МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак мочевого пузыря

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**C67**

Год утверждения (частота пересмотра):**2020**

Возрастная категория:**Взрослые**

Пересмотр не позднее:**2022**

ID:**11**

Разработчик клинической рекомендации

- **Ассоциация онкологов России**
- **Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов"**
- **Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"**
- **Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена

в/в – внутривенно
ВМП – верхние мочевыводящие пути

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИМП – инфекция мочевых путей
КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел
ЛФК – лечебная физическая культура

МИ РМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

МКА – моноклональные антитела (код АТХ-классификации: L01XC)

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
МП – мочевой пузырь
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

ПСА – простат-специфический антиген

ПХТ – полихимиотерапия

РМП – рак мочевого пузыря

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
США – Соединенные Штаты Америки
ТУР – трансуретральная резекция мочевого пузыря
УД – уровень доказательности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФД – флюоресцентная диагностика
ХТ – химиотерапия
ЦИ – цитологическое исследование

ЦЭ - цистэктомия

AUC – areaundercurve – площадь под фармакологической кривой, расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле Calvert (1989): доза карбоплатина= AUC x (клиренс креатинина+25).
BTA – bladdertumorantigen (антиген рака мочевого пузыря)

CIS – карцинома insitu

PUNLMP – papillaryurothelialneoplasm of lowmalignant (папиллярная неоплазияуротелияс низким злокачественным потенциалом)

RECIST – response evaluation criteria in solid tumours (критерииответасолидныхопухолейнатерапию)

UBC – urinary bladder cancer (ракмочевогопузыря)

рчГ-КСФ – рекомбинантныйчеловеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

** – 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

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

БЦЖ-терапия – иммунотерапия неактивными бактериямитуберкулеза, которую проводят впослеоперационном периоде с цельюснизить возможность развития рецидива 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 – это вид химиотерапии,проводимый непосредственно перед хирургическим удалениемпервичной опухоли для улучшения результатов операцииилилучевой терапии и для предотвращения образования метастазов.

Операция типа Брикера – операция по отведению мочи ввыделенныйучастокподвздошной кишки – создание уростомыили илеального кондуита.

Ортотопическая пластика мочевого пузыря– операция по отведению мочичерезмочеиспускательный канал, которая включаетиспользование различныхвариантовгастроинтестинальныхрезервуаров, соединяемых с мочеиспускательным каналом; ортотопическое отведение мочи (неоцистис, ортотопическаязамена 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 – это 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 – это 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 – это эндоскопическое вмешательство, которое применяется для визуальной оценки состояния просвета мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, уточнения наличия в нем патологических образований, а также одновременного проведения эндоскопических вмешательств.

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.

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

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

РМП – полиэтиологическое заболевание. Значительное число случаев РМП 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 мета-анализа 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. [5–8]. 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 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 [10–13].

Лекарственные вещества

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные вещества:

- анальгетики, содержащие фенацетин – было 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 во многих других странах [5];
- циклофосфамид – алкалоидное средство, применявшееся для лечения злокачественных опухолей. Результаты проведенных международных исследований продемонстрировали увеличение риска развития РМП более чем в 4,5 раза при его применении [5, 9];
- пиоглитазон – гипогликемическое синтетическое средство, используемое в лечении инсулинонезависимого сахарного диабета. Не применяется в ряде стран по причине достоверных данных о риске возникновения РМП уже в течение первого года [14].

Радиация

Радиация 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 встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей и по распространенности занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин [19]. В зависимости от географического положения уровень заболеваемости РМП в разных странах отличается примерно в десятки раз. Так, в Западной Европе и США заболеваемость выше, чем в Восточной Европе и в странах Азии. В Европейском союзе стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составляет 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин[20]. Во всем мире стандартизованный по возрасту коэффициент смертности (на 100 тыс. населения) составляет 3,2 для мужчин и 0,9 для женщин[21]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Прирост заболеваемости для обоих полов за последние 10 лет составил 28,3 %. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно [22]. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4 %. Средний возраст заболевших в России мужчин – 66,6 года, женщин – 69,6 [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 ниже, а в азиатских поселениях – на 60 % ниже, чем среди белых американцев [18].

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), рак мочевого пузыря имеет код:

С67– Злокачественное новообразование пузыря

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация МКБ-О

8120/2 Переходно-клеточный рак *in situ*

8120/3 Переходно-клеточный рак, БДУ

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

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

8130/2 Папиллярный переходно-клеточный рак, неинвазивный

8130/3 Папиллярный переходно-клеточный рак

8131/3 Переходно-клеточный рак, микропапиллярный

Классификация TNM (8-е издание)

Классификация TNM 2009 года, утвержденная Международным союзом по борьбе с раком (UICC), была обновлена в 2017 году (8-е издание), но без изменений в отношении опухолей мочевого пузыря[24].

T – первичная опухоль

Добавление (m) должно быть сделано к соответствующей категории T для указания

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

- Tx – первичная опухоль не может быть оценена
- T0 – нет данных о первичной опухоли
- Ta – неинвазивная папиллярная карцинома
- Tis – карцинома *in situ*
- T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
- T2 – опухолевая инвазия мышечного слоя
- T2a – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя
- T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя
- T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку
- T3a – микроскопически
- T3b – макроскопически
- T4 – опухоль распространяется на любой из этих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
- T4a – опухолевая инвазия предстательной железы, или матки, или влагалища
- T4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки

N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)

- Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены
- N0 – нет метастазов в регионарных ЛУ

- N1 – метастаз в одном регионарном ЛУ малого таза (подчревный, обтураторный, наружный подвздошный или пресакральный)
- N2 – метастазы в нескольких ЛУ малого таза (подчревный, обтураторный, наружный подвздошный или пресакральный)
- N3 – метастазы в общих подвздошных ЛУ (одном или более)

M – отдаленные метастазы

  - M0 – нет отдаленных метастазов
  - M1 – отдаленные метастазы

- M1a – нерегионарные метастазы
- M1b – другие отдаленные метастазы

Наличие лимфоваскулярной инвазии, а также инфильтрация ЛУ имеют независимое прогностическое значение [25,26]. Предполагается, что категория pN напрямую связана с количеством удаленных ЛУ, правильной регистрацией относительно анатомических структур во время лимфаденэктомии, а также подробным изучением их патологом [28].

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

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

Таблица 1. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	**T**	**N**	**M**
0	a, is	0	0
I	1	0	0
II	2a–2b	0	0
III	3a–4a	0	0
IV	4b	0	0
	Любая	1–3	0
	Любая	Любая	1

Наличие инвазии опухоли в собственную пластинку слизистой оболочки имеет важное прогностическое значение [28, 29]. И тот факт, что в классификации ВОЗ от 2016 года также активно обсуждается внедрение новых подстадий (T1a–T1b), является прямым тому доказательством [27, 30]. Однако оптимального решения по этому вопросу не принято [27, 31].

<u>Гистологическая классификация</u>

Классификация ВОЗ (1973 г.)

- G1: высокодифференцированная опухоль

- G2: умеренно дифференцированная опухоль
- G3: низкодифференцированная опухоль

Классификация ВОЗ (2004 г.): папиллярные новообразования

- Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP)
- Папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности
- Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности

Классификация ВОЗ (2004 г.): плоские новообразования

- Уротелиальная пролиферация неопределенного злокачественного потенциала (плоское новообразование без атипии или папиллярных элементов)
- Реактивная атипия (плоское новообразование с атипией)
- Атипия неясного генеза
- Дисплазия уротелия
- Уротелиальная карцинома *in situ*

PUNLMP – образование, у которого нет цитологических признаков малигнизации, а нормальные клетки уротелия объединяются в папиллярные структуры. Хотя эти опухоли обладают незначительным риском прогрессирования, они не являются абсолютно доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию [32]. Умеренная степень дифференцировки (G2), которая была предметом дискуссий в классификации ВОЗ (1973 г.), была удалена [33]. Однако опубликованные данные систематического обзора и мета-анализа достоверно не подтвердили, что классификация 2004 года превосходит классификацию 1973 года в прогнозировании рецидивов и прогрессирования[34]. До тех пор, пока прогностическая ценность классификации 2004 года не будет подтверждена бóльшим количеством проспективных исследований, следует пользоваться обеими классификациями [34].

Карцинома *insitu* (CIS) – плоская неинвазивная опухоль уротелия высокой степени злокачественности, характеризующаяся своей мультифокальностью с различными локализациями (МП, верхние мочевыводящие пути, протоки предстательной железы и уретра). При цистоскопии часто выглядит как участок воспаления. В случае однозначной оценки необходима биопсия [35]. Без лечения более чем у половины пациентов с CIS отмечается прогрессирование: мышечно-инвазивный рак либо метастазы. Выделяют следующие клинические типы CIS[36]:

- первичная – изолированная CIS без предшествующей папиллярной опухоли и предшествующейCIS;
- вторичная –CIS, выявленная при динамическом наблюдении по поводу предшествующей папиллярной опухоли (без CIS);
- конкурирующая – CIS, выявленная на фоне другой опухоли.

При оценке наличия/отсутствия CIS в исследуемом материале существует значительная вариабельность среди врачей-патологоанатомов (от 20 до 30 %) [37] (УД 2).

Следует учитывать наличие лимфоваскулярной инвазии после ТУР. Данная ситуация характеризуется высоким риском прогрессирования [38–41] (УД 3). Некоторые гистологические варианты уротелиальной карциномы (микропапиллярный, плазматический, саркоматоидный) наблюдаются редко (5–7% случаев), но обладают худшим прогнозом, чем классическая уротелиальная карцинома [42–49] (УД 3). Изучаются различные маркеры РМП с определением их прогностической значимости [50–54]. Результаты многих исследований являются многообещающими, что приводит к выработке новых, комплексных подходов, основанных на молекулярной классификации. Однако в рутинной практике эти показатели еще не используются [55, 56].

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 [57].

Учащенное и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов, тазовая боль – все это может указывать на инвазивные, распространенные формы РМП. Однако в некоторых случаях такие жалобы могут являться симптомами 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

Критерии установления диагноза/состояния:

1. *Данные анамнеза.*
2. *Данные физикального обследования.*
3. *Данные лабораторных исследований.*
4. *Данные инструментального обследования.*
5. *Данные морфологического исследования.*

Клинический диагноз основан на следующих результатах:

1. *Физикальный осмотр, данные анамнеза (макрогематурия) позволяют заподозрить новообразование мочевого пузыря.*
2. *Лабораторные исследования могут выявить наличие эритроцитов в моче.*
3. *Применение цистоскопии наиболее полно позволяет оценить состояние полости мочевого пузыря.*
4. *Заключение морфологического исследования опухолевого материала (биопсия новообразований).*
5. *Данные лучевых методов диагностики позволяют корректно стадировать заболевание.*

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «клиническая картина»

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить физикальное обследование для оценки общего состояния пациента [58-60].

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

Комментарии:*Физикальное обследование включает в себя бимануальную ректальную и вагинальную пальпацию. Пальпируемая опухолевая масса может быть выявлена у пациентов с местно-распространенными опухолями. Во время наркоза, до и после проведения ТУР МП также целесообразно бимануальное исследование, чтобы оценить, имеется ли пальпируемая масса и фиксирована ли опухоль к стенке таза [58, 59]. Однако, учитывая несоответствие между бимануальным исследованием и стадией pT после цистэктомии (ЦЭ)(11 % клинической переоценки и 31 % недооценки), при интерпретации данных бимануального исследования рекомендуется соблюдать определенную осторожность [60].*

при массивной гематурии имеются проявления анемии – бледность кожных покровов, слабость, вялость.

- **Рекомендуется** всем пациентам при физикальном осмотре выполнить пальпацию мочевого пузыря, области почек с определением симптома поколачивания; проведение тщательного осмотра и пальпации зон возможного лимфогенного метастазирования для верификации диагноза[58-60].

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

Комментарии: *принемышечно-инвазивных формах РМП бимануальные манипуляции нецелесообразны. В случае тампонады мочевого пузыря, острой задержки мочи переполненный МП пальпируется над лоном, а пациента беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание, ощущение распирания в проекции мочевого пузыря, боль в надлобковой области. В то же время при увеличении объема опухоли снижается емкость МП, нарушается его резервуарная функция, что проявляется постоянными позывами на мочеиспускание с небольшим количеством выделяемой мочи, частичным недержанием.*

При блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза положителен симптом поколачивания, пальпируется увеличенная почка. При местно-распространенном процессе информативна бимануальная пальпация МП, которая позволяет оценить размеры, подвижность опухоли, наличие инфильтрации окружающих тканей.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнять цитологическое исследование мочи (исследование мочи для выявления клеток опухоли) или промывных вод из полости МП перед выполнением трансуретральной резекции(ТУР) для верификации диагноза[61-64].

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

Комментарии: *наиболее адекватным материалом является взятие промывных вод при цистоскопии. ЦИ мочи имеет высокую чувствительность при T1 и G3 (84 %), в случае Ta и G1 – низкую (16 %) [61]. Чувствительность при CIS составляет 28–100 % [62] (УД 1B). Данную методику необходимо использовать в качестве дополнения к цистоскопии. Тем не менее стоит отметить, что положительная цитология может указывать на наличие опухоли в любом месте мочевыводящих путей [63]. В свою очередь, негативная цитология не исключает наличие опухоли. Важным является опыт патоцитолога, благодаря чему специфичность может достигать 80 % [64].*

- **Рекомендуется**всемпациентам проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, полученного с помощью ТУР для верификации диагноза[81,82,83].

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

Комментарии:*Патоморфологическое исследование образцаявляется важным в диагностике и лечении РМП. Требуется тесное сотрудничество между врачами-хирургами и врачами-патологоанатомами. Высокое качество предоставленной ткани и клиническая информация необходимы для правильной диагностической оценки. Наличие достаточного количества мышечной ткани в материале необходимо для правильного установления категории Т [82]. В сложных случаях следует рассмотреть вопрос о дополнительном пересмотре материала опытным врачом-патологоанатомом.*

В гистологическом заключении следует указывать:

- *локализацию образца (информация, полученная от хирурга при заполнении заявки);*
- *дифференцировку опухоли;*
- *глубину опухолевой инвазии (стадия);*
- *наличие РМП;*
- *наличие части детрузора в образце;*
- *наличие лимфоваскулярной инвазии.*

Для патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала(гистологического) необходимо использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. Обе классификации следует использовать до тех пор, пока прогностическая роль классификации ВОЗ 2004 г. не будет подтверждена большинством проспективных исследований [32].Необходимо указывать стадию и степень опухолевого процесса при исследовании каждый раз, когда используется термин «немышечно-инвазивный РМП»[83].Использовать термин «поверхностный РМП» не рекомендуется

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Цистоскопия

Диагностика папиллярных форм РМП напрямую зависит от цистоскопического исследования и гистологического заключения на основании холодовой, щипковой биопсии или ТУР-биопсии. В случае подозрения на CIS обязательным является также цитологическое исследование и выполнение множественной рандомной биопсии стенок МП [84].

- **Рекомендуется** проведение цистоскопии(стандартной или флюоресцентной\фотодинамической) всем пациентам при подозрении на рак мочевого пузыря для верификации диагноза [26,85-99].

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

Комментарии: *Цистоскопия может быть проведена как амбулаторная процедура. С помощью гибкого цистоскопа с трансуретральным введением местного анестетика достигается лучшая переносимость, особенно у мужчин. Для предупреждения пропуска опухоли должен быть выполнен тщательный осмотр всего эпителия, выстилающего полость*

МП. Если опухоль МП обнаружена при ранее выполненных визуальных методах исследования, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам будет проведена ТУР [85, 86].

Диагностическая цистоскопия не должна заменять цитологическое исследование или какие-либо другие неинвазивные методы. При цистоскопии рекомендовано описать все макроскопические характеристики опухоли [87]:

- *локализация;*
- *размер;*
- *количество;*
- *внешний вид;*
- *характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный);*
- *патологические участки слизистой оболочки;*
- *слизистая оболочка мочеиспускательного канала.*

Рекомендуется использовать схему строения МП [88].При проведении диагностической уретроцистоскопии и выявлении новообразования рекомендована биопсия либо выполнение ТУР-биопсии.

Использование флюоресцентной цистоскопии позволяет более точно проводить исследование и более четко определять границы измененных участков, особенно при CIS [89, 90] (УД 1). ФД проводится в фиолетовом свете после внутрипузырной экспозиции фотосенсибилизатора (аминолевулиновая кислота). Чувствительность ФД составляет 80–96 %, специфичность – 65–70 % [90, 91]. Такие факторы, как воспалительный процесс, ТУР, проведенная в ближайшие 3 мес., БЦЖ-терапия, снижают качество метода, увеличивая ложноположительные результаты [92,93]. Другими исследованиями было подтверждено, что в опытных руках частота ложноположительных ответов при ФД была сопоставима с результатами цистоскопии в белом свете [26, 94].

Альтернативным вариантом может быть узкоспектральная визуализация (narrowbandimaging, NBI), не требующая введения сенсибилизаторов. Благодаря специальным фильтрам увеличивается контрастность между неизмененной слизистой и гиперваскулярной опухолевой тканью [95]. Когортныепроспективные исследования продемонстрировали преимущество данного метода при выявлении рецидивов, а также более прецизионное выполнение на его фоне ТУР [96–98]. Однако рандомизированные исследования не показали достоверной разницы в выявлении рецидивов, а также преимуществ данного метода при оценке прогрессирования и смертности [99].

Биопсия

При визуализации подозрительных участков, в случае положительной цитологии, при динамическом контроле, особенно если в анамнезе были ТУР по поводу CIS или T1G3, – во всех случаях показана холодовая биопсия как отдельных участков, так и всех стенок МП [100, 101].

- **Рекомендуется** пациентам случайная множественная биопсия для оценки распространения опухолевого процессаприT1G3/CIS и выполняется из следующих участков МП[102-105]:

- треугольник Льето;
- верхушка мочевого пузыря;
- правая, левая, передняя и задняя стенки МП;
- простатический отдел уретры.

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

Комментарии: *Биопсия простатического отдела уретры особенно целесообразна в случаях, когда имеется CIS, локализованная в области треугольника или детрузора, а также при высоком риске T1G3. Представленные Palou и соавт. результаты продемонстрировали, что у пациентов с T1G3 частота обнаружения сопутствующей CIS в простатической части уретры составила 11,7 % [102, 103].*

ТУР-биопсия является наиболее информативным вариантом биопсии. Пациенту проводится трансуретральное удаление части опухоли мочевого пузыря с подлежащим мышечным слоем и последующей оценкой глубины инвазии [104]. Также при ТУР-биопсии можно более точно оценить первичную опухоль, а именно ее вертикальные и горизонтальные размеры, используя при этом резекционную петлю [105]. Ширина петли составляет 1 см.

Ультразвуковая диагностика

- **Рекомендуется** проведение ультразвуковое исследование(УЗИ) почек и МП пациентам с гематурией в качестве первичной диагностики. УЗИ дает возможность оценить расположение, размеры, структуру, характер роста, распространенность опухоли, измерить емкость мочевого пузыря, оценить деформацию стенок. Во время проведения исследования также возможно визуализировать зоны регионарного метастазирования, верхние мочевыводящие пути (ВМП), наличие или отсутствие гидронефроза [106].

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

Комментарии: *УЗИ проводят трансабдоминально, трансректально (у женщин – трансвагинально) при наполненном МП. Необходимо выполнять УЗИ печени при распространенном процессе. Информативность метода резко снижается при опухолях размером менее 5 мм. По информативности метод уступает компьютерной томографии с контрастным усилением [106].*

Компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография

- Рекомендуется в качестве первичной диагностики всем пациентам с подозрением на РМП проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза [110, 111].

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

- **Рекомендуется** в качестве первичной и уточняющей диагностики всем пациентам с подозрением на РМП проведение компьютерной томографии (КТ) или МРТ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ)грудной клетки и брюшной полости для оценки состояния лимфатических узлов, печени, легких, а также выявления папиллярных структур, преимущественно в ВМП[107-112].

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

Комментарии: *Целесообразно проведение КТ с контрастным усилением, особенно в тех случаях, когда опухоль локализуется в области треугольника Льето, имеются множественные очаги или при опухолях высокого риска – вероятность поражения ВМП при этом резко возрастает [107, 108]. Метод неэффективен при оценке опухолей Та–Т3а [109].*

Рекомендуется

МРТ имеет более контрастное изображение органов малого таза по сравнению с КТ, обладает высокой чувствительностью и специфичностью – около 90 %. Особенно высокие показатели зарегистрированы на приборах мощностью (напряженностью поля) в 3,0 Т [110]. При четком соблюдении всех правил выполнения МРТ возможна достаточно точная оценка глубины инвазии. Наиболее значимые результаты отмечены при сопоставлении стадий Т1 и Т2 [111]. Оба метода могут быть использованы при оценке лимфатических узлов, висцеральных и костных очагов. Проведение МРТ головного мозга целесообразно только при наличии неврологической симптоматики [112, 113].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), все чаще используется в клинической практике, но ее роль продолжает оцениваться [114].

- **Рекомендуется** выполнять сцинтиграфию костей всего тела (остеосцинтиграфию) после установления диагноза при подозрении на метастатическое поражение костей скелета вне зависимости от клинической стадии. Однако данные МРТ в ряде случаев демонстрируют бóльшую диагностическую ценность [115, 116].

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

2.5. Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования отсутствуют.

2.6. Дифференциальная диагностика

РМП необходимо дифференцировать со следующими патологиями:

- *воспалительные заболевания мочевыводящих путей;*

- *нефрогенная метаплазия;*
- *аномалии развития мочевыделительного тракта;*
- *плоскоклеточная метаплазия уротелия;*
- *доброкачественные эпителиальные образования мочевого пузыря;*
- *туберкулез;*
- *сифилис;*
- *эндометриоз;*
- *хронический цистит;*
- *метастазирование в мочевой пузырь меланомы, рака желудка и других опухолей (крайне редко).*

3. Лечение

3.1. Хирургическое лечение

3.1.1.Немышечно-инвазивный рак

3.1.1.1. Трансуретральная резекция

- Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря(НМИ РМП)рекомендуется начинать с ТУР мочевого пузыря (за исключением пациентовс тотальным поражением МП; таким пациентам показана ЦЭ. [104, 117].

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

Комментарии: *При ТУР МП удаляют все видимые опухоли. Отдельно удаляют экзофитный компонент и основание опухоли. Это необходимо для правильного установления стадии заболевания (pT), так как в зависимости от полученных результатов вырабатывают дальнейшую тактику лечения пациента. Проведение ТУР МП с последующим патоморфологическим исследованием –главный этап в лечении НМИ РМП. Целью лечения в данном случае является удаление существующей опухоли с профилактикой рецидива заболевания и предотвращением развития инфильтративной опухоли.*

Наиболее распространенными осложнениями ТУР МП являются:

- *кровотечения (интраоперационные и послеоперационные), иногда требующие открытого хирургического вмешательства;*
- *перфорация стенки мочевого пузыря (внутрибрюшинная перфорация требует лапаротомии, дренирования брюшной полости, ушивания дефекта стенки мочевого пузыря).*
- Рекомендуется выполнять повторную ТУР (second-look) для верификации диагноза в следующих случаях:
- после неполной первоначальной ТУР – для исключения опухолей TaG1 и первичного РМП, если после первоначальной резекции в образце не было мышечной ткани;
- во всех случаях опухолей T1;
- при всех опухолях G3 за исключением первичного РМП[118–122].

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

Комментарии: *Проведение повторной ТУР является обязательной манипуляцией у пациентов группы высокого риска. Исследования демонстрируют достоверные различия в безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессии [118–121]. Повторная ТУР выполняется через 2–6 недель после первичной процедуры [122].*

При некоторых экзофитных опухолях возможна резекция единым блоком (enbloc) с использованием моно- или биполярного тока, а также современных методов: лазеров

(тулиевый и гольмиевый) Такая методика обеспечивает высокое качество морфологического материала с наличием мышечного слоя в 96–100 % случаев [123–126].

3.1.1.2. Прогностические группы

Выбор тактики дальнейшего лечения и наблюдения был определен на основании таблиц и номограмм, предложенных Европейской ассоциацией по изучению и лечению рака в 2006 г. [127]. В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива и прогрессии у пациентов с НМИ РМП рекомендована выработка дальнейшей тактики лечения [127]. Вне зависимости от группы риска всем пациентам показана немедленная – в течение 6 часов после ТУР – однократная внутрипузырная инстилляция химиопрепарата.

- Пациентам группы низкого риска после выполнения ТУР и однократной инстилляции химиопрепарата **рекомендуется** проведение цистоскопии с целью динамического наблюдения *[127].*

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

Комментарии: *группа низкого риска – уровень инвазии pTa, дифференцировка G1, единичная опухоль менее 3 см, отсутствие CIS. Риск рецидива и прогрессирования опухоли в данной группе за 5 лет – до 37 и 1,7 % соответственно. Смертность за 10 лет – 4,3 %.*

- Пациентам группы промежуточного риска после выполнения ТУР и однократной инстилляции химиопрепарата рекомендуется проведение адъювантной внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии с целью снижения рискарецидивов [127, 300].

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

Комментарии: *к этой группе относятся все пациенты, не вошедшие в группу низкого или высокого риска. Риск рецидива и прогрессирования опухоли за 5 лет – до 65 и 8 % соответственно. Смертность за 10 лет – 12,8 %.*

- Всем пациентам группы высокого риска рекомендуется назначение адъювантной терапии. Предпочтение стоит отдавать БЦЖ-терапии с поддерживающим режимом [127, 300, 301].

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

Комментарии: *группа высокого риска – уровень инвазии pT1, дифференцировка G3, множественные и рецидивные опухоли; CIS, а также большие опухоли (более 3 см), pTaG1–2 при возникновении рецидива в течение 6 мес. после операции. Эта группа прогностически неблагоприятная. Эффективность внутрипузырной химиотерапии значительно ниже. Вариант выбора у данных пациентов при неэффективности комбинированного органосохраняющего лечения – ЦЭ. Риск рецидива и прогрессирования опухоли за 5 лет – до 84 и 55 % соответственно. Смертность за 10 лет – 36,1 %.*

- В группе высочайшего риска после ТУР пациентам рекомендуется отсроченная радикальная ЦЭ[127, 128].

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

Комментарии: *группа высочайшего риска – уровень инвазии pT1G3 с CIS; множественные, рецидивные опухоли больших размеров; pT1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; редкие гистологические варианты опухоли с плохим прогнозом; опухоли Т1 с лимфоваскулярной инвазией. Эта группа прогностически наиболее неблагоприятная. При отказе пациента от ЦЭпоказана БЦЖ-терапия с поддерживающим режимом в течение 1–3 лет.*

3.1.1.3. Карцинома insitu

В случае неадекватного лечения более 50 % пациентов с ранее выявленной CIS прогрессируют в мышечно-инвазивный (МИ) РМП [128]. Считается, что сочетание pT1G2–3 и CIS имеет более худший прогноз по сравнению с первичной или распространенной CIS и CIS простатического отдела уретры [102, 129–131].

- Рекомендуется проведение иммунотерапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** всем пациентам с самостоятельной или сопутствующей CIS. Проведение БЦЖ-терапии является важным прогностическим фактором и позволяет снизить риск прогрессирования с 66 до 20 %[132].

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

Комментарии: *БЦЖ- терапия должна включать индукционный курс и поддерживающий режим в течение 1–3 лет.*

3.1.1.4. Радикальная цистэктомия

Причинами для проведения максимально радикального лечения могут быть:

- *несоответствие при постановке диагноза pT1 после ТУР и последующей ЦЭ составляет от 27 до 51 % [137–140];*
- *худший прогноз наблюдается у пациентов, прогрессирующих до МИ РМП, по сравнению первичным МИ РМП [141–142].*

Существует два условия проведения радикальной ЦЭ у пациентов с НМИ РМП: срочная (незамедлительная) – сразу после установления диагноза РМП без инвазии в мышечный слой и ранняя – после неэффективной БЦЖ-терапии. Ретроспективно показано, что пациентам РМП с высоким риском развития рецидива лучше провести раннюю, чем отсроченную, ЦЭ при выявлении рецидива опухоли после первоначального лечения с использованием ТУР и БЦЖ-терапии, тем самым улучшая результаты выживаемости [127, 132, 143].

Необходимо учитывать влияние радикальной ЦЭ на качество жизни пациентов. Потенциальный положительный эффект от радикальной ЦЭ должен быть соизмеримым с

возможными рисками и показателями заболеваемости.

- Рекомендуется выполнение радикальной ЦЭ в качестве метода лечения НМИ РМП пациентам с наиболее неблагоприятным прогнозом для достижения ремиссии [127, 128,144].

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

Комментарии: *Возможно проведение повторного курса вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** либо выбор в пользу органосохраняющего лечения у пациентов, не подходящих для ЦЭ.*

- Радикальная ЦЭ рекомендуется пациентам с БЦЖ-рефрактерными опухолями для достижения ремиссии [128].

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

Комментарии: *отсрочка в выполнении радикальной ЦЭ может привести к снижению показателей выживаемости. У пациентов с НМИ РМП после радикальной ЦЭ показатели 5-летней безрецидивной выживаемости превышают 80 % [144–146].*

3.1.2. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

3.1.2.1. Радикальная цистэктомия

Радикальная ЦЭ является стандартным методом лечения, локализованного МИ РМП [143, 147]. Современное состояние проблемы все чаще требует более индивидуального подхода в лечении инвазивных и распространенных форм РМП. Оценка качества жизнь, работоспособность, ожидаемая продолжительность жизни, общее состояние пациента на момент операции – все это формирует новые тенденции в терапии, такие как комбинированные варианты химиолучевого лечения и органосохраняющей операции [148, 149].

Время от момента постановки диагноза до момента проведения операции точно не установлено, однако имеются данные, что выживаемость была выше в группе пациентов, которым выполнили операцию в течение 90 дней [150–152] (УД 2).

- Рекомендуется выполнение радикальной ЦЭ пациентам группы высокого риска РМП при T2–4a, N0M0 для достижения ремиссии [147]

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

Комментарии: *Показатели смертности ниже в центрах с большим опытом выполнения радикальной ЦЭ, общая 5-летняя выживаемость после ЦЭ составляет в среднем 40–60 % [153]:*

- *pT1 – 75–83%;*
- *pT2 – 63–70%;*
- *pT3a – 47–53%;*

- *pT3b – 31–33%;*
- *pT4 – 19–28%.*
- **Рекомендуется** выполнение радикальной ЦЭ пациентам, резистентным к химиолучевому лечению, при наличии свища, пациентам с тазовой болью, а также при рецидивирующей гематурии в качестве паллиативной помощи [154–156].

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

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

Наиболее распространенные послеоперационные осложнения [157]:

- *лимфорея – 0–3 %;*
- *кишечная непроходимость – 1–5 %;*
- *желудочно-кишечные кровотечения – 1,5–2 %;*
- *поздние послеоперационные осложнения в виде эректильной дисфункции – в 30–85 % случаев;*
- *лимфоцеле – 0,1–2,6 %;*
- *грыжи передней брюшной стенки – в 1,5–5,0 % случаев.*

Наличие только одного метастатического ЛУ (N1) не препятствует выполнению ортотопической пластики, но не в случае N2–3 [158].

У мужчин объем радикальной ЦЭ включает: удаление единым блоком (en bloc) мочевого пузыря с участком висцеральной брюшины и паравезикальной клетчаткой, предстательной железой и семенными пузырьками; тазовую (подвздошно-обтураторную) лимфаденэктомию. При опухолевом поражении простатической части уретры рекомендовано выполнение уретерэктомии [159, 160]. Также у мужчин возможно проведение нервосберегающей операции с сохранением кавернозных сосудисто-нервных пучков с целью профилактики развития эректильной дисфункции [159].

Женщинам рекомендован объем радикальной ЦЭ, включающий переднюю экзентерацию таза и двустороннюю тазовую лимфаденэктомию: удаление мочевого пузыря с участком висцеральной брюшины и паравезикальной клетчаткой, удаление матки с придатками, резекцию передней стенки влагалища [160].

- **Рекомендуется** удаление регионарных лимфатических узлов в ходе выполнения радикальной ЦЭ.Выполнение расширенной лимфаденэктомии улучшает показатели выживаемости после радикальной ЦЭ по сравнению со стандартной методикой [161–165].

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

Комментарии: *объем тазовой лимфодиссекции включает в себя удаление ЛУ в области наружных и внутренних подвздошных сосудов, в обтураторной ямке, а также пресакральных ЛУ. Расширенная лимфодиссекция также подразумевает удаление ЛУ в области общих подвздошных сосудов до верхней границы – бифуркации аорты. Если краниальной границей служит нижняя брыжеечная артерия, то лимфодиссекция является суперрасширенной [161–165]. Оптимальный объем лимфаденэктомии не определен, однако преимущественное число рандомизированных исследований демонстрирует целесообразность выбора в пользу расширения границ лимфодиссекции как по показателям выживаемости без рецидива и прогрессии, так и по общей выживаемости [166–172].*

- При выполнении радикальной ЦЭ **не рекомендуется** удаление уретры, которая может служить в дальнейшем для отведения мочи[173].

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

Комментарии: *Целесообразно сохранение уретры при отсутствии позитивного хирургического края.*

3.1.2.2. Лапароскопическая и робот-ассистированная цистэктомия

Использование лапароскопической техники достаточно давно внедрено в практику и имеет большое количество публикаций, посвященных малоинвазивной методике. Эра робот-ассистированных операций – самая молодая среди всех существующих, однако число печатных работ по этой технологии конкурирует с таковыми по лапароскопии [174, 175]. Стоит отметить, что большинство представленных данных имеет низкий уровень доказательности – 4. По-видимому, это обусловлено некорректной стратификацией пациентов [174].Лапароскопическая и робот-ассистированнаяЦЭ рекомендованы к применению у пациентов с РМП, однако до сих пор остаются в фазе изучения. Лапароскопическая и робот-ассистированная техника могут применяться для лечения пациентов как с НМИ, так и с МИ РМП.

3.1.2.3. Варианты деривации мочи

Радикальная ЦЭ включает два непрерывных этапа: удаление мочевого пузыря с лимфодиссекцией и реконструктивно-пластический компонент. Вторым непрерывным этапом и является выбор способа деривации мочи [177]. Возраст >80 лет является противопоказанием к формированию резервуара [178].

Классификация видов деривации мочи:

- *наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухих» и «влажных» стом);*
- *создание мочевых резервуаров, обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания: орто- и гетеротопическая пластика мочевого пузыря;*
- *отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz-pouch II).*

- При выборе способа деривации мочи **рекомендуется** подбирать метод, обеспечивающий пациенту высокий уровень качества жизни и наименьшее количество послеоперационных осложнений [177, 178, 292].

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

Комментарии: *тип отведения мочи не оказывает влияния на онкологические результаты. Не рекомендуется проведение лучевой терапии до оперативного вмешательства при выборе метода лечения с отведением мочи.*

3.1.2.3.1. Уретерокутанеостомия

У пациентов пожилого возраста или имеющих выраженные сопутствующие патологии предпочтительным методом является уретерокутанеостомия. Время операции, частота осложнений, пребывание в реанимации и длительность нахождения в стационаре ниже у пациентов после выведения мочеточников на кожу [179, 180]. При наружном отведении мочи пациенту необходимы мочеприемники.

- У пациентов с генерализованным или обширным местно-распространенным процессом при проведении ЦЭ **рекомендуется** выполнять уретерокутанеостомию с целью быстрого восстановления и проведения последующих этапов лечения[180].

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

Комментарии:*существует вероятность стеноза уретерокутанеостомы ввиду малого диаметра самой стомы.*

Основные осложнения после операции:

- *пиелонефрит;*
- *хроническая почечная недостаточность;*
- *стеноз устьев мочеточников (при формировании уретеро-уретероанастомоза «конец-в-бок»);*
- *стеноз стомы;*
- *кожные изменения вокруг стомы (мацерация, грибковое поражение).*

3.1.2.3.2. Гетеротопическийилеокондуит

Данный вариант формирования мочевого резервуара с выведением участка подвздошной кишки и формированием кутанеостомы является наиболее изученным и часто используемым. Тем не менее частота ранних послеоперационных осложнений достигает 48 %. Пиелонефрит как наиболее частое осложнение наблюдается в 30–50 % случаев[181].

- Для гетеротопической пластики при операции типа Брикера **рекомендуется** использовать илеоцекальный угол для минимизации осложнений [181].

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

Комментарии: *наиболее часто встречающиеся осложнения [182–184]:*

- *пиелонефрит;*
- *кишечная непроходимость;*
- *стеноз мочеточниково-резервуарных анастомозов;*
- *стеноз стомы;*
- *кожные изменения вокруг стомы (мацерация, грибковое поражение).*

3.1.2.3.3. Гетеротопический илеокондуит («сухая» стома)

- **Рекомендуется** пациентам для создания резервуара с «сухой» стомой формирование детубулярного резервуара из участка подвздошной кишки низкого давления с формированием стомы для самокатетеризации[185–190].

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

Комментарии: *Хорошее удерживание мочи в дневное и ночное время отмечено многими пациентами и достигает 90 % [188]. Стеноз аппендикулярной стомы встречается в 15–23 % случаев [189]. Выбор данного варианта реконструктивной пластики является достаточно трудоемким и требует навыка и опыта хирурга [190].*

3.1.2.3.4. Ортотопический резервуар

Формирование ортотопического резервуара предполагает его расположение в полости таза, на месте удаленного МП, и создание резервуарно-уретрального анастомоза. Этот метод позволяет пациенту в дальнейшем самостоятельно контролировать акт мочеиспускания [147,190,191].

- Каждому пациенту при отсутствии противопоказаний и вовлечения опухолью мочеиспускательного канала **рекомендуется** выполнение ортотопической пластики для улучшения качества жизни пациента [147,190, 191,192].

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

Комментарии: *женщинам также возможно выполнение ортотопической пластики при условии тщательно изученной шейки мочевого пузыря (биопсия с целью выявления опухолевых участков) [192].*

- При формировании ортотопических мочевых резервуаров **рекомендуется** использовать: подвздошную кишку, илеоцекальный угол, восходящую ободочную или сигмовидную кишку для минимизации осложнений [193, 194].

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

Комментарии: *противопоказания для операции – опухолевое поражение уретры ниже семенного бугорка; выраженная хроническая почечная недостаточность.*

Наиболее частые осложнения [193]:

- *дневное недержание мочи (5,4–30,0 %);*
- *ночное недержание мочи (18,6–39,0 %);*
- *пиелонефрит;*
- *метаболические осложнения (гиперхлоремический ацидоз);*
- *конкрементообразование;*
- *стриктура резервуарно-уретрального анастомоза.*

3.1.2.4. Органосохраняющие операции (резекция мочевого пузыря)

- Проведение органосохраняющих операций пациентам с МИ РМП **рекомендуется** только в сочетании с неоадъювантной и/или адъювантной химиотерапией, химиолучевым лечением для достижения ремиссии [195].

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

Комментарии: *у пациентов с МИ РМП проведение ТУР (открытой резекции МП) с пред- и послеоперационной полихимиотерапией в плане комплексного органосохраняющего лечения рекомендовано при наличии следующих показаний [195–198]:*

- *единичная опухоль мочевого пузыря, вне его шейки;*
- *уровень инвазии опухоли pT2a–b;*
- *степень дифференцировки G1–2;*
- *молодой и работоспособный возраст;*
- *нормальный показатель ПСА (исследование общей и свободной фракции крови);*
- *отрицательный результат мультифокальной биопсии предстательной железы (опционально);*
- *отсутствие в анамнезе указаний на резекцию мочевого пузыря, или чреспузырную аденомэктомию, или чреспузырное удаление конкрементов мочевого пузыря;*
- *отсутствие в анамнезе указаний на лучевую терапию на область малого таза;*
- *отсутствие протяженных стриктур мочеиспускательного канала.*

Показания к выбору органосохраняющего комплексного лечения рекомендовано вырабатывать только в высокоспециализированном онкологическом стационаре. Наличие комплекса современных диагностических методов, направленных на поиск регионарных и отдаленных метастазов, а также возможность длительного и тщательного наблюдения за пациентом являются обязательными условиями.

- **Не рекомендуется** выполнение только ТУР МП пациентам с МИ РМП, так как она не является методом, позволяющим излечить заболевание в большинстве случаев[199].

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

Комментарии: *ряд авторов считают возможным выполнение ТУР у пациентов с T2a G1–2 стадией. Несмотря на частоту рецидивов, которая достигает 70%, выживаемость за период*

15 лет наблюдения превышает 50%. Необходимо комбинировать ТУР МПс адъювантной терапией, в первую очередь БЦЖ-терапией [199].

3.2.Консервативное лечение

3.2.1. Иммунотерапия

*Индукционные инстилляции вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ ** классически выполняются в соответствии с эмпирической 6-недельной схемой, которая была предложена Morales и соавт. [200].*

- **Рекомендуется** проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии с использованием полной дозы в течение 1–3 лет пациентам с НМИ РМП групп промежуточного и высокого риска развития рецидива и прогрессирования для достижения ремиссии [200-204].

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

Комментарии: *в мета-анализе положительный эффект наблюдался только у пациентов, получивших БЦЖ-терапию по поддерживающей схеме. Используется много различных поддерживающих режимов: от 10 инстилляций, проведенных в течение 18 недель, до 27 более чем за 3 года. С помощью мета-анализа невозможно было определить, какая поддерживающая схема вакцины была наиболее эффективной. Преимущество иммунотерапии перед митомицином** в предупреждении развития рецидива и прогрессирования появляется только при применении БЦЖ-терапии продолжительностью не менее 1 года. Оптимальное количество, частота и длительность поддерживающих индукционных инстилляций остаются неизвестными. Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования, куда вошли 1355 пациентов, показали, что проведение поддерживающей БЦЖ-терапии в течение 3 лет с использованием полной дозы вакцины снижает частоту рецидивирования по сравнению с 1 годом лечения в группе высокого риска, но это не относится к пациентам с промежуточным риском. Не наблюдалось различий при сравнении показателей прогрессирования или общей выживаемости [200–204].*

- Пациентам с опухолью в простатической части уретры **рекомендуется** выполнение ТУР простаты с последующими внутрипузырными инстилляциями вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ**с целью снижения частоты рецидивов [302, 303].

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

Комментарии: *ВАЖНО: первые инстилляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР!Вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ**: 50–100 мгв 50мл физиологического раствора хлорида натрия. Вводится еженедельно, в течение 6 нед., далее ежемесячно на протяжении 1 года, либо по схеме: 3 недельные циклы каждые 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 мес. При БЦЖ-рефрактерных опухолях целесообразно выполнение радикальной ЦЭ.*

- **Не рекомендуется** проведение внутрипузырной инстилляции вакцины для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ **в следующих случаях[205, 206]:
- в течение первых 2 недель после ТУР;
- пациентам с макрогематурией;
- после травматичной катетеризации;
- пациентам с наличием симптомов ИМП.

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

Комментарии: *наличие лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ-терапии, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики. Системные осложнения могут развиться после системной абсорбции лекарственного препарата. Таким образом, следует учитывать противопоказания к внутрипузырной инстилляции [205, 206].*

- **Рекомендуется** с осторожностью проводить внутрипузырную БЦЖ-терапия пациентам для минимизации осложнений, вследствие большого количества побочных эффектов по сравнению с внутрипузырной химиотерапией БЦЖ-терапия относительно противопоказана у иммунокомпрометированных пациентов (иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция) [207, 208, 209, 210].

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

Комментарии: *серьезные побочные эффекты встречаются менее чем у 5 % пациентов и в большинстве случаев могут быть эффективно излечены. Показано, что поддерживающая схема лечения не ассоциирована с повышенным риском побочных эффектов в сравнении с индукционным курсом терапии. Некоторые небольшие исследования показали аналогичную эффективность и отсутствие увеличения количества осложнений по сравнению с неиммунокомпрометированными пациентами. В связи с тем, что БЦЖ-терапия слабо влияет на опухоли с низким риском развития рецидива, рекомендовано рассматривать ее как излишнее лечение для этой когорты пациентов [210].*

Также отмечено, что у БЦЖ-терапии больше побочных эффектов, чем у ХТ. По этой причине оба вида лечения (БЦЖ-терапия и внутрипузырная ХТ) остаются возможными методами терапии. При окончательном его выборе следует учитывать риск рецидивирования и прогрессирования для каждого пациента в отдельности так же, как и эффективность и побочные эффекты любого метода лечения.

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

3.2.2. Химиотерапия

Схемы химиотерапии и иммунотерапии, применяемые при инвазивном и метастатическом РМП и используемые в данном разделе:

- ***GC***
- *гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в в 1-й, 8-й и 15-й день*
- *цисплатин** – 70 мг/м^2 в/в в 1 (2)й день + гидратация - изотонический раствор хлорида натрия (≈ 2,5л), с целью поддержания диуреза > 100 мл/ч в процессе введения цисплатина и в последующие 3 ч.[224, 304]*

Цикл повторяют каждые 4 нед.

- ***GemCarbo***
- *гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й дни*
- *карбоплатин** – AUC-4,5 в 1-й день*

Цикл повторяют каждые 3 нед [305].

- ***MVAC***
- *винбластин** – 3 мг/м^2 в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни*
- *доксорубицин** – 30 мг/м^2 в/в во 2-й день*
- *метотрексат** – 30 мг/м^2 в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни*
- *цисплатин** – 70 мг/м^2 во 2-й день + гидратация*

Цикл повторяют каждые 4 нед. [306]

- ***DD-MVAC***
- *винбластин** – 3 мг/м^2 в/в во 2-й,*
- *доксорубицин** – 30 мг/м^2 в/в во 2-й день*
- *метотрексат** – 30 мг/м^2 в/в в 1-й,*
- *цисплатин** – 70 мг/м^2 во 2-й день + гидратация*
- *рчГ-КСФ**– 6 мкг/кг п/к или в/в капельно в течение 30 мин в 3-й день*

Цикл повторяют каждые 2 нед.[293]

- ***Винфлунин*** *– внутривенно медленно в течение 20 минут, по 320 мг/м^2 каждые 3 недели. [243]*

Иммуноонкологические препараты:

- ***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. Первую дозу атезолизумаба необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие введения можно проводить в течение 30 минут [288].*
- ***Пембролизумаб**** *– 200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели[289, 294].*
- ***#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 [290, 291].*

Оценка эффективности проводимой химио- или иммунотерапии проводится на основании критериев ответа солидных опухолей на лечение (RECIST 1.1) [приложение Г3]

3.2.2.1. Внутрипузырная химиотерапия

При использовании ТУР можно полностью удалить макроопухоль, но невозможно повлиять на микроочаги. В результате возникают рецидивы, которые могут в дальнейшем прогрессировать до МИ РМП [117]. Поэтому необходимо рассмотреть вопрос об адъювантной терапии у всех пациентов [211].

- Однократная немедленная (в первые 6 часов после ТУР) внутрипузырная инстилляция химиопрепарата рекомендуется всем пациентам вне зависимости от группы риска для снижения частоты развития рецидивов[211,212].

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

Комментарии: *При лечении пациентов с НМИ РМП с высокой вероятностью развития рецидива в первые 3 мес. наблюдения рекомендуется рассматривать назначение адъювантной терапии. Применение внутрипузырной химиотерапии приводит к снижению рецидивов, увеличению продолжительности безрецидивного течения, однако не сказывается на частоте прогрессирования процесса и показателях выживаемости [212].*

Ранняя послеоперационная инстилляциянепроводится в случаях явной или предполагаемой перфорации стенки мочевого пузыря, а также пригематурии, когда требуется промывание полости МП.В данном случае среднему медицинскому персоналу необходимо давать четкие инструкции по контролю свободного оттока жидкости по мочевому катетеру. Необходимость в проведении адъювантной внутрипузырной терапии зависит от прогноза рецидива заболевания[213].

*В группе пациентовнизкого риска немедленная однократная химиотерапия проводится в качестве полной (завершенной) адъювантной терапии**.** Данной категории пациентов не требуется лечения до последующего рецидива [214]. Однако для других групп риска однократная немедленная инстилляция является недостаточной из-завысокой вероятности развития рецидива и/или прогрессирования.*

- **Рекомендуется** проводить внутрипузырную инстилляцию митомицином**всем пациентамвтечение1 часа для минимизации побочных эффектов[254, 307-309].

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

Комментарии: *Длительность экспозиции химиопрепарата также регламентирована. При сравнении 1- и 2-часовой экспозиций достоверной разницы в безрецидивной выживаемости не отмечено, тем не менее более длительное нахождение препарата в полости мочевого пузыря было ассоциировано с увеличением частоты побочных эффектов [254].*

Адаптация pH мочи, снижение дилюции с целью сохранения концентрации химиопрепарата снижают частоту рецидивов и являются важными условиями правильно проведенной инстилляции [216, 217]. При проведении внутрипузырной химиотерапии необходимо использовать лекарственные препараты при оптимальной pH мочи и поддерживать концентрацию препарата в течение экспозиции на фоне снижения потребления жидкости.

*У пациентов групп промежуточного и высокого риска после немедленной однократной инстилляции рекомендовано продолжить проведение терапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** в течение 1–3 лет с использованием полной дозы препарата [255].*

Остается спорным вопрос о продолжительности и частоте инстилляций химиопрепаратов. Из систематического обзора литературных данных по изучению РМП, где сравнивались различные режимы внутрипузырных инстилляций химиопрепаратов, можно сделать вывод, что идеальная продолжительность и интенсивность режимов остаются неопределенными из-за противоречивых результатов. Имеющиеся данные не подтверждают эффективность проведения лечения продолжительностью более 1 года [218].

Схемы проведения внутрипузырной химиотерапии:

- ***Митомицин**:** 40 мг в 40 мл физиологического раствора хлорида натрия. Первая инстилляция – в течение 6 часов после выполнения ТУР, далее еженедельно, 6–8 инстилляций. Поддерживающий курс: ежемесячно, в течение 1 года. Экспозиция – 1–2 часа. [215]*

Внутрипузырная химиотерапия непроводится на протяжении более чем 1 года всем пациентам НМИ РМП вне зависимости от групп риска [219].

3.2.2.2.Неоадъювантная химиотерапия

Применение только хирургического лечения обеспечивает 5-летнюю выживаемость лишь у 50 % пациентов МИ РМП [191, 220, 221]. С целью улучшения этих результатов более 30 лет применяется неоадъювантная платиносодержащая химиотерапия [222]. Несмотря на столь длительный период использования этого режима терапии, увеличение выживаемости не превышает 8 % [223].

- **Рекомендуется** проведение неоадъювантной ХТ с включением схем на основе цисплатина**пациентам со стадией T2-T4acN0cM0 при наличии сохраненной функции почек (клиренс креатинина >60 мл/мин) и общего удовлетворительного состояния (ECOG <2)для уменьшения объема опухоли, воздействия на субклинические микрометастазы, повышения резектабельности опухоли и повышения выживаемости пациентов [223-228].

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

Комментарии *:терапию проводят перед хирургическим или лучевым лечением. Главное преимущество неоадъювантной ХТ – возможность оценить ее воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения [145].*

- **Рекомендуется** использовать схемы неоадъювантной химиотерапии: GC и DD-MVAC (HD-MVAC) для увеличения выживаемости пациентов с МИ РМП и стадией T2-T4aN0M0[293, 304]. (расшифровка рекомендуемых схем дана в начале раздела 3.2.2. Химиотерапия)

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

Комментарии: *при использовании цисплатин**-содержащих схем, по разным данным, эффект был достигнут у 40–70 % пациентов. По результатам рандомизированных исследований продемонстрировано статистически значимое увеличение общей выживаемости на 5–8 % среди получавших неоадъювантную ХТ [*223-228*].*

- **Не рекомендуется** всем пациентам с РМП проведение неоадъювантной ХТ в монорежиме [295]

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

3.2.2.3. Адъювантная химиотерапия

В настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности проведения адъювантной ПХТ у пациентов с высоким риском рецидива заболевания после радикальной (R0) ЦЭ(при опухолях pT3–4 и/или метастатическом поражении регионарных л/у (N+) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов) [229]. Некоторые авторы считают, что адъювантная ХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в данной группе пациентов в среднем на 20–30 %. Однако вопрос о целесообразности адъювантного лечения, оптимальном режиме химиотерапии и о сроках ее проведения остается предметом клинических исследований. В настоящее время адъювантная ХТ может быть рекомендована пациентам с pT3–4 и/или N+, не получавшим неоадъювантной химиотерапии [230-232].

- **Не рекомендуется** рутинное применение адъювантной ХТ после хирургического лечения [229].

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

- **Рекомендуется** проведение адъювантной химиотерапии пациентам со стадией pT3–4N0–1M0, соматически сохранным, способным перенести не менее 4 курсов химиотерапии после радикальной операции для увеличения продолжительности жизни[233-235].

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

Комментарии: *проводились рандомизированные исследования с применением различных схем адъювантной ХТ; в большинстве из них были получены данные о продлении безрецидивного периода по сравнению с контрольной группой (только радикальная ЦЭ) [233-235]. В настоящее время эффективность адъювантной ХТ остается предметом исследований.*

3.2.2.4. Химиотерапия при метастатическом РМП

Примерно у 50 % пациентов с МИ РМП возникает рецидив после радикальной ЦЭ. Важное значение при этом имеют pT первичной опухоли и статус pN. Местные рецидивы отмечены в 30 % случаев, тогда как отдаленные метастазы являются более распространенными [236]. До использования ПХТ у пациентов с метастатическим РМП медианная выживаемость не превышала 6 мес. [237].

*Стандартными схемами ПХТ при метастатическом РМП являются схемы MVAC (метотрексат**, винбластин**, доксорубицин**, карбоплатин**) и GC (гемцитабин**, цисплатин**). При отсутствии противопоказаний к назначению цисплатина**его не следует заменять на карбоплатин в химиотерапевтических комбинациях [238]. Высокодозный режим MVAC (DD-MVAC) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рчГ-КСФ) менее токсичен, а 2-летняя выживаемость несколько выше, чем при использовании стандартной схемы MVAC. Тем не менее значимые отличия в медиане общей выживаемости между этими режимами отсутствуют [239]. Распространенность опухолевого процесса влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только регионарных или отдаленных ЛУ 5-летняя общая выживаемость достигает 20 %, тогда как при наличии висцеральных метастазов – не превышает 6 % [234].*

- **Рекомендуется** применение цисплатин**-содержащей комбинации препаратов в качестве терапии 1 линии (при отсутствии противопоказаний) пациентам с метастатическим РМП для достижения ремиссии[239, 296-298].

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

- **Рекомендуется** применение карбоплатин**-содержащей комбинации препаратов в качестве терапии 1 линии только у пациентов, не подходящих для лечения цисплатином** для достижения ремиссии [240, 241].

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

Комментарии: *проведение ПХТ с цисплатином**противопоказано более чем у 50 % пациентов, либо по причине тяжелого общего состояния (ECOG >2, приложение Г1) и/или недостаточной функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), либо из-за наличия у них сопутствующей патологии, препятствующей выполнению гипергидратации [240]. В рандомизированном исследовании II–III фазы, в котором сравнивали эффективность схем M-CAVI и GemCarbo у пациентов, имеющих противопоказания к назначению цисплатина**, оба режима продемонстрировали сопоставимую противоопухолевую активность. При этом частота токсических осложнений 3–4 степени была существенно выше в группе получавших M-CAVI – 23 и 13 %соответственно [241].*

- **Рекомендуется** назначение винфлунина при неэффективности цисплатин**-содержащей ПХТ и невозможности использования иммуноонкологических препаратов для увеличения продолжительности жизни пациентов. Альтернативой может служить участие в клинических исследованиях[242,256].

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

Комментарии: *винфлунин на сегодняшний день является единственным препаратом, который продемонстрировал свое преимущество над плацебо в рандомизированном исследовании 3 фазы, увеличив медиану беспрогрессивной и общей выживаемости с 1,5 до 3 мес. и с 4 до 7 мес. соответственно в общей популяции пациентов[242].*

К неблагоприятным прогностическим факторам при проведении 2 линии химиотерапии относятся:

- *общее состояние по шкале ECOG >1 [приложение Г1];*
- *уровень гемоглобина <10 г/дл;*
- *наличие метастазов в печени.*

При наличии всех 3-х неблагоприятных факторов прогноза медиана продолжительности жизни не превышает 2 мес. Другим дополнительным фактором, имеющим прогностическое значение при проведении 2 линии химиотерапии, является эффективность 1 линии терапии и время до прогрессирования болезни более 12 мес. от окончания ее проведения. Соответственно, повторное назначение химиотерапии через 12 мес. после ранее достигнутого эффекта на предыдущей линии может быть оправданной тактикой лечения пациентов с благоприятными прогностическими характеристиками.

3.2.2.5. Иммуноонкологическая терапия

Иммуноонкологическая терапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек моноклональными антителами (МКА), направленными против белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1), его лиганда (PD-L1) или цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4) продемонстрировала значительную противоопухолевую активность и длительный ответ на фоне проводимого лечения у пациентов с местно-распространенным и метастатическим РМП [243, 244].

*В настоящее время в клинических протоколах исследуется ряд иммуноонкологических препаратов как в монорежиме, так и в сочетании с другими иммунопрепаратами либо со стандартной ПХТ.Пембролизумаб**, #ниволумаб**, атезолизумаб** продемонстрировали аналогичную эффективность у пациентов, имеющих прогрессию во время или после стандартной ХТ на основе платины [245–248, 257].*

*Для проведения иммунотерапии в 1 линии лечения уротелиального ракапациентам с имеющимся противопоказанием к назначению цисплатина обязательным является PD-L1-тестирование с помощью тест-систем. Для #пембролизумаба** положительна экспрессия ≥10 %. Для атезолизумаба** положительной является экспрессия ≥5 %.*

- **Рекомендуется** назначение атезолизумаба**или#пембролизумаба**при невозможности проведения 1 линии ХТ с включением препарата цисплатин** (при повышении уровня экспрессии PD-L1)[245, 299].

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

- **Рекомендуется**назначениеатезолизумаба**илипембролизумаба**или#ниволумаба** при прогрессировании заболевания после 1 линии ХТ (независимо от уровня экспрессии PD-L1) (режим дозирования #ниволумаба приведен в начале раздела 3.2.2. Химиотерапия).[258]

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

- **Рекомендуется** назначение препарата атезолизумаб**при прогрессировании заболевания в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной ХТ(независимо от уровня экспрессии PD-L1).[258]

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

Комментарий: *По данным мета-анализа, включающего 125 клинических исследований и 20 128 пациентов, риск развития нежелательных явлений (≥3 степени) на фоне терапии ингибиторами PD-1 на 58 % выше, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [249].*

К ингибиторам PD-1 относятся: #ниволумаб и пембролизумаб, к ингибиторам PD-L1 - атезолизумаб, дурвалумабиавелумаб.

3.3. Лучевая терапия

Воздействию лучевой терапии подлежат переходно-клеточные и плоскоклеточные опухоли. Не показано проведение ЛТ при НМИ РМП. Лучевую терапию по радикальной программе применяют при тотальном поражении стенок мочевого пузыря. При НМИ РМП дистанционную ЛТ применяют с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна ТУР; при высоком риске прогрессии. Описаны положительные результаты применения ЛТ у пациентов с неудачами БЦЖ-терапии. В целом ЛТ при НМИ РМП применяют редко, рандомизированных сравнительных исследований с другими методами лечения нет.

3.3.1. Самостоятельная лучевая терапия

- Самостоятельная ЛТ **рекомендуется** пациентам с тяжелым соматическим статусом (ECOG≥ 2, приложение Г1), которым не показано проведение радикальной ЦЭ [259, 260]

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

Комментарии: *лучевой терапии могут быть подвергнуты пациенты с нормальной функцией мочевого пузыря и достаточной его емкостью при отсутствии ИМТ (режим дозирования указан ниже по тексту)[260].*

- Пациентам с небольшими (менее 5 см) солитарными образованиями рекомендуется проведение брахитерапии для достижения ремиссии [261-263].

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

Комментарии: *несмотря на рекомендацию, в большинстве случаев проводят дистанционную ЛТ.*

- **Не рекомендуется** использовать подведенную суммарную очаговую дозу при ЛТ менее 60 Гр в связи с ее малой эффективностью [264]

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

Комментарии: *лучевая терапия по радикальной программе проводится в режиме фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 60–66 Гр непрерывным курсом. При этом, как правило, вначале в объем облучения включается весь таз (мочевой пузырь и зоны регионарного метастазирования) до СОД 44–46 Гр, затем МП и паравезикальная клетчатка 14–16 Гр (до СОД 60 Гр), затем – локально опухоль МП 6 Гр (до СОД 66 Гр). При T2N0M0 в совокупности с G1–2 возможно проведение радиотерапии без включения в объем облучения на 1 этапе регионарных ЛУ. При наличии протонного комплекса целесообразно использовать энергию протонного пучка 70–250 МэВ. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 24–46 %. При стадии Т2 5-летняя выживаемость составляет 25,3–59,0 %, при стадии Т3 – 9–38% и при стадии Т4 – 0–16 %. Ответ на проведенное лечение наблюдается у 35–70 % пациентов. Частота развития местных рецидивов составляет около 50 %. Осложнения возникают у 15 % пациентов; наиболее распространенные – цистит, гематурия, дизурические явления, проктит, диарея. Более чем у 2/3 мужчин развивается эректильная дисфункция.*

3.3.2. Предоперационная лучевая терапия

- **Рекомендуется** у пациентов при проведении предоперационной ЛТ суммарная очаговая доза в пределах 20–45 Гр для снижения степени инвазии опухоли и предотвращения развития местного рецидива после хирургического вмешательства [265-267]

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

Комментарии: *в ряде проведенных исследований показано снижение числа местных рецидивов после предоперационной ЛТ, однако в других исследованиях не отмечено ее влияния на выживаемость и частоту местного рецидивирования.*

3.3.3. Послеоперационная лучевая терапия

- **Рекомендуется** проведение послеоперационной ЛТ при наличии местно-распространенной опухоли (pT3–4) и R+ для профилактики рецидивирования[268-270].

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

Комментарии: *дистанционная радиотерапия проводится на область ложа удаленной опухоли в РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 50 Гр, затем локально на остаточную опухоль РОД 2 Гр, 5*

раз в неделю, СОД 10–16 Гр (СОД за оба этапа составит 60–66 Гр). При наличии метастатического поражения регионарных ЛУ на первом этапе ЛТ в объем облучения включаются регионарные лимфатические узлы мочевого пузыря, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50 Гр, затем локально, определяемые по данным КТ метастатические лимфатические узлы РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 16 Гр (СОД за оба этапа составит 66 Гр). В связи с изменением топографо-анатомических соотношений после удаления МП отмечают увеличение постлучевых осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. -

3.4. Иная терапия

Фотодинамическая терапия

- Фотодинамическая терапия **рекомендуется** как вариант 2 линии противоопухолевой терапии у пациентов с НМИ РМП при неэффективности предшествующего лечения[271].

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

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

3.4.1Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии упациентов с РМП при наличии хронического болевого синдрома соответствуют принципам обезболивания, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных» (Коллектив авторов: Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В., DOI:10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–617–635, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/
2018/2018-47.pdf).

3.4.2. Сопроводительная терапия у пациентов с раком мочевого пузыря

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Профилактика и лечение тошноты и рвоты» (Коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–502–511, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-35.pdf).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование

остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» (Коллектив авторов: Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–512–520, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-36.pdf).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов» (Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М., DOI: 10.18 027 / 2224–5057–2018–8–3s2–521–530, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Коррекция гепатотоксичности» (Коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–531–544, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» (Коллектив авторов: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–545–563, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» (Коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–564–574, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf).

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» (Коллектив авторов: Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–575–583, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» (Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–

591–603, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf).

Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных» (Коллектив авторов: Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–604–609, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf).

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» (Автор: Буйденок Ю.В., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–610–616, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf).

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» (Коллектив авторов: Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Юдин Д.И., DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–636–665, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-48.pdf).

3.4.3. Диетотерапия

- **Не рекомендуются** какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования/профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого)[272].

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

Комментарии: *Предположение о том, что сахарин является канцерогеном и вызывает РМП, основанное на экспериментальных результатах, не было подтверждено эпидемиологическими исследованиями. По данным американских исследователей, заболеваемость РМП в 1,5–2 раза выше в населенных пунктах, жители которых в течение длительного времени (40–60 лет) употребляли хлорированную воду из поверхностных источников. Роль питания в этиологии РМП остается неясной, несмотря на достаточно большое количество эпидемиологических исследований, посвященных этой проблеме.*

4. Реабилитация

4.1.Предреабилитация

Предреабилитация проводится всем пациентам с МИ РМП, включает физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов.

- **Рекомендуется** тренировка дыхательных мышц в ходе предреабилитации перед хирургическим лечением у пациентов, имеющих высокий риск развития легочных осложнений. Предреабилитация значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения [273].

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

- **Рекомендуется** проведение психологической поддержки (нейропсихологическая реабилитация) в плане предреабилитации у всех пациентов с МИ РМП, которым планируется органоуносящее хирургическое лечение для стабилизации психо-эмоционального состояния пациента [273].

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

Комментарии: *психологическая поддержка в плане предреабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической предреабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения.*

4.2. Хирургическое лечение

4.2.1. Первый этап реабилитации

- **Рекомендуется** проведение тактики fast-trackrehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (earlyrehabilitationaftersurgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения РМП для уменьшения длительности пребывания в стационаре и частоты послеоперационных осложнений[274].

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

Комментарии: *тактикаfast-trackrehabilitation («быстрый путь») и ERAS (earlyrehabilitationaftersurgery – ранняя реабилитация после операции), включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, ранняя мобилизация (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1–2 суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту*

повторных госпитализаций, а улучшает функциональные возможности в раннем послеоперационном периоде. Данная методика эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля. Методика fast-trackrehabilitation безопасна и эффективна у пациентов и после радикальной ЦЭ.

- Для профилактики снижения мышечной массы, легочных и тромботических осложнений у пациентов после радикальной ЦЭ **рекомендуется** ранняя вертикализация (через 2 часа после операции) [274].

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

- **Рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК с включением в программу силовой нагрузки и упражнений на растяжку и выносливость, данная методика не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, улучшая качество жизни[273].

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

4.2.2. Обезболивание послеоперационное

Лечение болевого синдрома в послеоперационном периоде носит междисциплинарный характер и помимо медикаментозной коррекции включает в себя физическую реабилитацию (ЛФК), лечение положением, психологические методы коррекции боли (релаксация), чрескожную электростимуляцию, акупунктуру.

- Раннее применение комбинации медицинского массажа и рефлексотерапии **рекомендуется** у пациентов с РМП (со 2–3-х суток после радикальной ЦЭ), так как уменьшает болевой синдром [275].

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

- **Рекомендуется** проведение 60-минутных сеансов медицинского массажа всем пациентам начиная с 1-ых суток после операции для уменьшения интенсивности болевого синдрома, беспокойства, напряжения, улучшая качество жизни[275].

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

4.2.3. Второй этап реабилитации

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения. Аэробные упражнения помогают улучшать качество жизни, психологическое состояние, контролировать массу тела [273].

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

Комментарии: *проводятся занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 минут в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность. Сочетаются аэробные нагрузки длительностью 150 минут в неделю и силовые – 2 раза в неделю.*

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры для снижения болевого синдрома у всех пациентов с РМП [276].

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

4.2.4. Третий этап реабилитации

- **Рекомендуется всем** пациентам сочетание медицинского массажа и акупунктуры для коррекции болевого синдрома, тошноты, рвоты и депрессии у онкологических пациентов [276].

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

- **Рекомендуется всем** пациентам после радикальной цистэктомиивыполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни пациентов[273].

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

Комментарии: *Упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений*

4.3.Физиотерапевтические методы лечения при химиотерапии

- **Рекомендуется** применение физиотерапевтических методов лечения (при отсутствии противопоказаний)на фоне ХТ: низкочастотная магнитотерапия (в лечении периферической полинейропатии), низкоинтенсивная лазеротерапия (в профилактике мукозитов полости рта и выпадения волос ускоряя их рост)[277, 278].

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

4.4.Реабилитация при лучевой терапии

- **Рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне ЛТ, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни пациентов с РМП после ЦЭ на фоне лучевой терапии [273].

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

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала ЛТ пациентам подключать низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [277].

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

5. Профилактика

Профилактика заболевания отсутствует.

- **Рекомендуется** придерживаться следующих алгоритмов динамического наблюдения:

При органосохраняющем лечении у пациентов сНМИ РМП:

- Цистоскопия и микроскопическое исследование осадка мочи раз в 3 мес. в течение 2 лет, далее каждые 6 мес.[279-281]
- УЗИ малого таза, брюшной полости (опционально)[282];
- КТ грудной и брюшной полостей 1 раз в 6 мес., через 1 год – каждые 12 мес.[283];
- МРТ малого таза 1 раз в 12 мес.[283]

После радикальной ЦЭ:

- УЗИ малого таза, брюшной полости (опционально) [284]
- КТ грудной и брюшной полостей 1 раз в 6 мес., через 1 год – каждые 12 мес. [284];
- МРТ малого таза 1 раз в 12 мес.(опционально)[284];

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

- **Рекомендуется** наблюдение пациентов сTaT1опухолями на основании регулярного проведения цитологического исследования мочи и цистоскопии[285].

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

Комментарии: *проводится цистоскопия через 3 мес. пациентам с опухолями TaT1. Если результат отрицательный, последующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 мес., а затем –ежегодно в течение 5 лет*

- **Рекомендуется** проведение цистоскопии и микроскопическое исследование осадка мочи, исследование функции печени и почек через 3 мес. пациентам с опухолями с высоким риском развития рецидива. [286]

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

Комментарии: *Если результат отрицательный, последующие цистоскопию и цитологию необходимо повторять каждые 3 мес. на протяжении 2 лет и далее каждые 6 мес. до 5 лет, а затем – 1 раз в год*[286].

- **Рекомендуется всем** пациентам ежегодное (регулярное) обследование верхних мочевыводящих путей с помощью КТ с контрастированием при опухолях с высоким риском развития рецидива [287].

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

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 (ред. от 25.05.2019) «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 порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным 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 либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента рака мочевого пузыря 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 либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи – врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) 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, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с РМП.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации РМП, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациентаРМПв ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с РМП, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с РМП, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с РМП в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с РМП, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации РМП или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза РМП (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с РМП, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение РМП, требующие использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с РМП, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

1. наличие осложнений РМП, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме (например, острая задержка мочеиспускания, макрогематурия и т.д.);
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) РМП.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара (биопсия мочевого пузыря);
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (радикальная ЦЭ, дистанционная лучевая терапия, химиотерапия, иммунотерапия, фотодинамическая терапия), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1. завершение курса лечения либо одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или 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 помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. 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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Наиболее значимые факторы для НМИ РМП, 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.

Молекулярная диагностика

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. 2 представлены некоторые диагностические тесты мочи, результаты которых были оценены в различных клинических исследованиях с достаточным количеством пациентов [66–68].

Таблица 2. 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
Immunocytochemicaltest	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 [69–73]*
- *Доброкачественные процессы и предшествующие инстилляции* вакциныдля 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]) [70,74]*
- *Положительные результаты цитологического анализа, FISH test, белка ядерного матрикса 22, и микросателлитного анализа у пациентов с отрицательными данными цистоскопии и обследования компьютерной томографии ВМП позволяют с большей вероятностью выявить возникновение рецидива и, возможно, прогрессирования [75–80]*

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование мочевого пузыря	Да/Нет
2.	Проведена цистоскопия	Да/Нет
3.	Проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, полученного с использованием холодовой, щипковой биопсии или ТУР-биопсии	Да/Нет
4.	Выполнена магнитно-резонансная томография малого тазас контрастированием	Да/Нет
5.	Выполнено хирургическое лечение пациенту с локализованным или местно-распространенным операбельным раком мочевого пузыря	Да/Нет
6.	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала удаленных тканей	Да/Нет
7.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	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. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004. 83: 1.
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. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Bladder Cancer in Adults: Recommendation Statement. June 2004. Agency forHealthcare Research andQuality.Rockville MD, 2004.
19. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013. 49: 1374.
20. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon: IARC; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed May 19, 2014.

21. Phillips B. et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick. March 2009.
22. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017году. Заболеваемость и смертность. Москва, 2018.
23. Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol 2014. 66: 59.
24. Brierley J.D. et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8thedn. 2017, Oxford.
25. Jensen J.B. et al. Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. Scand J UrolNephrol 2011. 45: 419.
26. Mariappan P. et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU Int 2012. 109: 1666.
27. Moch H. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France.
28. Otto W. et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. Int UrolNephrol 2017. 49: 431.
29. van Rhijn B.W. et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. Eur Urol 2012. 61: 378.
30. Mangrud O.M. et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. PLoS One 2014. 9: e83192.
31. Colombo R. et al. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. Eur Urol Focus 2018. 4: 87.
32. May M. et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. Eur Urol 2010. 57: 850.
33. Comperat E. et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. Histopathology 2013. 63: 756.
34. Soukup V. et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol 2017. 72: 801.
35. Sylvester R.J. et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology 2005. 66: 90.
36. Lamm D. et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol 1998. 4: 130.
37. Witjes J.A. et al. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. Urology 2006. 67: 751.
38. Mari A. et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int 2018.

39. D'Andrea D. et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. Urol Oncol 2018. 36: 239.e1.
40. Kim H.S. et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2014. 32: 1191.
41. Tilki D. et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. BJU Int 2013. 111: 1215.
42. Comperat E. et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology 2010. 42: 650.
43. Kaimakliotis H.Z. et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? Urol Oncol 2014. 32: 833.
44. Willis D.L. et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. Urol Oncol 2014. 32: 826.
45. Beltran A.L. et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch 2014. 465: 199.
46. Soave A. et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? Urol Oncol 2015. 33: 21. e1–9.
47. Masson-Lecomte A. et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. World J Urol 2015. 33: 1087.
48. Seisen T. et al. Impact of histological variants on the outcomes of non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection. Curr Opin Urol 2014. 24: 524.
49. Willis D.L. et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. J Urol 2015. 193: 1129.
50. Burger M. et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol 2008. 54: 835.
51. Fristrup N. et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol 2012. 180: 1824.
52. Palou J. et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette–Guerin. Eur Urol 2009. 56: 829.
53. van Rhijn B.W. et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. J Urol 2012. 187: 310.
54. Remy E. et al. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. Cancer Res 2015. 75: 4042.
55. DyrskjotL. etal. PrognosticImpactofa 12-geneProgressionScoreinNon-muscle-invasiveBladderCancer: AProspectiveMulticentreValidationStudy. EurUrol 2017. 72: 461.
56. Marzouka N.A. et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. Sci Rep 2018. 8: 3737.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. Ploeg M. et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. Urol Oncol 2012. 30: 247.
61. 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.
62. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol 2009. 22 Suppl 2: S53.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Starke N. et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. BJU Int 2016. 117: 611.
67. 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.
68. Babjuk M. et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTapT1 bladder urothelial carcinoma. Urology 2008. 71: 718.
69. Lokeshwar V.B. et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology 2005. 66: 35.
70. Lotan Y. et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. Urol Oncol 2010. 28: 441.
71. 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.
72. 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.
73. Kamat A.M. et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int 2011. 108: 1119.
74. van Rhijn B.W. et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol 2005. 47: 736.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Grignon D. et al. Carcinoma of the Bladder Histopathology Reporting Guide 1st Edition, 2018, International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), Sydney, Australia.
83. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#note_42 (Last access on October, 2019).
84. 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.
85. 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.
86. Aaronson D.S. et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? BJU Int 2009. 104: 506.
87. 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.
88. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#note_111, Figure 5.1: Bladder diagram (Last access on October, 2019).
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Ray E.R. et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette–Guerin. BJU Int 2010. 105: 789.
94. Stenzl A. et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010. 184: 1907.
95. Zheng C. et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU Int 2012. 110: E680.
96. Drejer D. et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. Scand J Urol 2017. 51: 120.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
00. 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.
01. 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.
02. 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.
03. 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.
04. DeGeorge K.C. et al. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment.Am Fam Physician. 2017 Oct 15;96(8):507-514.
05. 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.
06. Choyke P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. Am Fam Physician 2008. 78: 347.
07. Palou J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol 2005. 174: 859.
08. Millán-Rodríguez F. et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol 2000. 164: 1183.
09. Kundra V. et al. Imaging in oncology from the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol 2003. 180: 1045.
10. Huang L. et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Radiology 2018. 286: 502.
11. Barentsz J.O. et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. Eur Radiol 1996. 6: 129.
12. Girvin F. et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. AJR Am J Roentgenol 2008. 191: 1057
13. Heidenreich A. et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. Urol Int 2010. 85: 1.
14. Vind-Kezunovic S. et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission

Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. Eur Urol Focus 2017.
15. Lauenstein T.C. et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology 2004. 233: 139.
16. Schmidt G.P. et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. Eur J Radiol 2005. 55: 33.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Dalbagni G. et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol 2009. 56: 903.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Hurle R. et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. Urology 2016. 90: 126.
25. Migliari R. et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Non-muscle-Invasive Bladder Cancer. J Endourol 2015. 29: 1258.
26. 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.
27. PfisterC. etal. 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. – T. 22. – №. 1. – C. 53-60.
28. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2007. 177: 1283.
29. Lamm D.L. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992. 19: 499.
30. Losa A. et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. J Urol 2000. 163: 68.
31. Griffiths T.R. et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette–Guerin without maintenance. J Urol 2002. 167: 2408.
32. 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.

33. Fernandez-Gomez J. et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009. 182: 2195.
34. Fernandez-Gomez J. et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guerin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol 2011. 60: 423.
35. Palou J. et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. Urology 2009. 73: 1313.
36. Solsona E. et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2000. 164: 685.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. May M. et al.Pathologicalupstagingdetected 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 UrolNephrol 2011. 45: 251.
41. Shariat S.F. et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. Eur Urol 2007. 51: 137.
42. Moschini M. et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. BJU Int 2016. 117: 604.
43. 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.
44. Kamat A.M. et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol 2006. 175: 881.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Hautmann R.E. et al. Urinary diversion. Urology 2007. 69: 17.
49. Miller D.C. et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 2003. 169: 105.
50. Extermann M. et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998. 16: 1582.
51. 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.

52. 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.
53. 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.
54. Ok J.H. et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005. 174: 1177.
55. Ubrig B. et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. Urology 2004. 63: 973.
56. Zebic N. et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005. 95: 1211.
57. 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.
58. Lebret 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.
59. Mertens L.S. et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. J Urol 2014. 191: 1250.
60. Stenzl A. et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series 2005. 3: 138.
61. Simone G. et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol 2013. 20: 390.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Simone G. et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. J Urol 187: e708.
70. Bostrom P.J. et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. J Urol. 185: e640.
71. Mandel P. et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol Oncol 2014. 32: 1184.
72. 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.

73. 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
74. Novara G. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015. 67: 376.
75. 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.
76. Bochner B.H. et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol 2015. 67: 1042.
77. Yuh B. et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015. 67: 402.
78. Hautmann R.E. et al. Lessons learned from 1000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol 2010. 184: 990.
79. Ahmadi H. et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. J Urol 2013. 189: 1782.
80. .SuzukiK. et al.ComparisonofthePerioperativeandPostoperativeOutcomesofIlealConduitandCutaneousUreterosto APropensityScore-MatchedAnalysis. Urol. Int. 2019.Urol Int. 2019 Dec 18:1-7. doi: 10.1159/000504681
81. Kilciler M. et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int 2006. 77: 245.
82. 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.
83. Madersbacher S. et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003. 169: 985.
84. 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.
85. 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.
86. Benson M.C. et al. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am 1999. 26: 125.
87. Gerharz E.W. et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. Eur Urol 2001. 40: 625.
88. Jonsson O. et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. Eur Urol 2001. 40: 632.
89. 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.
90. 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.
91. Stein J.P. et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol 2006. 24: 296.
92. Hautmann R.E. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 2006. 24: 305.

193. Gakis G. et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. AktuelleUrol 2011. 42: 109.
194. 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.
195. 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.
196. 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
197. 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..
198. 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.
199. Solsona E. et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2010. 184: 475.
200. Luca S.,Mihaescu T.History of BCG Vaccine.Maedica (Buchar) 2013; 8(1):53-8.
201. Morales A. et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976. 116: 180.
202. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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
207. 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.
208. Herr H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. J Urol 2012. 187: 435.
209. Herr H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. BJU Int 2012. 110: E658.
210. 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.
211. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Dalbagni G. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol 2001. 165: 1111.
21. 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.
22. 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.
23. Porter M.P. et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Urol Oncol 2011. 29: 252.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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..
128. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003. 361: 1927.
129. 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..
130. 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.
131. 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.
132. Studer U.E. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994. 152: 81.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Rosenberg J.E. et al. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005. 174: 14.
137. 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.
138. Bellmunt J. et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Semin Oncol 2012. 39: 598.
139. 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.
140. Galsky M.D. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011. 29: 2432.
141. 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.
142. 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.
143. O’Donnell P.H. et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. J Clin Oncol 2015. 33: 296.
144. 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.

245. Powles T. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014. 515: 558.
246. 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.
247. Apolo A.B. et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol 2017. 35: 2117.
248. Powles T. et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol 2017. 3: e172411.
249. Yucai Wang et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2019 Apr 25. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
250. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.
251. 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.
252. ГомболевскийВ.А., ЛайпанА.Ш., ШапиевА.Н., ВладзимирскийА.В., МорозовС.П. (ред.). Методическиерекомендациипопримененииюкритериевответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1). Методические рекомендации №46; 2018.

254. De Bruijn E.A., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C upon diferent dwelling times. Int J Cancer 1992;51(3):359–64.

255. Kamat A.M. et al.Defining and Treating the Spectrum of Intermediate-Risk NMIBC. J Urol. 2014 Aug; 192(2): 305–315.

256. De Luca R. etal. 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. TripathiA. et al. Immunotherapy for UrothelialCarcinoma: CurrentEvidenceandFutureDirections. CurrUrolRep. 2018 Nov 7;19(12):109. doi: 10.1007/s11934-018-0851-7.]

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.JRadiat 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. Ghoneim MA. et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol, 1985. 134: 266.

268. Zaghloul, M.S. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. 10: 1527.

269. El-Monim, H.A., et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2013. 31: 359.

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. BergerAP. etal. 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.CurrUrol 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 patientsundergoing radical cystectomy. Nat Rev Urol. 2014;11(8):437–44.

275. Silverdale N. etal. 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.SalmanogluE. 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. etal. 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. etal. 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. etal. 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. etal. Urothelial carcinoma in the upper urinary tract: developments in diagnostics, treatment and follow-up. NedTijdschrGeneeskd. 2014;158:A7347. Review. Dutch.

288. Kari M. etal. 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/2018/125554s048s049s050s051s052s061s0 (Accessed on March 26, 2018).

292. Gonzalez M. etal. FunctionalandObjectiveResultsofUrinaryUndiversionsinOncologicPatients. 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. SundahlN. 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. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colonystimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: A multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 22:220-228, 2004

297. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 100:1639-1645, 2004

298. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. J Clin Oncol 10:1066-1073, 1992

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.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич**, член-корреспондент 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.
5. **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.
6. **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
7. **Киричек Андрей Андреевич**, ассистент кафедры хирургических болезней с курсом онкологии АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», врач-онколог МГОБ №62 (Москва, Россия), Российское общество онкоурологов.
8. **Волкова Мария Игоревна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
9. **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.
10. **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.
11. **Коган Михаил Иосифович,** д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону, Россия), Российское общество урологов.

12. **Котов Сергей Владиславович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель Университетской клиники урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия).
13. **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.
14. **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.
15. **Хмелевский Евгений Витальевич**, заведующий Отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
16. **Феденко Александр Александрович**, заведующий Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
17. **Болотина Лариса Владимировна**, заведующий Отделения химиотерапии Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
18. **Фалалеева Наталья Александровна,** заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
19. **Филоненко Елена Вячеславовна**, заведующий Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
20. **Костин Андрей Александрович**, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Невольских Алексей Алексеевич,** д.м.н., заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Иванов Сергей Анатольевич,**д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»Минздрава России.
3. **Хайлова Жанна Владимировна,** к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина», главный специалист-онколог Московской области.

Конфликт интересов:

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

1. Врачи-урологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи общей врачебной практики (семейной медицины).
5. Врачи-хирурги.
6. Врачи – анестезиологи-реаниматологи.
7. Врачи-радиологи.
8. Врачи-радиотерапевты.
9. Врачи-патологоанатомы.

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

Таблица 3.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 4.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	**Расшифровка**
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч.когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описания клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеются лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5.Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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. Связанные документы

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

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».
4. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

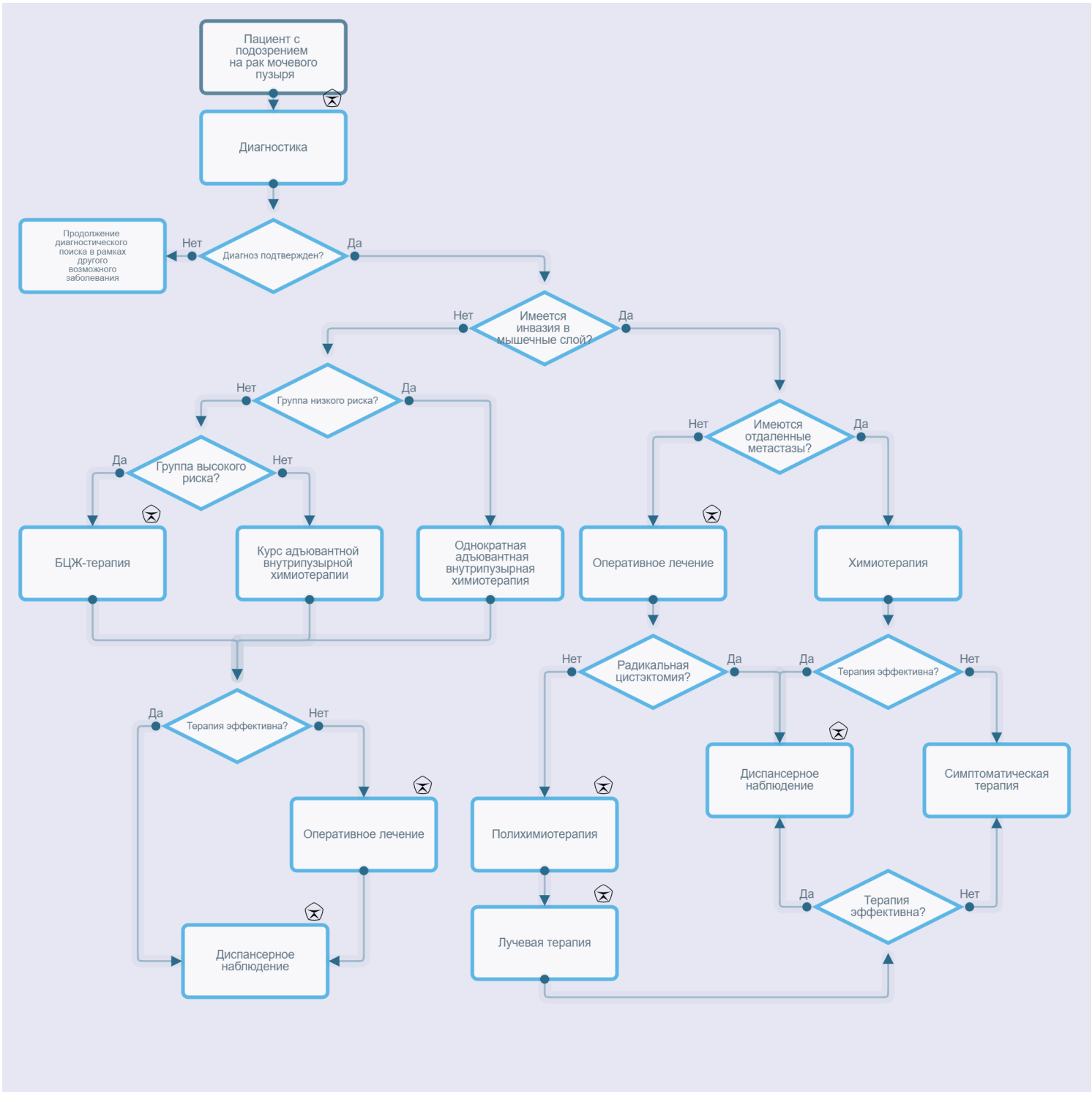


Рисунок 1. Схема первичной диагностики рака мочевого пузыря



Рисунок 2. Схема уточняющей диагностики рака мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря



Приложение В. Информация для пациентов

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°С и выше р**екомендовано 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 Г.

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)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982,5(6):649–655 [250]

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.)

Содержание (шаблон):

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

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского

Оригинальное название: KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky DA,Burchenal JH: The clinicalevaluation of chemotherapeuticagents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191–205[251]

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 – Обсуживает 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 – Умирающий
0 – Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г3. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)

Название на русском языке: Критерии оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1)

Оригинальное название: Response evaluation criteria in solid tumors 1.1

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Оригинальная публикация: EisenhauerEA, TherasseP, BogaertsJ, SchwartzLH, SargentD, FordR, DanceyJ, ArbuckS, GwytherS, MooneyMetal: New response evaluation criteriain solidtumours: revised RECIST guideline (version 1.1). EurJCancer 2009, 45(2):228–247

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях № 46 ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» Департамента

здравоохранения города Москвы и доступны на веб-сайте http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf [252].Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.