with muscle invading transitional cell carcinoma //J Egypt Natl Canc Inst. – 2009. – T. 21. – №. 2. – C. 167-74.
316. Kent E. et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial //Journal of clinical oncology. – 2004. – T. 22. – №. 13. – C. 2540-2545.
317. Tkhakokhov M., Volkova M., Matveev V. et al. Outcome of salvage cystectomy in patients with muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl.* V 15 is13 2016 p e1710.
318. Fahmy O., et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2018. 36: 43.
319. Efsthathiou, J.A., et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4055.
320. Balar A.V. et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):919-930. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9. Epub 2021 May 26. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347. PMID: 34051177.
321. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22:246-255.
322. A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):1023-1033.
323. Mitin T. et al. Long-term outcomes among patients who achieve complete or near-complete responses after the induction phase of bladder-preserving combined-modality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a pooled analysis of NRG oncology/RTOG 9906 and 0233 //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2016. – T. 94. – №. 1. – C. 67-74.

324. Carmichael J. The role of gemcitabine in the treatment of other tumours //British Journal of Cancer. – 1998. – T. 78. – №. 3. – C. 21-25.
325. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: A preliminary report of a phase I study. Ann Oncol 5:182-184, 1994.
326. Lorusso V, Pollera CF, Temi M, et al: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Eur J Cancer 34:1208-1212, 1998.
327. Stadler WM, Kuzer T, Roth B, et al: A phase II trial of single agent gemcitabine in previously untreated patients ith metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 15:3394-3398, 1997.
328. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al: Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 15:3441-3445, 1997.
329. Tey J, Soon YY, Cheo T, et al. Efficacy of Palliative Bladder Radiotherapy for Hematuria in Advanced Bladder Cancer Using Contemporary Radiotherapy Techniques. In Vivo 2019;33:2161-7.
330. Ali A, Song Y, Mehta S, et al. Palliative Radiation Therapy in Bladder Cancer—Importance of Patient Selection: A Retrospective Multicenter Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105:389-93.
331. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:379-88.
332. Sideris S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer //Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – T. 4. – №. 6. – C. 1063-1067.
333. Galsky M. D. The role of taxanes in the management of bladder cancer //The oncologist. – 2005. – T. 10. – №. 10. – C. 792-798.
334. McCaffrey J. A. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma //Journal of Clinical Oncology. – 1997. – T. 15. – №. 5. – C. 1853-1857.
335. Carmichael J. The role of gemcitabine in the treatment of other tumours //British Journal of Cancer. – 1998. – T. 78. – №. 3. – C. 21-25.
336. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P. et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur. J. Canc. 2020 May; 131:68-75.

337. Morrissey K.M., Marchard M., Patel H. et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019 Dec;84(6):1257-1267.
338. Flannery K. et al. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study // *Future oncology*. – 2019. – T. 15. – №. 12. – C. 1323-1334.
339. Finnbladder N. B. C. S. G. et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial // *The Lancet*. – 1999. – T. 354. – №. 9178. – C. 533-540.
340. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, Miragliuolo A, Guarrasi R, Lanna M, Cennamo G, Faiola V, Del Prete S. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):543-8.
341. Wan JCM. Survival Outcomes of Early versus Deferred Cystectomy for High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Curr Urol.* 2020 Jun;14(2):66-73.
342. Jäger W, Thomas C, Haag S, Hampel C, Salzer A, Thüroff JW, Wiesner C. Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E284-8.
343. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1124-9.
344. Andrea Necchi, Mathieu Roumiguié, Ahmet Adil Esen et al. Pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Results from cohort B of the phase 2 KEYNOTE-057 trial. *Journal of Clinical Oncology* Volume 41, Number 6_suppl February 2023 https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA442.
345. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, Krieger LEM, Singer EA, Bajorin DF, Grivas P, Seo HK, Nishiyama H, Konety BR, Li H, Nam K, Kapadia E, Frenkl T, de Wit R. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):919-930. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9. Epub 2021 May 26. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347.

346. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2318-24.
347. Kates M, Chu X, Hahn N et al. Background and update for ECOG-ACRIN EA8212: a randomized phase 3 trial of intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus intravesical docetaxel and gemcitabine treatment in BCG-naïve high-grade non-muscle-invasive bladder cancer (BRIDGE). *Eur Urol Focus* 2023; 9: 561–563.
348. Scilipoti P, Longoni M, de Angelis M et al. EuroGemDoce Study Group Collaborators; European Association of Urology - Young Academic Urologists (EAU-YAU); Urothelial Carcinoma Working Group. Gemcitabine and docetaxel for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: EuroGemDoce group results. *BJU Int*. 2025 Jan 11. doi: 10.1111/bju.16645.
349. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466.
350. Powles T, Catto JWF, Galsky MD et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Nov 14;391(19):1773-1786.
351. Galsky, M.D., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 211-500.
352. Dash, A., et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*, 2006. 107: 506.
353. Raj, G.V., et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3095.
354. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, Guillot A, Joly F, Soulie M, Allory Y, Harter V, Culine S; VESPER Trial Investigators. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):255-264.
355. Winkvist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561.
356. Kang DH, Cho KS, Moon YJ, Chung DY, Jung HD, et al. (2022) Effect of neoadjuvant chemotherapy on overall survival of patients with T2-4aN0M0 bladder cancer: A

systematic review and meta-analysis according to EAU COVID-19 recommendation. PLOS ONE 17(4): e0267410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267410>.

357. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2022 Jan;81(1):50-61. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.028.

358. Zhao J, Zhou L, Pan Y, Chen L. A systematic review and meta-analysis of radical cystectomy in the treatment of muscular invasive bladder cancer (MIBC). *Transl Androl Urol*. 2021 Aug;10(8):3476-3485.

359. Gore, J.L., et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*, 2009. 115: 988.

360. Russell, B., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 239.

361. Huang H, Yan B, Hao H, Shang M, He Q, Liu L, Xi Z. Laparoscopic versus open radical cystectomy in 607 patients with bladder cancer: Comparative survival analysis. *Int J Urol*. 2021 Jun;28(6):673-680.

362. Heck MM, Lehmann J, Amiel T, Rübber H, Albers P, Wolff JM, Frohneberg D, de Geeter P, Heidenreich A, Kälble T, Stöckle M, Schnöller T, Stenzl A, Müller M, Truss M, Roth S, Liehr UB, Leißner J, Bregenzner T, Rexer H, Retz M, Gschwend JE. Long-term Results from the LEA Randomized Trial: Extended Versus Standard Lymph Node Dissection in Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Eur Urol*. 2025 Dec;88(6):566-570.

363. Clay R, Shaunak R, Raj S, Light A, Malde S, Thurairaja R, El-Hage O, Dasgupta P, Khan MS, Nair R. Oncological and functional outcomes of organ-preserving cystectomy versus standard radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *BJUI Compass*. 2022 Oct 3;4(2):135-155.

364. Clements MB, Atkinson TM, Dalbagni GM, Li Y, Vickers AJ, Herr HW, Donat SM, Sandhu JS, Sjoberg DS, Tin AL, Rapkin BD, Bochner BH. Health-related Quality of Life for Patients Undergoing Radical Cystectomy: Results of a Large Prospective Cohort. *Eur Urol*. 2022 Mar;81(3):294-304.

365. Sabir, E.F., et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. *Scand J Urol*, 2013. 47: 483.

366. Holmsten K, Omland LH, Als AB, Agerbæk M, Dohn LH, Lindberg H, Jensen NV, Carus A, Moe M, Hosseini A, Radkiewicz C, Pappot H, Ullén A. Implications for Efficacy and

Safety of Total Dose and Dose-Intensity of Neoadjuvant Gemcitabine-Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Three-Week Versus Four-Week Regimen. *Bladder Cancer*. 2022 Mar 11;8(1):71-80.

367. Sikking C, Niggebrugge-Mentink KL, van der Sman ASE, Smit RHP, Bouman-Wammes EW, Beex-Oosterhuis MM, van Kesteren C. Hydration Methods for Cisplatin Containing Chemotherapy: A Systematic Review. *Oncologist*. 2024 Feb 2;29(2):e173-e186.

368. Li J, Wu Y, Chen C, Zhang W, Yue L, Liu T. A systematic review for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity using different hydration protocols and meta-analysis for magnesium hydrate supplementation. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Jan;28(1):1-12.

369. O'Dwyer R, Musat MG, Gulas I, Hubscher E, Moradian H, Guenther S, Kearney M, Sridhar SS. Split-Dose Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2024 Dec;22(6):102176. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102176. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39260094.

370. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, Sade JP, Bamias A, Beuzeboc P, Bedke J, Oldenburg J, Chatta G, Ürün Y, Ye D, He Z, Valderrama BP, Ku JH, Tomita Y, Filian J, Wang L, Purcea D, Patel MY, Nasroulah F, Galsky MD; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Nov 9;389(19):1778-1789.

371. Meric-Bernstam, Funda et al. "Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients WithHER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. " *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 42,1 (2024): 47-58.

372. Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 1125.

373. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971.

374. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, Raggi D, Giannatempo P, Bamias A, Crabb SJ, Bellmunt J, Yu EY, Niegisch G, Vaishampayan UN, Theodore C, Berthold DR, Srinivas S, Sridhar SS, Plimack ER, Rosenberg JE, Powles T, Galsky MD, Necchi A. Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2018 Dec;200(6):1207-1214.

375. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, Dogliotti L, Dreicer R, Sonpavde G. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):406-10.
376. Bedke J, van der Heijden MS, Sonpavde G, Galsky MD, Liao W, Shi L, Blum SI, Mitra S, Patel MY, Powles T. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin for unresectable or metastatic urothelial carcinoma: health-related quality-of-life analyses from the phase III CheckMate 901 trial. *ESMO Open*. 2026 Feb 25;11(3):106089.
377. Yu, E.Y., et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 872-882.
378. Faltas B.M., Gennarelli R.L., Elkin E. et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urol Oncol* 2018;36(1):9.e11–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.009.
379. Wong RL, Ferris LA, Do OA, Holt SK, Ramos JD, Crabb SJ, Sternberg CN, Bellmunt J, Ladoire S, De Giorgi U, Harshman LC, Vaishampayan UN, Necchi A, Srinivas S, Pal SK, Niegisch G, Dorff TB, Galsky MD, Yu EY. Efficacy of Platinum Rechallenge in Metastatic Urothelial Carcinoma After Previous Platinum-Based Chemotherapy for Metastatic Disease. *Oncologist*. 2021 Dec;26(12):1026-1034.
380. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy Versus Chemoradiation for Node-Positive Bladder Cancer: Practice Patterns and Outcomes from the National Cancer Data Base. *Bladder Cancer*. 2017 Oct 27;3(4):283-291.
381. Dracham CB, Kumar N, Kumar S, Elangovan A, Yadav BS, Mavuduru RS, Lal A, Gupta PK, Kapoor R. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by organ preservation in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Asian J Urol*. 2022 Jul;9(3):318-328.
382. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, Donnelly BJ, Venner PM, Perez CA, Murray KJ, Doggett RS, True LD. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3576-83.
383. Serretta V, Vasile P, Falletta V, Piazza F, Pavone C, Pavone-Macaluso M. Trattamento conservativo del carcinoma vescicale localmente avanzato: chemioterapia neoadiuvante, TUR e radioterapia. Risultati su 40 pazienti [Conservative treatment of locally

advanced bladder carcinoma: neoadjuvant chemotherapy, TUR and radiotherapy. Results in 40 patients]. Arch Ital Urol Androl. 1998 Jun;70(3 Suppl):37-40.

384. Aboudaram, A., et al. Consolidative Radiotherapy for Metastatic Urothelial Bladder Cancer Patients with No Progression and with No More than Five Residual Metastatic Lesions Following First-Line Systemic Therapy: A Retrospective Analysis. Cancers (Basel), 2023. 15: 1161.

385. Angrisani, A., et al. Oligometastatic Urothelial Cancer and Stereotactic Body Radiotherapy: A Systematic Review and an Updated Insight of Current Evidence and Future Directions. Cancers (Basel), 2024. 16.386. McLaren, D.B., et al. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. Radiother Oncol, 1997. 43: 171; Duchesne, G.M., et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47: 379.

386. Mansinho A, Machado JC, Faustino C, Figueiredo A, Moreira Pinto J, Vau N, Ramalho-Carvalho J, Teixeira MR. FGFR Testing in Metastatic Urothelial Carcinoma-Who, When, and How to Test. Cancers (Basel). 2026 Jan 29;18(3):444. doi: 10.3390/cancers18030444.

387. Nacional Comprehensive Cancer Network Guidelines. Bladder Cancer. Version 3.2025.

388. Song Y, Jiang S, Peng Y, Du Y, Qin C, Xu T. FGFR3 alteration sites and response rate to FGFR inhibitors in urothelial carcinoma. Pharmacol Res. 2025 Nov;221:107968.

389. Румянцев А. А., Булычкин П. В., Волкова М. И., Гладков О. А., Зуков Р. А., Матвеев В. Б., Носов Д. А. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):229–250.

390. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017 Jan;19(1):4-23.

391. Somoto T, Utsumi T, Ikeda R, Ishitsuka N, Noro T, Suzuki Y, Iijima S, Sugizaki Y, Oka R, Endo T, Kamiya N, Suzuki H. Precision Care for Hereditary Urologic Cancers: Genetic Testing, Counseling, Surveillance, and Therapeutic Implications. Curr Oncol. 2025 Dec 11;32(12):698.

392. Nassour AJ, Jain A, Hui N, Siopis G, Symons J, Woo H. Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* (Basel). 2023 Jan 13;15(2):506.
393. Nádorvári ML, Kenessey I, Kiss A, Barbai T, Kulka J, Rásó E, Tímár J. Comparison of standard mismatch repair deficiency and microsatellite instability tests in a large cancer series. *J Transl Med*. 2024 Feb 13;22(1):150.
394. Kwak Y, Bae JM, Lee HS. Diagnostic Challenges and Clinical Implications of Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficiency in Solid Tumors. *Cancer Res Treat*. 2026 Jan;58(1):1-14. doi: 10.4143/crt.2025.1161. Epub 2025 Dec 26. PMID: 41472355; PMCID: PMC12813303.
395. Mian A, Wei J, Shi Z, Rifkin AS, Zheng SL, Glaser AP, Kearns JT, Helfand BT, Xu J. Systematic review of reported association studies of monogenic genes and bladder cancer risk and confirmation analysis in a large population cohort. *BJUI Compass*. 2022 Dec 7;4(2):156-163.
396. ACR Appropriateness Criteria®. Pretreatment Staging of Urothelial Cancer / American College of Radiology. – 2024 [Electronic resource]. – URL: <https://acsearch.acr.org>.
397. Panebianco, V. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS / V. Panebianco, Y. Narumi, E. Altun [et al.] // *European Urology*. – 2018. – Vol. 74, № 3. – P. 294–306.
398. Wang, H. Multiparametric MRI for Bladder Cancer: Validation of VI-RADS for the Detection of Detrusor Muscle Invasion / H. Wang, C. Luo, F. Zhang [et al.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 291, № 3. – P. 668–674.
399. Furrer, M. A. Routine Preoperative Bone Scintigraphy Has Limited Impact on the Management of Patients with Invasive Bladder Cancer / M. A. Furrer, T. Grueter, P. Bosshard [et al.] // *European Urology Focus*. – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 1052–1060.
400. Voskuilen, C. S. Diagnostic Value of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma / C. S. Voskuilen, D. Schweitzer, J. B. Jensen [et al.] // *European Urology Oncology*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 73–79.
401. Shinagare, A. B. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor / A. B. Shinagare, N. H. Ramaiya, J. P. Jagannathan [et al.] // *AJR. American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 196, № 1. – P. 117–122.
402. Anderson, T. S. Neurologic complications of bladder carcinoma: A review of 359 cases / T. S. Anderson, W. F. Regine, R. Kryscio [et al.] // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97, № 9. – P. 2267–2272.

403. Trinh, T. W. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results / T. W. Trinh, D. I. Glazer, C. A. Sadow [et al.] // Abdominal Radiology. – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 663–671.
404. Kufukihara, R. Diagnostic performance of the vesical imaging-reporting and data system for detecting muscle-invasive bladder cancer: Comparison with diagnostic cystoscopy / R. Kufukihara, E. Kikuchi, K. Shigeta [et al.] // Urologic Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 2. – P. 61.e1–61.e8.
405. ICCR. Urinary Tract Carcinoma Biopsy and Transurethral Resection Specimen (TNM8). 2019. 2022. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/ut-biopsy-and-tr>.
406. Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В. и соавт. Хронический болевой синдром у взрослых онкологических больных. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome
407. Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А. и соавт. Тошнота и рвота. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting
408. Багрова С.Г., Атрушкевич В. Г., Борзов К. А. и соавт. Патология костной ткани. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2 https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology
409. Сомонова О. В., Антух Э. А., Варданян А. В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>
410. Сакаева Д. Д., Борисов К. Е., Булавина И. С. и соавт. Фебрильная нейтропения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia
411. Ткаченко П. Е., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>
412. Виценя М. В., Полтавская М. Г., Потиевская В. И. и соавт. Кардиоваскулярная токсичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity
413. Королева И. А., Болотина Л. В., Гладков О. А. и соавт. Дерматологические реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

414. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. и соавт. Нутритивная поддержка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support
415. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Курмуков И.А. и соавт. Нефротоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>
416. Новик А. В., Баллюзек М. Ф., Васильев Д. А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events
417. Семиглазова Т. Ю., Беяк Н. П., Владимирова Л. Ю. и соавт. Мукозиты. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=mucositis>
418. Клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624, год утверждения 2024, www.cr.rosminzdrav.ru)
419. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и соавт. Анемия. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia>
420. Сытов А. В., Зузов С. А., Кукош М. Ю. и соавт. Синдром анорексии-кахексии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anorexia-cachexia>
421. Исянгулова А. З., Шин А. Р., Петкау В. В. Центральный венозный доступ. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=central_venous_access
422. Буйденко Ю.В., Обухова О.А. Экстравазация противоопухолевых препаратов. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs
423. Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В. и соавт. Хронический болевой синдром у взрослых онкологических больных. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome
424. Орлова Р. В., Жабина А. С., Иванова А. К. и соавт. Инфузионные реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions
425. Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н. Реактивация/обострение хронических вирусных гепатитов во время противоопухолевой терапии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis

426. Латипова Д. Х., Андреев В. В., Маслова Д. А. и соавт. Неврологические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=neurological_complication
427. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный N 60039.
428. Iliadis, I.P.I. (2021) Quality of life in cancer survivors after participating in a multidisciplinary rehabilitation program: a pre-post study.
429. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, de van der Schueren MAE, Baldwin C, Chasen M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. PMID: 34144781; PMCID: PMC8233663.
430. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019; 38(1):1-9
431. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, de van der Schueren MAE, Baldwin C, Chasen M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. PMID: 34144781; PMCID: PMC8233663.
432. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition. 2021;40; p. 2898-2913.
433. Michel C, Robertson HL, Camargo J, Hamilton-Reeves JM. Nutrition risk and assessment process in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. Urol Oncol. 2020 Sep;38(9):719-724. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.02.019. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192890; PMCID: PMC7438246.
434. Koelker M, Alkhatib K, Briggs L, Labban M, Meyer CP, Dieli-Conwright CM, Kang DW, Steele G, Preston MA, Clinton TN, Chang SL, Kibel AS, Trinh QD, Mossanen M. Impact of exercise on physical health status in bladder cancer patients. Can Urol Assoc J. 2023 Jan;17(1):E8-E14. doi: 10.5489/cuaj.8008. PMID: 36121887; PMCID: PMC9872822.

435. Bahlburg, H., Hellmann, T., Tully, K. et al. Psychosocial distress and quality of life in patients after radical cystectomy – one year follow-up in 842 German patients. *J Cancer Surviv* (2023). <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01400-6>.
436. Brick, R., Padgett, L., Jones, J. et al. The influence of telehealth-based cancer rehabilitation interventions on disability: a systematic review. *J Cancer Surviv* (2022). <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01181-4>.
437. ente Thoft Jensen, Thordis Thomsen, Nihal Mohamed, Catherine Paterson, Heather Goltz, Nora Love Retinger, Vibeke Rauff Witt, Susanne Vahr Lauridsen. Efficacy of pre and rehabilitation in radical cystectomy on health related quality of life and physical function: A systematic review. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, Volume 9, Issue 7, 2022, 100046, ISSN 2347-5625, <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2022.02.008>.
438. Couderc A-L, Liuu E, Boudou-Rouquette P, Poisson J, Frelaut M, Montégut C, Mebarki S, Geiss R, ap Thomas Z, Noret A, Pierro M, Baldini C, Paillaud E, Pamoukdjian F. Pre-Therapeutic Sarcopenia among Cancer Patients: An Up-to-Date Meta-Analysis of Prevalence and Predictive Value during Cancer Treatment. *Nutrients*. 2023; 15(5):1193. <https://doi.org/10.3390/nu15051193>.
439. Johnson, Eileen & Kirages, Daniel. (2017). Pelvic Floor Rehabilitation for Orthotopic Diversion. 10.1007/978-3-319-52186-2_10.
440. Wei X, Wang J, Liu H, Fan W, Guo G. Preoperative Nutritional Risk Assessment for Predicting Complications after Radical Cystectomy plus Urinary Diversion for Bladder Cancer. *Emerg Med Int*. 2022 Aug 16;2022:2901189. doi: 10.1155/2022/2901189. PMID: 36017306; PMCID: PMC9398880.
441. Zhou Y, Li R, Liu Z, Qi W, Lv G, Zhong M, Liu X, Zhu M, Jiang Z, Chen S, Shi B and Zhu Y (2023) The effect of the enhanced recovery after surgery program on radical cystectomy: a meta-analysis and systematic review. *Front. Surg*. 10:1101098. doi: 10.3389/fsurg.2023.1101098.
442. Lannes F, Walz J, Maubon T, Rybikowski S, Fakhfakh S, Picini M, Tournet M, Brun C, Gravis G, Pignot G. Enhanced Recovery after Surgery for Radical Cystectomy Decreases Postoperative Complications at Different Times. *Urol Int*. 2022;106(2):171-179. doi: 10.1159/000518163. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34569540.
443. Zhang Y, Tan S, Wu G. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021 Sep;40(9):5071. doi: 10.1016/j.clnu.2021.07.012. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34455265

444. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. и соавт. Нутритивная поддержка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support
445. Tazreean R, Nelson G, Twomey R. Early mobilization in enhanced recovery after surgery pathways: current evidence and recent advancements. *J Comp Eff Res.* 2022 Feb;11(2):121-129. doi: 10.2217/ce-2021-0258. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35045757.
446. Lannes F, Walz J, Maubon T, Rybikowski S, Fakhfakh S, Picini M, Tourret M, Brun C, Gravis G, Pignot G. Enhanced Recovery after Surgery for Radical Cystectomy Decreases Postoperative Complications at Different Times. *Urol Int.* 2022;106(2):171-179. doi: 10.1159/000518163. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34569540.
447. Rammant E, Decaestecker K, Bultijnck R, Sundahl N, Ost P, Pauwels NS, Deforche B, Pieters R, Fonteyne V. A systematic review of exercise and psychosocial rehabilitation interventions to improve health-related outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Clin Rehabil.* 2018 May;32(5):594-606. doi: 10.1177/0269215517746472. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231044.
448. Thakare N, Lamb BW, Biers S. Orthotopic bladder substitution: Surgical aspects and optimization of outcomes. *BJUI Compass.* 2021 Sep 2;2(6):359-369. doi: 10.1002/bco2.84. PMID: 35474698; PMCID: PMC8988640.
449. Moussa M, Papatsoris A, Abou Chakra M, Dellis A. Erectile dysfunction post radical cystectomy. The role of early rehabilitation with pharmacotherapy in nerve sparing and non-nerve sparing group: A randomized, clinical trial. *Arch Ital Urol Androl.* 2021 Mar 18;93(1):58-64. doi: 10.4081/aiua.2021.1.58. PMID: 33754604.
450. Liu C, Chen X, Wu S. The effect of massage therapy on pain after surgery: A comprehensive meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2022 Dec;71:102892. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102892. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36309174.
451. Liou KT, Lynch KA, Nwodim O, Popkin K, Greene JS, Atkinson TM, Bradt J, Mao JJ. Comparison of Depressive Symptom Outcomes in Hospitalized Adult Cancer Patients Receiving Music Therapy or Massage Therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2022 Feb;63(2):e155-e159. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.09.007. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563626; PMCID: PMC8816855.
452. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, version 1.2022 — January 19, 2022. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive. Accessed January 25, 2022.

453. He Y, Guo X, May BH, Zhang AL, Liu Y, Lu C, Mao JJ, Xue CC, Zhang H. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2020 Feb 1;6(2):271-278. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5233. PMID: 31855257; PMCID: PMC6990758.
454. Höxtermann MD, Haller H, Aboudamaah S, Bachemir A, Dobos G, Cramer H, Voiss P. Safety of acupuncture in oncology: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer.* 2022 Jun 1;128(11):2159-2173. doi: 10.1002/cncr.34165. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35262912.
455. Misiąg W, Piszczyk A, Szymańska-Chabowska A, Chabowski M. Physical Activity and Cancer Care—A Review. *Cancers.* 2022; 14(17):4154. <https://doi.org/10.3390/cancers14174154>.
456. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):713-723. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.016. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173483.
457. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, Le Rhun E, Preusser M, Scotté F, Taphoorn MJB, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EONS Education Working Group. Electronic address: eons.secretariat@cancernurse.eu; EANO Guideline Committee. Electronic address: office@eano.eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1306-1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32739407.
458. Menendez AG, Cobb R, Carvajal AR, et al: Effectiveness of massage therapy as a treatment strategy and preventive modality for chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. 2016 Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium. Abstract 193.
459. Piraux E, Caty G, Aboubakar Nana F, Reychler G. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Medicine.* 2020;8. doi:10.1177/2050312120922657.
460. McGovern A, Mahony N, Mockler D, Fleming N. Efficacy of resistance training during adjuvant chemotherapy and radiation therapy in cancer care: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2022 May;30(5):3701-3719. doi: 10.1007/s00520-021-06708-6. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34993651.

461. Behroozian T, Goldshtein D, Ryan Wolf J, van den Hurk C, Finkelstein S, Lam H, Patel P, Kanee L, Lee SF, Chan AW, Wong HCY, Caini S, Mahal S, Kennedy S, Chow E, Bonomo P; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Oncodermatology Study Group Radiation Dermatitis Guidelines Working Group. MASCC clinical practice guidelines for the prevention and management of acute radiation dermatitis: part 1) systematic review. *EClinicalMedicine*. 2023 Mar 27;58:101886. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101886. PMID: 37181415; PMCID: PMC10166790.
462. Vidra N, Beeren I, van Zutphen M, Aben KK, Kampman E, Witjes JA, van der Heijden AG, Kiemeney LA, Vrieling A. Longitudinal associations of adherence to lifestyle recommendations and health-related quality of life in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Cancer*. 2023 May 15;152(10):2032-2042. doi: 10.1002/ijc.34418. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36594579.
463. Yonekura S, Terauchi F, Hoshi K, Yamaguchi T, Kawai S. Optimal body mass index cut-point for predicting recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of bladder. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):4049-4056. doi: 10.3892/ol.2018.9068. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30128027; PMCID: PMC6096269.
464. Garcia L, Pearce M, Abbas A, et al Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose–response meta-analysis of large prospective studies *British Journal of Sports Medicine* Published Online First: 28 February 2023. doi: 10.1136/bjsports-2022-105669.
465. Koelker M, Alkhatib K, Briggs L, Labban M, Meyer CP, Dieli-Conwright CM, Kang DW, Steele G, Preston MA, Clinton TN, Chang SL, Kibel AS, Trinh QD, Mossanen M. Impact of exercise on physical health status in bladder cancer patients. *Can Urol Assoc J*. 2023 Jan;17(1):E8-E14. doi: 10.5489/cuaj.8008. PMID: 36121887; PMCID: PMC9872822.
466. Bahlburg, H., Hellmann, T., Tully, K. et al. Psychosocial distress and quality of life in patients after radical cystectomy – one year follow-up in 842 German patients. *J Cancer Surviv* (2023). <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01400-6>.
467. Fasanella D, Marchioni M, Domanico L, Franzini C, Inferrera A, Schips L, Greco F. Neobladder “Function”: Tips and Tricks for Surgery and Postoperative Management. *Life*. 2022; 12(8):1193. <https://doi.org/10.3390/life12081193>.
468. Thakare N, Lamb BW, Biers S. Orthotopic bladder substitution: Surgical aspects and optimization of outcomes. *BJUI Compass*. 2021 Sep 2;2(6):359-369. doi: 10.1002/bco2.84. PMID: 35474698; PMCID: PMC8988640.
469. Donegan B, Kingston L. Quality of life following formation of an ileal conduit due to urinary bladder neoplasm: a systematic review. *Int J Nurs Pract*. 2022;28(4):1–12.

470. Martin R, Renouf T, Rigby J, Hafeez S, Thurairaja R, Kumar P, Cruickshank S, Van-Hemelrijck M. Female sexual function in bladder cancer: A review of the evidence. *BJUI Compass*. 2022 Sep 24;4(1):5-23. doi: 10.1002/bco2.186. PMID: 36569507; PMCID: PMC9766865.
471. Клинические рекомендации – Эректильная дисфункция – 2021- 2022-2023 (21.12.2021) – Утверждены Минздравом РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/15_2.
472. Bernal J, Venkatesan K, Martins FE. Erectile Dysfunction in Pelvic Cancer Survivors and Current Management Options. *J Clin Med*. 2023 Apr 4;12(7):2697. doi: 10.3390/jcm12072697. PMID: 37048780; PMCID: PMC10095222.
473. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, Qin X, Ren Z, Ding H, Chen Q, Mao C, Tang J. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterasetype 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 May; 63(5): 902 – 12.
474. Bernal J, Venkatesan K, Martins FE. Erectile Dysfunction in Pelvic Cancer Survivors and Current Management Options. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(7):2697. <https://doi.org/10.3390/jcm12072697>.
475. Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence. *Expert OpinPharmacother*. 2014 Feb; 15(3): 421 – 8.
476. Pang K, Pan D, Xu H, Ma Y, Wang J, Xu P, Wang H, Zang G. Advances in physical diagnosis and treatment of male erectile dysfunction. *Front Physiol*. 2023 Jan 9;13:1096741. doi: 10.3389/fphys.2022.1096741. PMID: 36699684; PMCID: PMC9868413.
477. Zewin TS, El-Assmy A, Harraz AM, Bazeed M, Shokeir AA, Sheir K, Mosbah A. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2018 Nov;50(11):2007-2014. doi: 10.1007/s11255-018-1987-6. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232721.
478. Wang H, Zhao M, Zhang J, Yan B, Liu S, Zhao F, Guo J, Wang F. The Efficacy of Acupuncture on Patients with Erectile Dysfunction: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 May 9;2022:4807271. doi: 10.1155/2022/4807271. PMID: 35586692; PMCID: PMC9110168.
479. Nicolai M, Urkmez A, Sarikaya S, Fode M, Falcone M, Albersen M, Gul M, Hatzichristodoulou G, Capogrosso P, Russo GI. Penile Rehabilitation and Treatment Options for Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy and Radiotherapy: A Systematic Review. *Front Surg*. 2021 Mar 2;8:636974. doi: 10.3389/fsurg.2021.636974. PMID: 33738297; PMCID: PMC7961076.

480. Bernal J, Venkatesan K, Martins FE. Erectile Dysfunction in Pelvic Cancer Survivors and Current Management Options. *J Clin Med*. 2023 Apr 4;12(7):2697. doi: 10.3390/jcm12072697. PMID: 37048780; PMCID: PMC10095222.
481. Клинические рекомендации. Недержание мочи 2020. <https://minzdrav.midural.ru/uploads/2022/08/KP8.pdf>.
482. Roldan CJ, Thomas A, Samms N, Feng L, Huh B. Non-Invasive Pelvic Floor Rehabilitation in Cancer Population: An Incomplete Cohort. *Pain Physician*. 2022 Oct;25(7):E1115-E1120. PMID: 36288598.
483. Mathias OD, Pattanshetty RB. Effect of TENS and stabilization exercises on pelvic pain in pelvic cancer survivors following multimodal treatment: A clinical trial. *J Cancer Res Ther*. 2022 Jul-Sep;18(4):1124-1128. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1157_19. PMID: 36149171.
484. Astasio-Picado Á, García-Cano M. Neuromodulation of the Posterior Tibial Nerve for the Control of Urinary Incontinence. *Medicina*. 2022; 58(3):442. <https://doi.org/10.3390/medicina58030442>.
485. Wang, Zhi-Hong MDa; Liu, Zhi-Hong MDa,* . Treatment for overactive bladder: A meta-analysis of tibial versus parasacral neuromodulation. *Medicine* 101(41):p e31165, October 14, 2022. | DOI: 10.1097/MD.00000000000031165.
486. Geldof, N.I., van Hulst, R.A., Ridderikhof, M.L. et al. Hyperbaric oxygen treatment for late radiation-induced tissue toxicity in treated gynaecological cancer patients: a systematic review. *Radiat Oncol* 17, 164 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02067-6>.
487. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR; Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. *Dis Colon Rectum*. 2018 Oct;61(10):1135-1140. doi: 10.1097/DCR.0000000000001209. PMID: 30192320.
488. Rockson SG, Keeley V, Kilbreath S, Szuba A, Towers A. Cancer-associated secondary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 28;5(1):22. doi: 10.1038/s41572-019-0072-5. PMID: 30923312.
489. Bobrek K, Nabavizadeh R, Nabavizadeh B, Master V. How to Care and Minimize the Sequelae of Lower Extremity Lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2022 Jun;38(3):151270. doi: 10.1016/j.soncn.2022.151270. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35431083.
490. Armer JM, Ostby PL, Ginex PK, et al. ons guidelines for cancer treatment–related lymphedema. *Oncol Nurs Forum*. 2020;47:518–38. doi: 10.1188/20.ONF.518-538.
491. Executive Committee of the International Society of Lymphology (2020) The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the

492. Hayes SC, Singh B, Reul-Hirche H, Bloomquist K, Johansson K, Jönsson C, Plinsinga ML. The Effect of Exercise for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review with Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2022 Aug 1;54(8):1389-1399. doi: 10.1249/MSS.0000000000002918. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35320145.

493. Zaleska, M.; Olszewski, W.L.; Durlik, M. The effectiveness of intermittent pneumatic compression in long-term therapy of lymphedema of lower limbs. *Lymphat. Res. Biol.* 2014, 12, 103–109.

494. Baglivo M., Martelli F., Paolacci S., Manara E., Michelini S., Bertelli M. Electrical Stimulation in the Treatment of Lymphedema and Associated Skin Ulcers. *Lymphat. Res. Biol.* 2020;18:270–276. doi: 10.1089/lrb.2019.0052.

495. Clinckaert A, Callens K, Cooreman A, Bijmens A, Moris L, Van Calster C, Geraerts I, Joniau S, Everaerts W. The Prevalence of Lower Limb and Genital Lymphedema after Prostate Cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers.* 2022; 14(22):5667. <https://doi.org/10.3390/cancers14225667>.

496. Crevenna, R., Mickel, M. & Keilani, M. Extracorporeal shock wave therapy in the supportive care and rehabilitation of cancer patients. *Support Care Cancer* 27, 4039–4041 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05046-y>.

497. Грушина Т.И. Реабилитация ряда онкологических больных в санаторно-курортных условиях. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. N 2, вып 2: С. 52.

498. Клинические рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии.
<https://www.rosoncweb.ru/standarts/suptherapy>

499. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003; 22(4): 415-421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0.

500. Deutsch JS, Scolyer RA, Burton E, Busam KJ, Chen KY, Cimino-Mathews A, Cottrell TR, de Andrea CE, Fiset PO, Long GV, Messina J, Rawson RV, Salgado R, Schürch CM, Seethala RR, Sholl LM, Signoretti S, Topalian SL, van de Wiel BA, Xu X, Gershenwald JE, Tetzlaff MT, Taube JM. Updated pan-tumor guidelines for neoadjuvant scoring of pathologic response: a joint SITC and INMC effort. *Ann Oncol.* 2026 Feb;37(2):141-154. doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.018. Epub 2025 Nov 4. PMID: 41469296.

501. Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP, Haisfield-Wolf ME, Zuhowski EG, Trueheart IN, Eisenberger MA, Nativ O, Egorin MJ. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):697-703.
502. Mattioli F, Curotto A, Manfredi V, Gosmar M, Garbero C, Ambruosi C, Carmignani G, Martelli A. Intravesical gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase II safety, efficacy and pharmacokinetic study. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun;25(3c):2493-6.
503. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9(5):188–95
504. Piechotta V, Adams A, Haque M, et al. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11(11):CD012775
505. Chen C, Li R, Yang T. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clinical Therapeutics* 2020;42(8):1494–1507.e1
506. Krishan S, Panditaratne N, Verma R, Robertson R. Incremental value of CT venography combined with pulmonary CT angiography for the detection of thromboembolic disease: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(5):1065–72.
507. Samaranayake CB, Anderson J, McCabe C, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis, *Intern Med J* 2022;52(2):272-281.
508. Knoll W, Fergusson N., Ivankovic V, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature, *Thromb Res* 2021;204:114-122.
509. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. v.1, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
510. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015;23(4):1137–43.
511. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;57(2):176–189.

512. Remash D, Prince DS, McKenzie C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol* 2021;27(32):5376–5391.
513. Mao Z, Shen K, Zhu L, et al. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncol Res Treat* 2019;42(7-8):405–413.
514. Albakri A. Systolic heart failure: A review of clinical status and metaanalysis of diagnosis and clinical management methods. *Trends in Res* 2018;1(4).
515. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022 Feb;10(2):73-84.
516. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(13):2900–9.
517. Li J, Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(4):571–583.
518. Martin EJ, Bruggeman AR, Nalawade VV, et al. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(5):569–574.
519. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Onc Perazella MA. Onco-Nephrology. Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents.*
520. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(10):1713-1721. *ol* 2018;29(5):1141–1153.
521. Li H, Xu J, Bai Y, et al. Nephrotoxicity in patients with solid tumors treated with anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Investigational New Drugs* 2021;39:860–870.
522. Li S, He X, Ruan L, et al. Protective Effect of Mannitol on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021;11:804685
523. NCCN guidelines. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
524. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):103.

525. De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res* 2017;5(4):312–318
526. Zhang H, Li X, Huang X, et al. Impact of corticosteroid use on outcomes of non–small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2021;46(4):927-935
527. Bossi P, Antonuzzo A., Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(4):iv126-iv142.
528. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v261–v265.
529. Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Sci* 2013;104(4):481–5.
530. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013;52(1):18–29.
531. Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med* 2018;18:236.
532. Yeow M, Soh S, Yap R, et al. A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials on choice of central venous access device for delivery of chemotherapy. *J Vasc Surg Venous Limphat Disord* 2022;10(5):1184-1191
533. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol* 2016;7(1):87–97.
534. Evenepoel M, Haenen V, De Baerdemaeker T, et al. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Symptom Manage* 2022;63(3):e317-e335
535. Rosello S, Blasco I, Fabregat LG, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017;28 (Suppl 4):iv100–iv118.
536. Mustafayev K, Torres H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(10):1321-1327.
537. Alberti P, Salvalaggio A, Argyriou AA, et al. Neurological Complications of Conventional and Novel Anticancer Treatments. *Cancers (Basel)* 2022; 14(24): 6088.

Приложение А. Состав рабочей группы, методология и справочные материалы, использованные при разработке и пересмотре клинических рекомендаций

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия).
2. **Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
3. **Матвеев Всеволод Борисович**, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе и заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов.
4. **Волкова Мария Игоревна**, д.м.н., Онкологический центр №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
5. **Андреева Юлия Юрьевна**, д.м.н., врач-патологоанатом, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
6. **Белохвостова Анна Сергеевна**, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ НИЯУ МИФИ.
7. **Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

8. **Булычкин Петр Владиславович**, к.м.н., врач-радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.
9. **Гамеева Елена Владимировна**, д.м.н., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.
10. **Говоров Александр Викторович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия), Российское общество урологов.
11. **Головащенко Максим Петрович**, к.м.н., научный сотрудник, врач-онколог урологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
12. **Горбань Нина Андреевна**, к.м.н., начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Российское общество онкопатологов.
13. **Гордон Константин Борисович**, к.м.н., врач-радиотерапевт, врач-радиолог, ведущий научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
14. **Камолов Баходур Шарифович**, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», журналист, член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов.
15. **Карякин Олег Борисович**, д.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российское общество клинической онкологии.
16. **Михайленко Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»; руководитель рабочей группы по онкогенетике Российского общества медицинских генетиков
17. **Москвина Лариса Вячеславовна**, к.м.н., врач-патологоанатом, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) Управления делами Президента РФ
18. **Носов Дмитрий Александрович**, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия), Российское общество клинической онкологии.

19. **Нюшко Кирилл Михайлович**, д.м.н, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

20. **Пайчадзе Анна Александровна**, к.м.н., заведующая отделением комбинированных методов лечения №1 МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

21. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия), главный специалист-уролог МЗ РФ, Российское общество урологов.

22. **Рубцова Наталья Алефтиновна**, д.м.н., заведующая отделом лучевой диагностики, врач-рентгенолог МНИОИ им. П. А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

23. **Сафиуллин Кадир Назипович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

24. **Смолярчук Максим Ярославович**, врач-радиолог, эксперт консультативного отдела ГБУЗ «НПКЦ Диагностики и телемедицины ДЗ г. Москвы». Президент МОО «Общество ядерной медицины».

25. **Степанова Александра Михайловна**, к.м.н., главный врач ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

26. **Фалалеева Наталья Александровна**, д.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

27. **Харчилава Реваз Ревазович**, к.м.н., директор учебного Центра врачебной практики "Пракси Медика", Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

28. **Хмелевский Евгений Витальевич**, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

29. **Шевчук Ирина Мусаевна**, к.м.н, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.

Блок по сопроводительной терапии:

1. **Гладков Олег Александрович**, профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Иванов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
2. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н. заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Комаров Юрий Игоревич**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.
5. **Фоменко Юрий Александрович**, к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Конфликт интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

1. Врачи-урологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи общей практики (семейные врачи).
5. Врачи-хирурги.
6. Врачи – анестезиологи-реаниматологи.
7. Врачи-радиологи.
8. Врачи-радиотерапевты.
9. Врачи-патологоанатомы.
10. Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

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

Таблица 6. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом, или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с контролем референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описания клинического случая
5	Имеются лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 7. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности и доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 8. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества; все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) не являются важными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к
применению и противопоказаний, способов применения
и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного
препарата**

**Приложение А3.1. Нормативно-правовые документы, использованные для
разработки клинических рекомендаций.**

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

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях" С изменениями и дополнениями от 24 января 2022 г.
4. Приказ Минздрава России от 04.06.2020 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».
5. Приказ Минздрава России от 11.03.2021 № 188н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке мочевого пузыря».
6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).
8. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.
9. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение А3.2. Режимы лекарственной терапии, применяемые при раке мочевого пузыря

Приложение А3.2.1. Режимы лекарственной терапии, применяемые при НМИРМП

Режимы внутрипузырной терапии

- **Вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ**:** 50–100 мг вакцины, разведенной в 50 мл физиологического раствора натрия хлорида**, вводится внутрипузырно на 2 часа с рекомендацией менять положение тела каждые 15 минут. Доза 50 мг предназначена для пациентов с плохой индивидуальной переносимостью терапии. Индукционный курс лечения проводится по схеме: еженедельно, в течение 6 нед. Поддерживающий курс лечения проводится по одной из схем:
 - ежемесячно в течение 12 мес.;
 - 3 еженедельных введения препарата на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-м мес.;
 - ежемесячно в течение 36 мес.
- **#Гемцитабин**** 2000 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида**; внутрипузырно на 1 час, 1 раз в неделю, 6 недель.
- **Доксорубин**** 30–40 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида**; внутрипузырно на 1 час, 1 раз в неделю, 6 недель).
- **Митомицин** 40 мг в 50 мл раствора 0,9% раствора натрия хлорида**; внутрипузырно на 1 час, 1 раз в неделю, 6 недель.
- **#Гемцитабин** с #доцетакселом****
 - **#Гемцитабин**** 1000 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида**; вводить внутрипузырно, время экспозиции – 90 мин, опорожнить мочевой пузырь;
 - **доцетаксел**** 40 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида**; вводить внутрипузырно тотчас после эвакуации р-ра гемцитабина, время экспозиции – 90 мин.Инстилляции **#гемцитабина**** с **#доцетакселом**** выполнять еженедельно, в течение 6 недель, далее - ежемесячно в течение 2 лет.

Режимы системной терапии

- **Пембролизумаб**** 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель в/в капельно в течение 24 месяцев или до прогрессирования или до непереносимой токсичности.

Приложение А3.2.2. Режимы лекарственной терапии, применяемые при МИРМП и в первой линии терапии распространенного РМП

Таблица 9. Первая линия системной противоопухолевой терапии

Группа	Режим предпочтения	Альтернативный режим
Нет противопоказаний к цисплатину** ¹	Химиотерапия, 4-6 циклов в режиме ddMVAC или GC с поддерживающей терапией авелумабом** при достигнутом контроле над опухолью ³	Ниволумаб** + GC
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину** ² , PD-L-	Химиотерапия, 4-6 циклов в режиме CarboGem с поддерживающей терапией авелумабом** при достигнутом контроле над опухолью ³	#Доцетаксел** #Паклитаксел** #Гемцитабин**
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину** ² , PD-L+	Химиотерапия, 4-6 циклов в режиме CarboGem с поддерживающей терапией авелумабом** при достигнутом контроле над опухолью ³	Атезолизумаб** ⁴ Пембролизумаб** ⁵
Есть противопоказания к препаратам платины	#Доцетаксел** #Паклитаксел** #Гемцитабин**	Атезолизумаб** Пембролизумаб**

ECOGPS> 1; СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² снижение слуха ≥ 2 степени; периферическая нейропатия ≥ 2 степени; СН класса III/IV NYHA.

¹ Критерии РКИ EORTC 30986 (PSECOG>2; СКФ <30 мл/мин/1,73 м² ECOGPS 2 и СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

³ Контроль над опухолью – отсутствие прогрессирования (полный или частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса).

⁴ Для атезолизумаба положительной является экспрессия ≥5% (VentanaPD-L1 (SP142) Assay® (VentanaMedicalSystems, Inc.))

⁵ Для пембролизумаба положительной является экспрессия ≥10% (тест-система DakoPD-L1 IHC 22C3 PharmDxAssay (DakoNorthAmerica, Inc.))

Приложение А3.2.3. Режимы радиомодифицирующей лекарственной терапии, применяемые при МИРМП и распространенном РМП

- #цисплатин** 100 мг/м² в/в 1-й, 15-й, 29-й дни;
- #цисплатин** 40 мг/ м² в/в еженедельно 6 введений;
- #гемцитабин** 27 мг/ м² в/в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов);
- #цисплатин** 15 мг/ м² в/в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + фторурацил** 400 мг/ м² в/в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни.

Приложение А3.2.4. Режимы лекарственной терапии, применяемые во второй и последующих линиях терапии распространенного РМП

Таблица 10. Вторая и последующие линии системной противоопухолевой терапии.

Лечение 1 линии	Режим предпочтения	Альтернативный режим
Химиотерапия, основанная на препаратах платины	Пембролизумаб**	Атезолизумаб** Ниволумаб** Винфлунин #Паклитаксел** #Доцетаксел** #Гемцитабин**
Химиотерапия, основанная не на препаратах платины	#Атезолизумаб**	Винфлунин
Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек	#Энфортумаб ведотин	Режимы химиотерапии, не использованные ранее или использованные за 6 и более месяцев до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией
Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек, носители мутаций гена FGFR3	Эрдафитиниб	Винфлунин #Паклитаксел** #Доцетаксел** #Гемцитабин**
Химиотерапия, основанная на препаратах платины, и иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Энфортумаб ведотин	Режимы химиотерапии, не использованные ранее или использованные за 6 и более месяцев до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритмы лечения пациентов с раком мочевого пузыря

Рисунок 1. Алгоритм лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (Tis-T1N0M0).

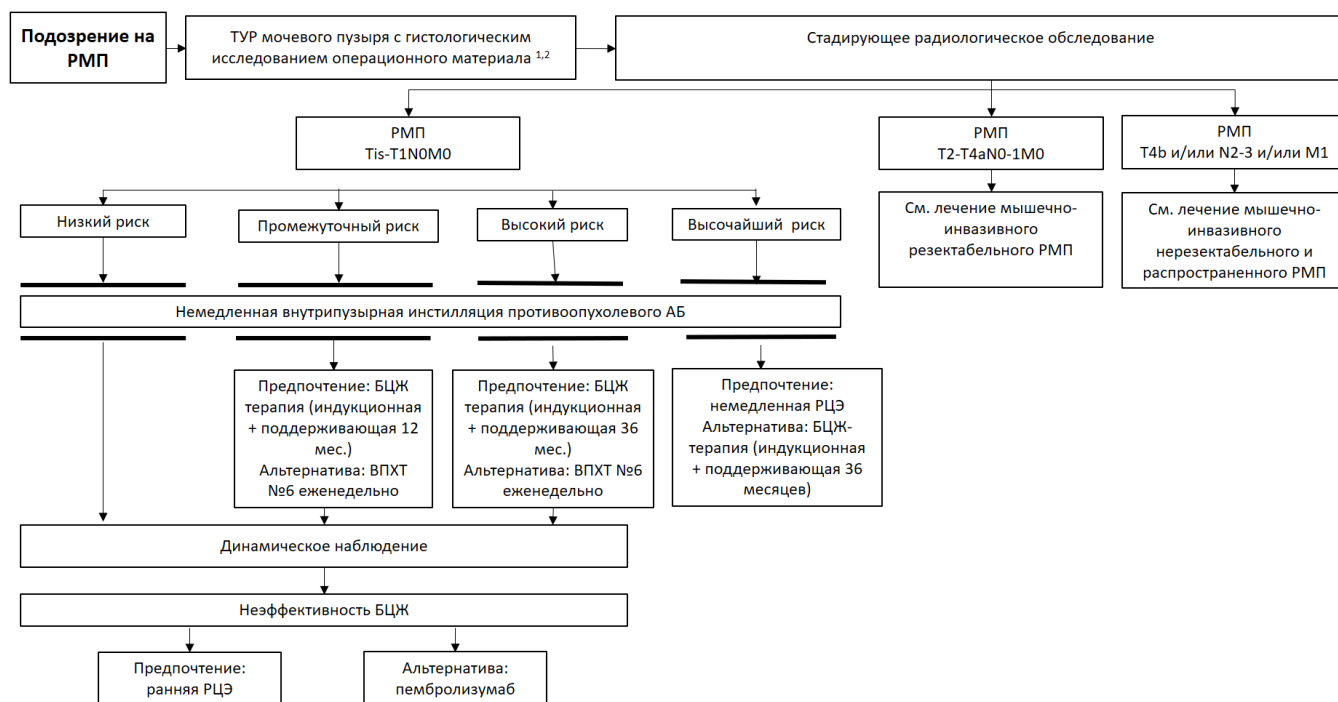
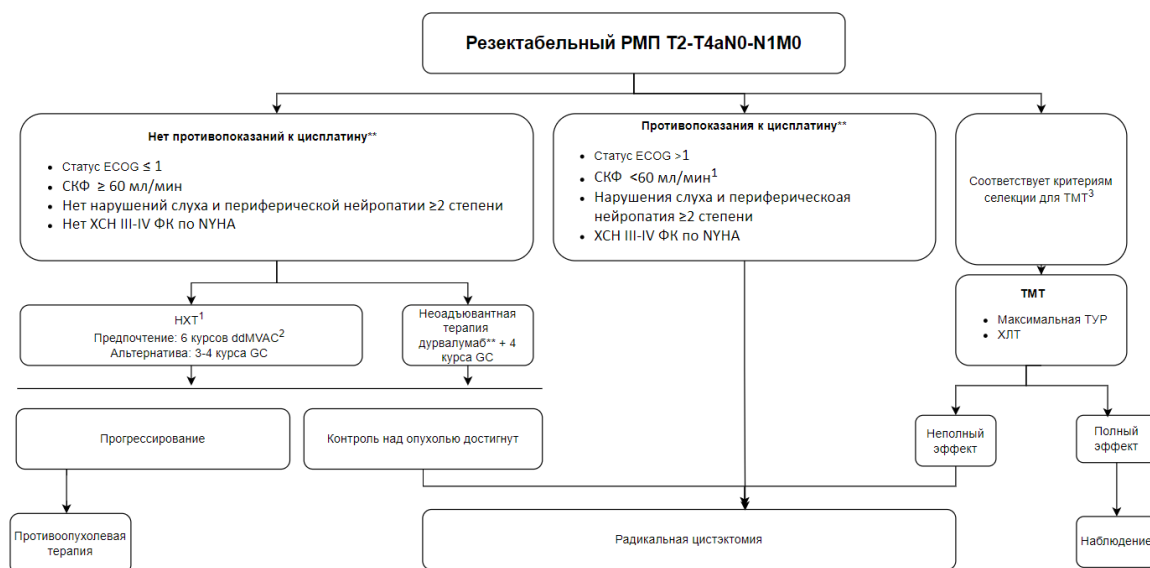


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с резектабельным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря T2-4aN0-N1M0.



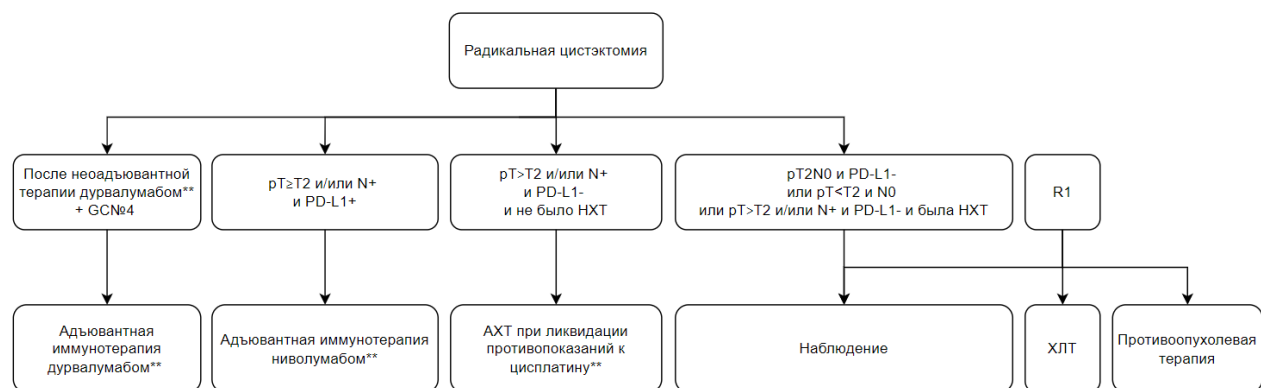
1. При СКФ 40-60 мл/мин возможен ХТ с цисплатином в сниженной дозе при отсутствии других противопоказаний.

2. Использование ddMVAC предпочтительно для пациентов с отсутствием противопоказаний к назначению антрациклинов.

3. Пациенты с РМТ с солидными или единичными опухолями подвешенной стенки мочевого пузыря cT2-T3M0, <3 см, без лимфогенеза, обусловленного опухолью, без СЭС и с удовлетворительной функцией мочевого пузыря.

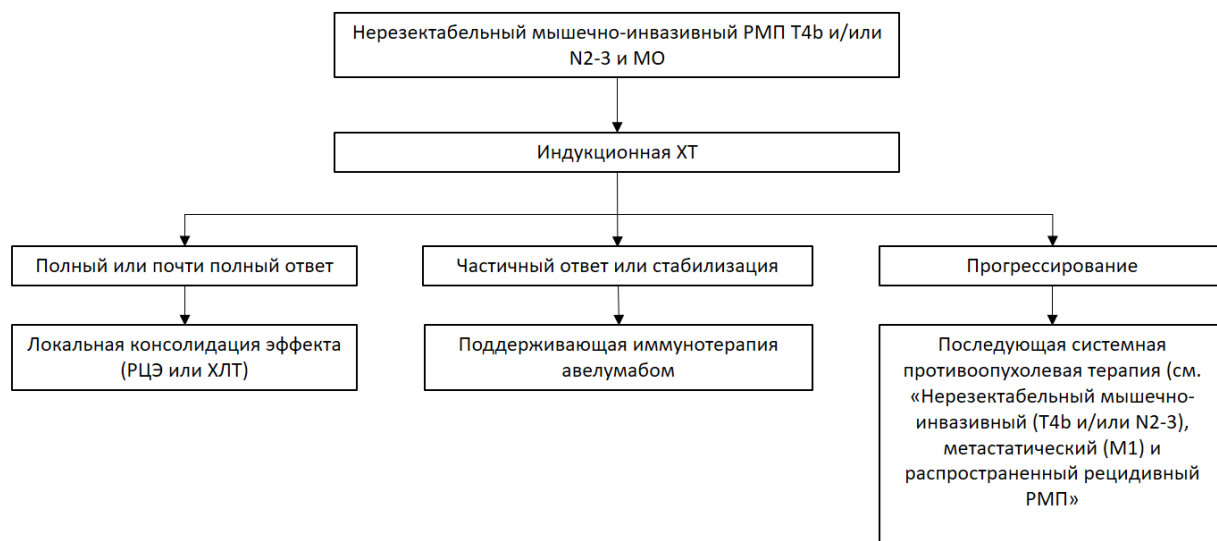
РМП - рак мочевого пузыря; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; ТМТ - тримодальная терапия; ТУР - трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Рисунок 3. Алгоритм лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.



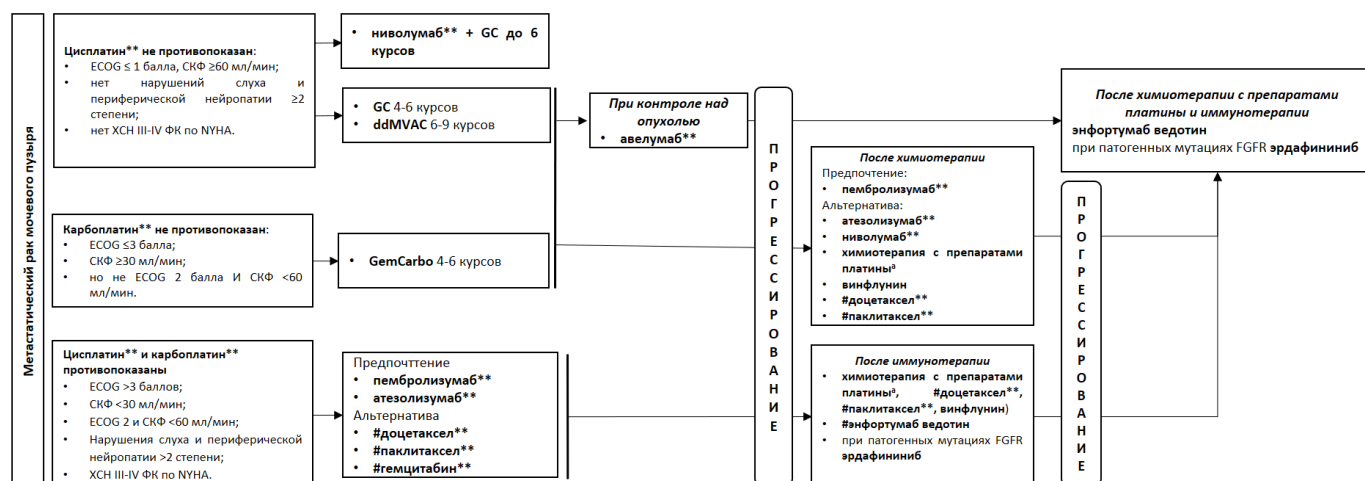
РМП - рак мочевого пузыря; ХЛТ - химио-лучевая терапия; НХТ - неоадьювантная химиотерапия; АХТ - адьювантная химиотерапия.

Рисунок 4. Алгоритм лечения пациентов с нерезектабельным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (T4b и/или N2-3 и M0)



РМП – рак мочевого пузыря; РЦЭ – радикальная цистэктомия; ХЛТ – химиолучевая терапия

Рисунок 5. Алгоритм лечения распространенного рака мочевого пузыря.



ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; XCH – хроническая сердечная недостаточность; ФК по NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПХТ – полихимиотерапия; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов.

¹реиндукция ПХТ, основанной на препаратах платины, допустима при ранее достигнутом контроле над опухолью на фоне ПХТ, основанной на препаратах платины, завершенной ≥ 6 месяцев назад.

Приложение В. Информация для пациента

Пациента информируют о клинической картине РМП, знакомят с различными методами лечения, их потенциальными результатами и осложнениями.

Следует информировать пациента о симптоматике, различных осложнениях РМП. Особенно важно предупреждать пациентов с РМП с метастатическим поражением позвонков о возможной компрессии спинного мозга с целью незамедлительного обращения к врачу при возникновении данного осложнения.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения РМП, о важности регулярного обследования.

Пациентов с метастатическим РМП следует информировать о проводимых в Российской Федерации клинических исследованиях у пациентов с указанной стадией заболевания.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.

Рекомендации при осложнениях химиотерапии – связаться с врачом!

1) При повышении температуры тела 38°C и выше рекомендовано применение противомикробной терапии по рекомендации врача.

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей; смазывать слизистую полости рта облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации врача.

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- Принимать препараты по рекомендации врача.

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации врача.

Приложение Г1- ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS) [249].

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа ит.д.)

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского

Оригинальное название: KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS [249].

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.)

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского
100 – Состояние нормальное, жалоб нет
90 – Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80 – Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70 – Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60 – Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять бóльшую часть своих потребностей
50 – Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40 – Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской
30 – Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20 – Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение
10 – Умиравший
0 – Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г3. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение

Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение RECIST 1.1

Название на русском языке: Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1.

Оригинальное название (если есть): Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [252].

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на лечение.

Содержание (шаблон):

Ответ на лечение	RECIST 1.1
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥ 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 20 % с абсолютным приростом ≥ 5 мм Появление новых очагов
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию iRECIST

Название на русском языке: Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей.

Оригинальное название (если есть): Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (iRECIST).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [237].

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию.

Содержание (шаблон):

Ответ на лечение	iRECIST
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥ 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 20 % с абсолютным приростом ≥ 5 мм Появление новых очагов не является признаком прогрессирования; диаметры новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов; окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 нед
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г4. Шкалы для определения показаний к методам реабилитации пациентов с РМП

Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) для соматических пациентов с включением пациентов с ЗНО.

Источник: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской помощи по медицинской реабилитации взрослых» [<https://roszdravnadzor.gov.ru/medactivities/documents/74892>].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка показателя шкалы реабилитационной маршрутизации в зависимости от состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности.

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Таблица 11. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) для соматических пациентов с включением пациентов с ЗНО.

№ п/п	Значения показателя ШРМ (баллы) /	Описание состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности (функции и структуры организма, активность и участие пациента)
	0	Отсутствие нарушений функционирования и ограничения жизнедеятельности. Функции, структуры организма сохранены полностью.
	1	Отсутствие проявлений нарушений функционирования и ограничения жизнедеятельности при наличии симптомов заболевания: а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение, другое), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни; б) может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки/
	2	Легкое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и другие) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). ТШМ ¹ > 425 м. ТФН ² (велозергометрия или спироэргометрия) 125 Вт/7 МЕ; в) может требоваться периодический мониторинг лабораторных показателей и объективного состояния пациента без дополнительных медицинских вмешательств; г) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается);

		д) не нуждается в наблюдении; е) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи
	3	Умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; б) патологические симптомы в покое отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку, стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях. ТШМ = 301 - 425 м. ТФН = 75 - 100 Вт/ 4 - 6,9 МЕ; в) требуется регулярный мониторинг лабораторных показателей и объективного состояния пациента либо незначительная медикаментозная коррекция; г) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности, не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу; д) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, похода в магазин за покупками, более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении; е) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели/
	4	Выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) умеренное ограничение возможностей передвижения; б) стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях. ТШМ= 150-300 м, ТФН = 25 -50 Вт/2-3,9 МЕ; в) изменения в состоянии могут быть опасными для жизни при отсутствии лечения; г) требуется постоянный мониторинг витальных функций, медикаментозная коррекция; в) способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели 50% и более времени бодрствования; г) в обычной жизни нуждается в ухаживающем, нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток/
	5	Грубое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, минимальные физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, болям в сердце. ТШМ <150 м; б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи, прикован к креслу или постели; в) полностью инвалидизирован, совершенно не способен к самообслуживанию, нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; г) круглосуточно нуждается в уходе, требуется мониторинг

		витальных функций, медикаментозная коррекция, в том числе в отделении интенсивной терапии; д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи; е) возможны опасные для жизни осложнения.
--	--	---

¹ Тест шестиминутной ходьбы

² Тесты с физической нагрузкой

Таблица 12. Шкала скрининга нутритивного риска (NRS 2002)

Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендовано использовать шкалу NRS-2002 (Nutritional Risk Screening, NRS) для скрининговой оценки нутриционного риска, состоящую из двух этапов. Рекомендована для оценки нутритивного статуса пациентов, находящихся в стационаре [499].

Первичный скрининг

1	Индекс массы тела менее 20,5	ДА	НЕТ
2	Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 месяцев?	ДА	НЕТ
3	Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	ДА	НЕТ
4	Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)?	ДА	НЕТ
Заключение			
Ответ "Нет" на все вопросы - повторный скрининг проводится через неделю		При наличии ответа "Да" на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку	

Финальный скрининг

Нарушение питательного статуса		Тяжесть заболевания	
Нет нарушений - 0 баллов	Нормальный питательный статус	Нет нарушений - 0 баллов	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл - легкое	Потеря массы более 5% за последние 3 мес или потребление пищи в объеме 50 - 75% от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл - легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет
2 балла - умеренное	Потеря массы более 5% за последние 2 мес или ИМТ 18,5 - 20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25 - 60% от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла - средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла - тяжелое	Потеря массы тела более 5% за 1 мес Или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0 - 25% от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла - выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по шкале APACHE-II > 10)

Примечания:

1. Возраст пациента 70 и более лет - прибавить 1 балл к общей сумме.
2. Более 3 баллов - высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки.
3. Менее 3 баллов - повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

Универсальный инструмент скрининга недостаточности питания MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)

Рекомендован для оценки нутритивного статуса пациентов на амбулаторном этапе [253].

1. Индекс массы тела, кг/м²
 - >20.0 – 0 баллов
 - 18.5-20.0 – 1 балл
 - <18.5 – 2 балла
2. Непреднамеренное снижение массы тела за предшествующие 3-6 месяцев
 - <5% - 0 баллов
 - 5-10% - 1 балл
 - >10% - 2 балла
3. Наличие у пациента острого заболевания И отсутствие приема пищи > 5 дней/вероятность отсутствия приема пищи > 5 дней 2 балла

Ключ (интерпретация):

0 баллов – низкий риск недостаточности питания. Обычный уход. Повторный скрининг: при нахождении в стационаре – еженедельно при независимом проживании дома – ежегодно для групп риска.

1 балл – средний риск недостаточности питания. Наблюдение: стационар, – контроль приема пищи и воды в течение 3 дней, далее повторный скрининг (при необходимости – коррекция диеты). Повторный скрининг: стационар – еженедельно, дома – каждые 2-3 мес.

≥ 2 балла – высокий риск недостаточности питания. Коррекция недостаточности питания: консультация врача-диетолога/реабилитолога, дополнительное введение белка и нутриентов (сипинг) по необходимости, коррекция диеты