

Утверждено:
Общероссийская
общественная организация



Утверждено:
Общероссийская
общественная организация
"Российское общество
онкоурологов"



Утверждено:
Общероссийская общественная
организация "Российское
общество онкоурологов"



Утверждено:
Общероссийский
национальный союз
"Ассоциация онкологов России"



Клинические рекомендации

Рак мочевого пузыря

Кодирование по Международной С67
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2023 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения
Российской Федерации (протокол от 23.10.2023 №28)»

Оглавление

Список сокращений	5
Термины и определения	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	16
2.1. Жалобы и анамнез	16
2.2. Физикальное обследование	16
2.3 Лабораторные диагностические исследования	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	19
2.5. Иные диагностические исследования	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	23
3.1. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	23
3.1.1. Трансуретральная резекция	23
3.1.2. Тактика ведения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после трансуретральной резекции	27

3.1.2.1. Однократная немедленная внутрипузырная инстиляция химиопрепарата	Ошибка! Закладка не определена.
3.1.2.2. Адьювантная внутрипузырная терапия	29
3.1.2.3. Фотодинамическая терапия	30
3.1.2.4. Радикальная цистэктомия	33
3.1.2.5. Лечение пациентов с карциномой in situ	35
3.2. Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	34
3.2.1. Радикальная цистэктомия	34
3.2.1.1. Лапароскопическая и робот-ассистированная цистэктомия	
3.2.1.2. Варианты деривации мочи	
3.2.2. Органосохраняющее лечение	
3.3. Системная противоопухолевая терапия	36
3.3.1. Неоадьювантная химиотерапия	39
3.3.2. Адьювантная химиотерапия	40
3.3.3. Системная противоопухолевая терапия при неоперабельном местно-распространенном и метастатическом РМП	41
3.4. Лучевая терапия	45
3.4.1. Самостоятельная лучевая терапия	45
3.4.2. Предоперационная лучевая терапия	46
3.4.3. Послеоперационная лучевая терапия	47
3.4.4. Паллиативная лучевая терапия	47
3.5. Обезболивание	47
3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с раком мочевого пузыря	48
3.7. Диетотерапия	50
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	50
4.1. Предреабилитация	50
4.2. Хирургическое лечение	51
4.2.1. Первый этап реабилитации	51
4.2.2. Обезболивание послеоперационное	52

4.2.3. Второй этап реабилитации	52
4.2.4. Третий этап реабилитации	53
4.3. Физиотерапевтические методы лечения при химиотерапии	53
4.4. Реабилитация при лучевой терапии	53
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	54
6. Организация оказания медицинской помощи	55
7.	787.1. Факторы прогноза
7.2. Молекулярная диагностика с определением белковых и цитогенетических онкомаркеров в моче	
Критерии оценки качества медицинской помощи	60
Список литературы	61
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	85
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	88
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	90
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	91
Приложение В. Информация для пациента	95
Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG	96
Приложение Г2. Шкала Карновского	97
Приложение Г3. Критерии оценки ответа опухоли на лечение	98

Список со кращений

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 – area under curve – площадь под фармакологической кривой; расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле

Calvert (1989): доза карбоплатина = $AUC \times (\text{клиренс креатинина} + 25)$

ВТА – bladder tumor antigen (антиген рака мочевого пузыря)

CIS – карцинома *in situ*

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

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

UBC – urinary bladder cancer (рак мочевого пузыря)

рЧГ-КСФ – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (группа колониестимулирующих факторов согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации)

****** – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Трехстаканная проба мочи – 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.

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

Курение

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

Профессиональные и бытовые вредности

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

с использованием смол, пластмасс и т.д. [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 С. и соавт. показано, что риск развития заболевания при потреблении хлорированной воды у мужчин возрастает в 1,8 раза, а у женщин – в 1,6 [9]. Нет убедительных данных о достоверном влиянии различных продуктов питания [10–13].

Лекарственные вещества

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные вещества:

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

C67— Злокачественное новообразование пузыря

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация МКБ-О (ВОЗ, 2016)

Инфильтративная уротелиальная карцинома	8120/3
Гнездная (в том числе крупногнездная)	
Микрокистозная	
Микропапиллярная	8131/3
Лимфоэпителиома-подобная	8082/3
Плазмацитоидная/перстневидноклеточная/диффузная	
Саркоматоидная	8122/3
Гигантоклеточная	8031/3
Низкодифференцированная	8020/3
Богатая липидами	
Светлоклеточная	
Неинвазивные уротелиальные опухоли	
Уротелиальная карцинома in situ	8120/2
Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома	
низкой степени злокачественности	8130/2
Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома	
высокой степени злокачественности	8130/2
Папиллярная уротелиальная опухоль	
с низким злокачественным потенциалом	8130/1
Уротелиальная папиллома	8120/0
Инвертированная уротелиальная папиллома	8121/0

Уротелиальная пролиферация с неизвестным злокачественным потенциалом
Дисплазия уротелия

Плоскоклеточные опухоли

Чистая плоскоклеточная карцинома	8070/3
Веррукозная карцинома	8051/3
Плоскоклеточная папиллома	8052/0

Железистые опухоли

Аденокарцинома, БДУ	8140/3
- кишечная	8144/3
- муцинозная	8480/3
- смешанная	8140/3
Виллезная (ворсинчатая) аденома	8261/0

Карцинома ухахуса	8010/3
--------------------------	---------------

Опухоли из эпителия Мюллера типа

Светлоклеточная карцинома	8310/3
Эндометриоидная карцинома	8380/3

Нейроэндокринные опухоли

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8240/3
Параганглиома	8693/1

Классификация TNM (8-е издание)

Классификация TNM 2009 года, утвержденная Международным союзом по борьбе с раком (UICC), обновлена в 2017 г. (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, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)
- N2 – метастазы в нескольких ЛУ малого таза (подчревный, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)
- N3 – метастазы в общих подвздошных ЛУ (одном или более)

M – отдаленные метастазы

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

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]. Причем тот факт, что в классификации ВОЗ от 2016 г. также активно обсуждается внедрение новых подстадий (T1a–T1b), является прямым доказательством этого [27, 30]. Однако оптимального решения по этому вопросу до настоящего времени не принято [27, 31].

Гистологическая классификация

Классификация ВОЗ (1973 г.)

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

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.), удалена [33].

В течение длительного периода времени для классификации уротелиального рака мочевого пузыря использовались две классификации: ВОЗ (1973 г.) и ВОЗ (2004 г.) [34]. Однако в настоящее время Всемирная организация здравоохранения [27], CAP (College American Pathologist), ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) рекомендуют использовать классификацию 2004 г. – опухоли низкой степени злокачественности и опухоли высокой степени злокачественности.

Карцинома *in situ* (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 предшествующей CIS;
- 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, плазмоцитовидный, 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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

1. *Данные анамнеза.*
2. *Данные физикального обследования.*
3. *Данные лабораторных исследований.*

4. Данные инструментального обследования.
5. Данные патолого-анатомического исследования.

Клинический диагноз основан на следующих результатах обследования:

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 патолого-анатомического 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: при немышечно-инвазивных формах РМП бимануальные манипуляции нецелесообразны. В случае тампонады мочевого пузыря, острой задержки мочи переполненный МП пальпируется над лонем, 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 опухоли 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 всем пациентам проведение цитологического исследования мочи (исследования 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 положительные результаты цитологического исследования могут указывать на наличие опухоли в любом отделе мочевыводящих путей [63]. Однако, негативные результаты не исключают наличие опухоли [64].

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

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

Комментарии: патоморфологическое исследование образца является 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 мышечной ткани в материале необходимо для правильного установления категории Т [82]. В сложных случаях следует рассмотреть вопрос о дополнительном пересмотре материала опытным врачом-патологоанатомом.

Важно наличие в направлении на патологоанатомическое исследование анамнестических и клинических данных: наличие рецидивов, химиотерапии, лучевой терапии, БЦЖ-терапии в анамнезе, локализация опухоли, уни- или мультицентрическое поражение.

В патологоанатомическом заключении после трансуретральной резекции мочевого пузыря следует указывать:

- гистологический тип опухоли;
- процент гетерологической дифференцировки (плоскоклеточной/железистой/трофобластической и т.п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы при наличии
- гистологическую степень злокачественности опухоли (грейд)
- наличие инвазии в субэпителиальную строму и мышечный слой стенки
- наличие или отсутствие мышечного слоя
- наличие лимфоваскулярной инвазии
- наличие неинвазивной опухоли, карциномы *in situ*
- стадию по TNM
- гистологический код по МКБ-О

Время холодовой ишемии (промежуток времени от прекращения кровообращения в органе до его адекватной фиксации) не должно превышать 2 часов. Операционный материал рекомендуется предварительно фиксировать в 10% нейтральном формалине в течение 10–12 часов перед забором фрагментов в гистологические кассеты (вырезкой). К предварительной фиксации образец необходимо подготовить: вскрыть просвет мочевого пузыря по передней стенке Т- или Y-образным разрезом от устья уретры и/или наполнить просвет мочевого пузыря формалином, перед его погружением в достаточный объем

фиксирующей жидкости (в 10–20 раз превышающий объем образца). При макроскопическом исследовании оценивается максимальный размер опухоли и протяженность/глубина инвазии. Все доставленные с мочевым пузырем органы и их фрагменты (единым блоком/ или отдельно) должны быть описаны, измерены и исследованы гистологически.

В патологоанатомическом заключении после цистэктомии следует указывать:

- гистологический тип опухоли
- наличие гетерологической дифференцировки (плоскоклеточной/ железистой/ трофобластической и т.п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы и их долю от опухоли
- наличие неинвазивной опухоли, карциномы *in situ*
- гистологическую степень злокачественности опухоли (грейд)
- глубину инвазии (по данным микроскопического исследования)
- наличие лимфоваскулярной инвазии
- статус краев резекции
- количество удаленных и метастатически измененных лимфатических узлов
- стадию TNM
- гистологический код по МКБ-О.

Для патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала необходимо использовать классификацию ВОЗ 2016 г. Необходимо указывать стадию и степень злокачественности 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 TUR-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 РМП 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 визуализирована при ранее выполненных визуальных методах исследования, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам показано проведение 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 аминолевулиновой кислоты (сенсibiliзирующий препарат, используемый для фотодинамической/лучевой терапии). 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 (*narrow band imaging, NBI*), не требующая введения сенсibilизирующих препаратов, используемых для фотодинамической/лучевой терапии. Благодаря специальным фильтрам увеличивается контрастность между неизменной слизистой и гиперваскулярной опухолевой тканью [95]. Когортные проспективные 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 выполнение случайной множественной биопсии для оценки распространения опухолевого процесса при T1G3/CIS из следующих участков МП [102-105]:
 - треугольник Льюто;
 - 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 до 1 см.

Ультразвуковая диагностика

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (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. Пациентам с подтвержденным РМП рекомендуется проведение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства [106].

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

Комментарии: *УЗИ проводят трансабдоминально, трансректально (у женщин – трансвагинально) при наполненном МП. Необходимо выполнять УЗИ печени и парааортальной зоны при высокой вероятности распространенного процесса. Информативность метода резко снижается при опухолях размером менее 5 мм, а также при стелющемся и инфильтративном характере роста опухоли, при фиксированном внутрипузырном сгустке, при отеке стенки пузыря. По эффективности выявления и оценке распространенности опухоли мочевого пузыря метод УЗИ уступает магнитно-резонансной (МРТ) и 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 обследования потенциальных зон распространения опухоли (лимфатические узлы, печень, кости, верхние отделы мочевого тракта и легкие):

- МРТ малого таза (согласно рекомендаций VI-RADS) и брюшной полости с контрастированием (как альтернатива – КТ брюшной полости и малого таза с контрастированием). При отсутствии признаков местного и регионарного поражения по данным МРТ (КТ) расширение объема исследования не требуется, рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки;

- МРТ малого таза (согласно рекомендаций VI-RADS) и брюшной полости с контрастированием (как альтернатива – КТ брюшной полости и малого таза с контрастированием). При получении сведений за регионарное распространение по данным МРТ (КТ) требуется расширение объема исследования - КТ грудной полости [107-112].

- Проведение МРТ головного мозга целесообразно только при наличии неврологической симптоматики, указывающей на метастазирование в ткань и оболочки головной мозг [112, 113].

- Позитронно-эмиссионная томография всего тела, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), может использоваться как дополнительный метод обследования при подозрении на отдаленные метастазы при стадии T>2. ПЭТ/КТ не используется для T-стадирования и определения распространенности опухоли по мочевыводящему тракту [114]

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

Комментарии: Во всех случаях пациентам с подозрением на РМП целесообразно начинать исследование с МРТ малого таза по специальной методике (рекомендации VI-RADS) для оценки вероятности мышечной инвазии согласно критериям VI-RADS (как менее информативная альтернатива – КТ с контрастным усилением). Лучевые исследования лучше проводить до цистоскопии и интратрубулярных манипуляций, т.к. информативность в первые 7 дней после этого снижается [107, 108]. При этом следует понимать, что метод МРТ ограничен в визуализации опухолей T_a-T₁ и выявлении признаков микроскопической инвазии за пределы стенки (T_{3a}) [109]. Следует понимать, что при правильно проведенном МРТ-сканировании (согласно рекомендациям VI-RADS) возможно визуализировать слои стенки мочевого пузыря, а

также четко дифференцировать границы и структуру других органов малого таза в отличие от КТ. Поэтому МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в определении глубокой инвазии рака мочевого пузыря – около 90 %. Особенно высокие показатели зарегистрированы на приборах с индукцией магнитного поля (напряженностью) 3,0 Тл [110, 111]. Оба метода (КТ и МРТ) примерно одинаково эффективны в оценке поражения лимфатических узлов и висцеральных очагов на основе критерия максимального поперечника (8 мм – для тазовых и 10 мм – для абдоминальных групп лимфатических узлов). Проведение МРТ головного мозга целесообразно только при наличии неврологической симптоматики, указывающей на метастазирование в ткань и оболочки головного мозга [112, 113].

- **Рекомендуется** выполнять сцинтиграфию костей всего тела (остеосцинтиграфию) после установления диагноза РМП при подозрении на метастатическое поражение костей скелета вне зависимости от клинической стадии [115, 116].

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

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить диагностику и динамическое наблюдение пациентов с наследственными онкологическими синдромами с участием врача-генетика (медико-генетическое консультирование пробанда, а также его родственников – возможных носителей патогенной мутации) [313].

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

Комментарии: наследственный РМП встречается в недифференцированной когорте пациентов с частотой около 0,5-1% и относится, в основном, к проявлениям синдрома Линча – наследственного онкологического синдрома, который обусловлен мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR – mismatch repair deficiency): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 или EPCAM. При этом синдроме в порядке убывания по частоте встречаемости описаны колоректальный рак, эндометриоидный рак, рак яичников, рак желудка, уротелиальные карциномы различных отделов мочевыделительной системы, рак предстательной железы и некоторые другие типы опухолей. РМП чаще развивается при мутации в MSH2. На наследственный характер заболевания может указывать молодой возраст пациента, неблагоприятный

семейный онкологический анамнез, первично-множественные опухоли, в анамнезе пациента - новообразования в других органах-мишенях синдрома Линча. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в анализе микросателлитной нестабильности, высокую степень которой (статус MSI-H) рассматривают как вероятное подтверждение заболевания. Минимальная панель из 5 мононуклеотидных STR-маркеров, зачастую используемая при колоректальном раке, в опухолях других типов обладает недостаточной чувствительностью. В связи с этим статус MSI-H в уротелиальных карциномах следует определять с помощью ИГХ-анализа и выявления потери экспрессии одного из ключевых участников системы репарации неспаренных оснований: MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 [312]. В случае выявления MSI-H наиболее информативным генетическим исследованием является определение герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча с помощью высокопроизводительного секвенирования (ВПС, англ. аналог – NGS, next generation sequencing) панели генов MMR. В отдельных случаях РМП может развиваться у носителей герминальных мутаций в генах BRCA1/2, MUTYH, RB1 и некоторых других. Если молодой пациент не удовлетворяет диагностическим критериям синдрома Линча, то ему может быть выполнено ВПС экзона или мультигенной онкологической панели [313].

Иные диагностические исследования могут понадобиться для дифференциальной диагностики РМП со следующими заболеваниями:

- 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, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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

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

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

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

3.1. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

3.1.1. Трансуретральная резекция

- **Рекомендуется** начинать лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП) с ТУР мочевого пузыря (за исключением пациентов с 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 или лапароскопии, 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 [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 (*en bloc*) с использованием моно- или биполярного тока, а также современных методов: лазера (тулиевого и гольмиевого). Такая методика обеспечивает высокое качество морфологического материала с наличием мышечного слоя в 96–100% случаев [123–126].

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

3.1.2.1. Однократная немедленная внутривузырная инстилляция химиопрепарата

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].

- **Рекомендуется** однократная немедленная (в первые 6 часов после ТУР) внутривузырная инстилляция химиопрепарата (противоопухолевого антибиотика или родственного соединения) всем пациентам с НМИ РМП вне зависимости от группы риска для снижения частоты развития рецидивов [211, 212].

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

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

Ранняя послеоперационная инстилляция не проводится в случаях явной или предполагаемой перфорации стенки мочевого пузыря, а также при гематурии, 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 внутривузырной терапии зависит от прогноза рецидива заболевания [213].

В группе пациентов низкого 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-за высокой вероятности развития рецидива и/или прогрессирования.

- **Рекомендуется** проводить внутривузырную экспозицию митомицином** или доксорубицином** всем пациентам с НМИ РМП в течение 1 часа для минимизации побочных эффектов [254, 306-308].

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

Комментарии: Длительность экспозиции химиопрепарата также регламентирована. При сравнении 0,5 и 1-часовой экспозиций достоверной разницы в безрецидивной выживаемости не отмечено [254].

3.1.2.2. Адъювантная внутрипузырная терапия

Выбор тактики дальнейшего лечения и наблюдения определяется на основании таблиц и номограмм, предложенных Европейской ассоциацией по изучению и лечению рака в 2006г. [127]. В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива и прогрессии у пациентов с НМИ РМП рекомендована выработка дальнейшей тактики лечения [127].

- **Рекомендуется** проведение цистоскопии пациентам с НМИ РМП группы низкого риска после выполнения ТУР и однократной инстилляцией химиопрепарата из группы противоопухолевых антибиотиков (доксорубицин**, митомицин**) с целью динамического наблюдения [127, 281].

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

Комментарии: группа низкого риска – уровень инвазии pT_a, 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 %.

- **Рекомендуется** проведение адъювантной внутрипузырной терапии вакциной для иммунотерапии рака мочевого пузыря** или химиотерапии противоопухолевым антибиотиком (доксорубицин**, митомицин**) пациентам с НМИ РМП группы промежуточного риска после выполнения ТУР и однократной инстилляцией противоопухолевого антибиотика (доксорубицин**, митомицин**) с целью снижения риска рецидивов [127, 205].

Уровень убедительности рекомендаций – В (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 %.

- **Рекомендуется** назначение адъювантной терапии всем пациентам с НМИ РМП группы высокого риска. Предпочтение стоит отдавать БЦЖ-терапии в поддерживающим режимом [127, 204, 205].

Уровень убедительности рекомендаций – В (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 %. Индукционные инстилляции вакцина для иммунотерапии рака мочевого пузыря** 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].

- **Рекомендуется** пациентам с опухолью в простатической части уретры выполнение ТУР предстательной железы с последующими внутрипузырными инстилляциями вакциной для иммунотерапии рака мочевого пузыря** с целью снижения частоты рецидивов [84, 202].

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

Комментарии: *первые инстилляции проводятся через 3–4 нед. после ТУР. Вакцина для иммунотерапии рака мочевого пузыря**: 50–100 мг в 50мл физиологического раствора натрия хлорида**. 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 иммунотерапии рака мочевого пузыря** 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 – 5).

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

- **Рекомендуется** с осторожностью проводить внутрипузырную БЦЖ-терапию пациентам для минимизации осложнений, вследствие большого количества побочных эффектов по сравнению с внутрипузырной химиотерапией [207, 208, 209, 210].

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

Комментарии: *БЦЖ-терапия относительно противопоказана у иммунокомпрометированных пациентов (иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция). 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 не иммунокомпрометированными 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 противоопухолевыми антибиотиками) 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

Альтернативой БЦЖ-терапии у отобранных больных может служить внутрипузырная химиотерапия. 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].

Адаптация рН 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 рН мочи и поддерживать концентрацию препарата в течение экспозиции на фоне снижения потребления жидкости.

Схемы проведения внутрипузырной химиотерапии:

- **Вакцина для иммунотерапии рака мочевого пузыря****: 50–100 мг вакцины, разведенной в 50 мл физиологического раствора натрия хлорида**, вводится внутрипузырно на 2 часа с рекомендацией менять положение тела каждые полчаса. Доза 50 мг предназначена для пациентов с плохой индивидуальной

и непереносимостью терапии. Индукционный курс лечения проводится по схеме: еженедельно, в течение 6 нед. Поддерживающий курс лечения проводится по одной из схем: ежемесячно в течение 1 года или трехнедельные циклы каждые 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 мес. [247].

- **Митомицин****: 40 мг в 40 мл натрия хлорида**. Первая инстилляционная – в течение 6 часов после выполнения ТУР, далее еженедельно, 6–8 инстилляций. Поддерживающий курс: ежемесячно, в течение 1 года. Экспозиция – 1–2 часа. [215].
- **Доксорубицин****: 30–50 мг в 25–50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида**. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу следует растворить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида**. Инстилляционные можно проводить с интервалом от 1 недели до 1 месяца.

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

3.1.2.3. Фотодинамическая терапия

- **Рекомендуется** фотодинамическая терапия 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 (сенситизирующего препарата, используемого для фотодинамической/лучевой терапии) 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.

3.1.2.4. Радикальная цистэктомия

Обоснованием радикальной цистэктомии как тактики лечения немusечно-инвазивного рака мочевого пузыря являются:

- несоответствие категории pT1 после ТУР и последующей ЦЭ регистрируется у 27–51% пациентов [137–140];

– худший прогноз у пациентов с прогрессией до МИ РМП, по сравнению первичным МИ РМП [141–142].

У пациентов с НМИ РМП выделяют срочную (незамедлительную) радикальную цистэктомию – сразу после установления диагноза РМП без инвазии в мышечный слой и раннюю радикальную цистэктомию – 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 незамедлительной радикальной ЦЭ пациентам с НМИ РМП группы высочайшего риска для достижения ремиссии [127, 128, 144].

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

Комментарии: группа высочайшего риска включает пациентов со следующими характеристиками: 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 T1 с лимфоваскулярной инвазией. Эта группа прогностически наиболее неблагоприятная. При отказе пациента от ЦЭ показана БЦЖ-терапия с поддерживающим режимом в течение 3 лет.

При отказе или противопоказаниях к радикальной цистэктомии возможно проведение повторного курса терапии вакциной для иммунотерапии рака мочевого пузыря**.

- **Рекомендуется** выполнение ранней радикальной ЦЭ пациентам с БЦЖ-рефрактерными опухолями для достижения ремиссии [128].

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

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].

3.1.2.5. Лечение пациентов с карциномой *in situ*

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 внутрипузырной иммунотерапии вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** всем пациентам с самостоятельной или сопутствующей CIS. Проведение внутрипузырной 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.

- **Рекомендуется** проведение иммунотерапии пембролизумабом** 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель в/в капельно пациентам с CIS мочевого пузыря, резистентной к внутрипузырной БЦЖ-терапии, независимо от наличия папиллярной опухоли [304, 320, 336].

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

Комментарии: пембролизумаб** изучался при БЦЖ-рефрактерной CIS мочевого пузыря в несравнительном исследовании в связи с отсутствием стандартного консервативного лечения, имеющего доказанную эффективность у подобной категории больных. В когорту А однорукавного многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-057 вошел 101 пациент с БЦЖ-рефрактерной CIS мочевого пузыря с или без папиллярной опухоли, имеющий противопоказания к радикальной цистэктомии или отказавшийся от нее. Гиперэкспрессия PD-L1 ($\geq 10\%$ по шкале CPS) имела место в 38% случаев. Всем пациентам проводилась монотерапия пембролизумабом** (200 мг 1 раз в 3 недели, в/в капельно) с оценкой эффекта каждые 3 месяца (цистоскопия, биопсия и цитологическое исследование мочи). Запланированная длительность лечения составляла 24 месяца. Терапию завершали преждевременно при выявлении персистирующего или рецидивного немusечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска, опухолевой прогрессии, метастазирования или при развитии непереносимой токсичности. Первичной целью исследования являлась частота объективных ответов. Частота полных ответов, зарегистрированных через 3 месяца терапии, составила 39%. Медиана длительности

полного ответа равнялась 16,2 месяца. При медиане наблюдения 36,4 месяца случаев опухолевой прогрессии в мышечно-инвазивный рак не зарегистрировано. Частота нежелательных явлений 3-4 степеней тяжести составила 13% [320].

3.2. Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

3.2.1. 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 жизни, 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 T2–4aN0M0 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]:

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

- **Не рекомендуется** при выполнении радикальной ЦЭ 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.

3.2.1.1. 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 [174–176]. Стоит отметить, что большинство представленных данных имеет низкий уровень доказательности – 4. По-видимому, это обусловлено некорректной стратификацией пациентов [174]. Лапароскопическая и робот-ассистированная ЦЭ 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.

3.2.1.2. 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 (уретрокутанеостомия, 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).
- **Рекомендуется** при выборе способа деривации мочи 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

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.

- **Рекомендуется** выполнять уретерокутанеостомию у пациентов с генерализованным или обширным местно-распространенным процессом при проведении ЦЭ 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).

Гетеротопический илеоконduit

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].

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

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

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

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

Гетеротопический илеоконduit («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].

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].

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

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

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

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

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

Комментарий: *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.

3.2.2. Органосохраняющие операции

Органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря направлено на сохранение пораженного органа и, как следствие, качества жизни пациентов без ухудшения выживаемости.

- **Рекомендуется** проведение органосохраняющего лечения отобранным пациентам, соответствующим следующим критериям:
 - солитарная опухоль мочевого пузыря, вне его шейки;

- категория pT2a–b;
- грейд G1–2 или LG;
- отсутствие гидронефроза, обусловленного опухолью;
- хорошая функция мочевого пузыря до лечения;
- 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;
- противопоказания к РЦЭ [195-198].

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

- **Не рекомендуется** использование только хирургического лечения, только ХТ или только ЛТ в качестве самостоятельных методов органосохраняющего лечения МИ РМП [195,198,199].

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

Комментарии: *только ТУР мочевого пузыря, только ХТ или только ЛТ существенно уступают радикальной цистэктомии с НХТ или АХТ в отношении онкологических результатов, в связи с чем не рекомендуются к использованию в широкой клинической практике [148,149].*

- **Рекомендуется** использование трехмодального лечения, включающего максимальную ТУР мочевого пузыря с последующим проведением химиолучевой терапии, для сохранения мочевого пузыря отобранным пациентам с МИ РМП, соответствующих критериям, перечисленным выше [195,198,199].

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

Комментарии: наиболее эффективным методом органосохраняющего лечения, который может использоваться у тщательно отобранных больных, является трехмодальная терапия, подразумевающая выполнение максимальной ТУР мочевого пузыря с последующим проведением химио-лучевой терапии (ХЛТ). Обоснованием сочетания ТУР с ЛТ является необходимость достичь полного локального контроля над первичной опухолью и регионарными лимфатическими коллекторами. Введение в схему лечения радиосенсибилизирующих цитостатиков (сенситизирующих препаратов, используемых для фотодинамической/лучевой терапии) направлено на усиление эффекта облучения, а также потенциально способно элиминировать микрометастазы.

В составе трехмодального лечения описаны разные схемы ХТ, включая монотерапию цисплатином** [314], а также монотерапию гемцитабином** [315]. В рандомизированном исследовании II фазы два ежедневных сеанса облучения с комбинированной ХТ (фторурацил** и цисплатин**) и один сеанс ежедневного облучения с монотерапией гемцитабином** продемонстрировали сопоставимую 3-летнюю выживаемость без отдаленных метастазов (78% и 84% соответственно) при большей частоте гематологических НЯ 4 степени тяжести в группе полихимиотерапии [316].

Пятилетняя специфическая и общая выживаемость больных, подвергнутых трехмодальной терапии, колеблется от 50% до 82% и от 36% до 74%, соответственно [314, 316]. Большинство рецидивов рака мочевого пузыря не инвазирует детрузор и может быть излечено консервативно. Спасительная цистэктомия требуется примерно у 10-15% пациентов, получавших трехмодальное лечение. Отдаленные результаты спасительных операций сопоставимы с результатами первичных радикальных цистэктомий, хотя частота осложнений у облученных пациентов выше [317].

Рандомизированных исследований, сравнивающих радикальную ЦЭ и трехмодальное лечение, не проводилось. Систематический обзор, включивший данные более 30 000 пациентов из 57 исследований, не выявил достоверных различий выживаемости между больными, подвергнутыми радикальной ЦЭ и трехмодальной терапии. Однако при сроке наблюдения 10 лет специфическая и общая выживаемость оказались выше у пациентов с сохраненным мочевым пузырем [318]. Профиль безопасности трехмодальной терапии благоприятный. Комбинированный анализ данных пациентов, входивших в 4 исследования RTOG, показал, что при медиане наблюдения 5,4 года частота поздней гастроинтестинальной и мочевой токсичности 3 степени тяжести составляет 1,9% и

5,7% соответственно; нежелательных явлений 4 степени тяжести не зарегистрировано [319]. Ретроспективные данные показали преимущество качества жизни пациентов, подвергнутых трехмодальной терапии, по сравнению с больными, перенесшими РЦЭ [86].

Наиболее часто используемые режимы химиолучевой терапии в составе трехмодального лечения приведены в таблице 2 [314-316, 323].

Таблица 2. Режимы химиолучевой терапии рака мочевого пузыря.

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии	Источник
#Цисплатин** 100 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й, 29-й дни	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.	[314]
#Цисплатин** 40 мг/м ² в/в еженедельно 6 введений	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед.	[315]
#Гемцитабин** 27 мг/м ² в/в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов)	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), более 4 нед.	[316]
#Цисплатин** 15 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни + фторурацил** 400 мг/м ² в/в в 1–3-й, 8–10-й и 15–17-й дни	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр	[323]

3.3. Системная противоопухолевая терапия

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

- **GC**

гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й день

цисплатин** – 70 мг/м² в/в в 1 (2)й день + гидратация - изотонический раствор натрия хлорида** ($\approx 2,5$ л), с целью поддержания диуреза > 100 мл/ч в процессе введения цисплатина** и в последующие 3 ч [224].

Цикл повторяют каждые 4 нед.

- **GemCarbo**

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

карбоплатин** – AUC₄₋₅ в 1-й день (дозовый режим может быть изменен в зависимости от клинической ситуации - вынужденная редукция или эскалация дозы в пределах AUC-3-

6)

Цикл повторяют каждые 3 нед [241].

- **MVAC**

#винбластин** – 3 мг/м² в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни
 доксорубицин** – 30 мг/м² в/в во 2-й день
 метотрексат** – 30 мг/м² в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни
 цисплатин** – 70 мг/м² во 2-й день + гидратация
 Цикл повторяют каждые 4 нед [239].

- **DD-MVAC**

#винбластин** – 3 мг/м² в/в во 2-й,
 доксорубицин** – 30 мг/м² в/в во 2-й день
 метотрексат** – 30 мг/м² в/в в 1-й,
 #цисплатин** – 70 мг/м² во 2-й день + гидратация
 рчГ-КСФ
 Цикл повторяют каждые 2 нед [293].

- **MCV**

#винбластин** – 4 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни,
 метотрексат** – 30 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни
 цисплатин** – 100 мг/м² во 2-й день + гидратация
 кальция фолинат** 15 мг в/в каждые 6 ч №4 во 2-й и 9-й дни
 Цикл повторяют каждые 4 нед. [339]

- **Винфлунин** – внутривенно медленно в течение 20 минут, по 320 мг/м² каждые 3 недели (дозовый режим может быть изменен в зависимости от клинической ситуации - редукция дозы до 250-280 мг/м²) [243, 257, 309].

- **#Паклитаксел**** 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни; цикл 28 дней, или 175 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день [243, 257, 309, 332].

- **#Доцетаксел**** 75-100 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день [243, 257, 309, 333, 334].

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

Иммуноонкологические препараты (моноклональные антитела):

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

- **Авелумаб**** – 800 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут каждые 2 недели [304]
- **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 химиотерапии проводится на основании критериев ответа солидных опухолей на лечение (RECIST 1.1.). Оценка эффективности иммунотерапии проводится на основании критериев ответа солидных опухолей на лечение (iRECIST 1.1.). [приложение Г3].

Последовательность самостоятельной системной терапии первой и второй линий представлены в таблицах на стр. 116-117 [приложение Б].

3.3.1. Неoadъювантная 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 неoadъювантная платиносодержащая химиотерапия [222]. Несмотря на столь длительный период использования этого режима терапии, увеличение выживаемости не превышает 8% [223].

- **Рекомендуется** проведение неoadъювантной ХТ с включением схем на основе цисплатина** пациентам со стадией cT2-T4aN0/+M0 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 неoadъювантной ХТ – возможность оценить ее воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения [145].

- **Рекомендуется** использовать схемы неoadъювантной химиотерапии: GC, MVAC, DD-MVAC или MCV для увеличения выживаемости пациентов с МИ

РМП и стадией cT2-T4aN0/+M0 [228, 293, 339] (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 неоадьювантную ХТ [223-228].

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

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

3.3.2. Адьювантная химиотерапия

В настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности проведения адьювантной ПХТ у пациентов с высоким риском рецидива заболевания после радикальной (R0) [229]. Некоторые авторы считают, что адьювантная ХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в данной группе пациентов в среднем на 20-30%. Однако вопрос о целесообразности адьювантного лечения, оптимальном режиме химиотерапии и о сроках ее проведения остается предметом клинических исследований. В настоящее время адьювантная ХТ по схемам: GC, MVAC или MCV, может быть рекомендована пациентам с pT2–4N0/+M0R0, не получивших неоадьювантной ХТ [230-232].

- **Не рекомендуется** рутинное применение адьювантной ХТ после хирургического лечения у пациентов с МИ РМП [229].

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

- **Рекомендуется** проведение адьювантной химиотерапии пациентам с МИ РМП стадии pT2–4N0/+M0R0, 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].

- **Рекомендуется** проведение адъювантной терапии #ниволумабом** в дозе 240 мг 1 раз в 2 недели внутривенно в течение 1 года пациентам с МИ РМП со стадией pT2-4N0/+M0R0, независимо от статуса PD-L1 и проведения НХТ [302, 303].

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

Комментарий: по данным рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274 (включившем 709 радикально оперированных больных уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования (T2-4 и/или N+)) адъювантная иммунотерапия #ниволумабом** достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость, выживаемость без рецидива за пределами мочевыводящих путей, а также выживаемость без прогрессирования независимо от статуса PD-L1 и проведения неoadъювантной химиотерапии. Адъювантная иммунотерапия ассоциирована с благоприятным профилем безопасности и не ухудшает качество жизни пациентов [304].

3.3.3. Системная противоопухолевая терапия при неоперабельном местно-распространенном и метастатическом РМП

Первая линия лекарственной терапии

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

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, не имеющим противопоказаний к назначению цисплатина**, в первой линии терапии назначать химиотерапию в режимах GC или MVAC или DD-MVAC [234,239].

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

Комментарии: противопоказанием к назначению цисплатина** является наличие не менее одного из следующих критериев: соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 1; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м²; снижение слуха ≥ 2 степени; периферическая нейропатия ≥ 2 степени или сердечная недостаточность класса III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [240].

В рандомизированном исследовании III фазы (n 405) больные уротелиальным раком IV стадии, не получавшие предшествующей терапии, были рандомизированы на ХТ по схеме GC или M-VAC. Режимы продемонстрировали сопоставимые частоту объективного ответа, время до прогрессирования и 18-месячную общую выживаемость. Наиболее значимыми видами токсичности являлись миелотоксичность, сепсис на фоне фебрильной нейтропении и мукозит. У больных, получавших GC, чаще отмечались тяжелая анемия и тромбоцитопения; в группе, получавшей M-VAC, чаще регистрировались тяжелая, фебрильная нейтропения, а также тяжелые мукозиты [234].

Крупное рандомизированное исследование фазы III сравнивало DD-MVAC с поддерживающей терапией гранулоцитарными колониестимулирующими факторами со стандартным MVAC. DD-MVAC увеличивал частоту объективного ответа, однако не приводил к значимому увеличению медианы общей выживаемости. У пациентов, получавших DD-MVAC с гранулоцитарными колониестимулирующими факторами, наблюдалась меньшая общая токсичность [239].

- **Рекомендуется** выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимической оценки экспрессии PD-L1 всем пациентам с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным РМП в первой линии терапии, которые имеют противопоказания к назначению цисплатина**. При планировании терапии пембролизумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна производиться по шкале CPS с использованием клона 22C3 [299,304], атезолизумабом** – по шкале IC с использованием клона SP 142 [244,305].

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

Комментарии: основанием для регистрации ингибиторов PD-(L)1 для первой линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов с противопоказаниями к цисплатину**, послужили исследования II фазы, в которых применялось PD-L1

тестирование опухолевой ткани. В исследовании пембролизумаба** использовалась комбинированная шкала оценки экспрессии PD-L1 (CPS), учитывающая позитивные клетки опухоли и клетки иммунной системы, инфильтрирующие опухоль [299]; в исследовании атезолизумаба** учитывалось окрашивание только иммунных клеток [244]. Результаты применения данных препаратов при оценке экспрессии по иным шкалам не изучались. В связи с этим, для селекции кандидатов для иммунотерапии пембролизумабом** и атезолизумабом** необходимо тестирование с использованием шкал с доказанной предикторной ценностью.

● **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина** и гиперэкспрессию PD-L1 в опухолевой ткани, проведение иммунотерапии:

- при гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 10\%$ - монотерапии пембролизумабом** (200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель) [299, 304, 336];
- при гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ – монотерапии атезолизумабом** (840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели) [244, 305, 337].

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

Комментарии: эффективность и безопасность пембролизумаба** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-052, включившего 374 больных, имевших противопоказания к терапии цисплатином**. Первичной целью являлась частота объективного ответа у всех пациентов и у больных с гиперэкспрессией PD-L1. Оценка PD-L1-статуса проводилась по CPS. Пограничное значение экспрессии PD-L1 было выделено у первых 100 больных и составило 10%. Частота объективного ответа у всех больных составила 24%, у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 10\%$ - 38%. Медиана времени до ответа равнялась 2 месяца, при медиане наблюдения 5 месяцев 83% ответов продолжались, медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести, связанными с лечением, являлись слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [299].

Ингибитор PD-L1 атезолизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином** изучался в 1 когорте исследования IMvigor210. Статус экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих лимфоцитах в микроокружении опухоли определяли как процент позитивных иммунных клеток: IC0 (<1%), IC1 ($\geq 1\%$ но <5%) и IC2/3 ($\geq 5\%$). Первичной целью являлась частота объективного ответа, которая составила 23% у всех пациентов и достигла 28% у больных с гиперэкспрессией PD-L1 IC2/3. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не достигнута. Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 66% (3-4 степени тяжести – у 16%) больных [244].

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина** и отсутствие гиперэкспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, проведение химиотерапии в режиме GemCarbo [241].

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

Комментарии: рандомизированное исследование II/III фазы EORTC 30986 сравнивало две схемы, содержащие карбоплатин** (метотрексат**, карбоплатин**, винбластин** (M-CAVI) и GemCarbo, у пациентов с такими противопоказаниями к цисплатину**, как СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или соматический статус ECOG 2. Оба режима продемонстрировали противоопухолевую активность: частота объективного ответа составила 42% для GemCarbo и 30% для M-CAVI. Частота тяжелых нежелательных явлений достигла 13,6% и 23% в группах исследования, соответственно [241]. На основании этих данных комбинация GemCarbo стала стандартом лечения этой группы пациентов.

- **Рекомендуется** пациентам неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным уротелиальным раком мочевого пузыря, достигшим контроля над опухолью (полный, частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса) после 4-6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины, проведение поддерживающей терапии авелумабом**. [301,302]

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

Комментарии: рандомизированное клиническое исследование III фазы JAVELIN Bladder 100 изучало влияние поддерживающей терапии ингибитором PD-L1 авелумабом** после первой линии лечения комбинацией препарата платины и гемцитабина** у больных распространенным уротелиальным раком с объективным ответом или стабилизацией опухолевого процесса после 4–6 циклов химиотерапии. Больных рандомизировали в группу авелумаба** или наилучшей поддерживающей терапии. Авелумаб** значительно увеличивал общую выживаемость с 14,3 до 21,4 месяца (HR: 0,69; 95% CI: 0,56–0,86; $p < 0,001$). Нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести наблюдались у 47% больных группы авелумаба** по сравнению с 25% пациентов группы контроля. Иммуно-опосредованные нежелательные явления отмечены в 29% случаев, достигли ≥ 3 степени тяжести у 7% больных и включали колит, пневмонит, сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, гипергликемию, миозит и гипотиреоз [301, 302].

● **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, не имеющим противопоказаний к назначению препаратов платины, в первой линии терапии назначать иммуно-химиотерапию гемцитабином** с препаратом платины и #атезолизумабом** независимо от экспрессии PD-L1 [300].

- **пациентам без противопоказаний к цисплатину**:**

- #гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни
- цисплатин** – 70 мг/м² в/в в 1-й (2-й) день + гидратация - изотонический раствор натрия хлорида** ($\approx 2,5$ л), с целью поддержания диуреза > 100 мл/ч в процессе введения цисплатина** и в последующие 3 ч.

Цикл повторяют каждые 3 нед.

- #атезолизумаб** – 1200 мг в/в капельно, каждые 3 недели.

- **пациентам с противопоказаниями к цисплатину**:**

- #гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни
- карбоплатин** – AUC-4,5 в 1-й день

Цикл повторяют каждые 3 нед

- #атезолизумаб** – 1200 мг в/в капельно, каждые 3 недели

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

Комментарии: рандомизированное исследование IMvigor130 сравнивало комбинацию ингибитора PD-L1 атезолизумаба** с ХТ в режимах GC/GemCarbo с ХТ

GC/GemCarbo в сочетании с плацебо или монотерапией атезолизумабом**. В исследовании была достигнута первичная конечная точка: иммуно-химиотерапия обеспечивала преимущество беспрогрессивной выживаемости по сравнению с химиотерапией и плацебо во всей популяции больных (8,2 и 6,3 месяца, соответственно; HR: 0,82 (95% CI: 0,70–0,96); $p = 0,007$). Незрелые данные по ОВ при медиане наблюдения 11,8 месяца не продемонстрировали различий между группами. Из-за иерархического дизайна тестирования сравнение ХТ с монотерапией атезолизумабом** еще не проводилось [300].

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

- монотерапии пембролизумабом** (200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель) [299, 304, 337];

- монотерапии атезолизумабом** (840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели) [244, 305].

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

Комментарии: эффективность и безопасность #пембролизумаба** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-052, включившего 374 больных, имевших противопоказания к терапии цисплатином**. Частота объективного ответа у всех больных составила 24%, у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 10\%$ – 38%. Медиана времени до ответа равнялась 2 месяца, при медиане наблюдения 5 месяцев 83% ответов продолжались, медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести, связанными с лечением, являлись слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [299].

Ингибитор PD-L1 атезолизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином** изучался в 1 когорте исследования IMvigor210. Первичной целью являлась частота объективного ответа, которая составила 23% у всех пациентов. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не достигнута. Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 66% (3-4 степени тяжести – у 16%) больных [244].

- **Рекомендовано** пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РМП, имеющим противопоказания к назначению карбоплатина**, проведение монокимиотерапии препаратами других фармакологических групп (#доцетаксел**, #паклитаксел**, #гемцитабин**) [241, 306, 307, 324-328, 338].

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

Комментарии: формально противопоказанием к применению карбоплатина** является выраженное снижение функции костного мозга. Однако в клинической практике у больных распространенным уротелиальным раком в качестве факторов, исключающих возможность назначения карбоплатина**, используются критерии, заимствованные из рандомизированного исследования EORTC 30986 (низкий соматический статус ECOG >2, СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или комбинация соматического статуса ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), так как прогноз этой популяции пациентов плохой независимо от проведения ХТ на основе препаратов платины или без них [241]. Данные о возможностях лекарственного противоопухолевого лечения у данной группы пациентов ограничены отдельными однорукавными исследованиями, показавшими приемлемую эффективность и безопасность монотерапии таксанами [306, 307] и гемцитабином** [324-328]. Имеющейся доказательной базы недостаточно для формирования клинических рекомендаций.

Вторая линия лекарственной терапии

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

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

Комментарии: рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-045 было направлено на сравнение эффективности пембролизумаба** и традиционной химиотерапии у больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным уротелиальным раком, прогрессирующим на фоне или в течение 12 месяцев после завершения ХТ, основанной на цисплатине**. В исследование было включено 542 пациента, рандомизированного на терапию пембролизумабом** или монокимиотерапию (паклитаксел**, доцетаксел** или

винфлунин). Первичной целью являлась оценка общей и беспрогрессивной выживаемости во всей популяции исследования и у больных с экспрессией PD-L1 $\geq 10\%$ по CPS. При медиане наблюдения 18,5 месяца пембролизумаб** значительно увеличивал медиану общей выживаемости с 7,4 до 10,3 месяца (HR 0,70; 95% CI: 0,57-0,86; $p = 0,0004$). Различия беспрогрессивной выживаемости между группами были недостоверны (медиана – 2,1 в группе пембролизумаба** vs 3,3 месяца в группе химиотерапии, 18-месячная – 16,8% vs 3,5% соответственно; $p=0,32$). Частота объективного ответа и полного ответа в группе пембролизумаба** составила 21,1% и 7,8%, в группе химиотерапии – 11,0% и 2,9% соответственно. Медиана длительности ответа на фоне терапии пембролизумабом** не достигнута, на фоне химиотерапии – 4,4 месяца. Наличие экспрессии PD-L1 (CPS $\geq 10\%$) не оказывало влияния на частоту объективного ответа и показатели выживаемости. Иммунотерапия лучше переносилась пациентами: любые нежелательные явления, связанные с лечением, зарегистрированы у 61,3% больных в группе пембролизумаба** и у 90,2% пациентов, получавших химиотерапию; токсичность ≥ 3 степени тяжести зарегистрирована у 16,5% и 49,8% больных соответственно [257].

- **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии ниволумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП с прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины [246,308].

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

Комментарии: ниволумаб** был изучен в качестве монотерапии при диссеминированном уротелиальном раке в исследовании I/II фазы CheckMate 032 у пациентов, получавших не менее 1 предшествующей линии лечения, включавшего препараты платины, независимо от статуса PD-L1. Первичной целью исследования являлась частота объективного ответа, которая составила 24,4% и не зависела от уровня экспрессии PD-L1. Связанные с лечением нежелательные явления 3-4 степени тяжести развились у 22% пациентов; наиболее частыми из них были повышение сывороточной липазы (5%) и амилазы (4%) [308].

В исследовании II фазы Checkmate 275 (n 270) ниволумаб** во второй линии терапии резистентного к препаратам платины уротелиального рака позволил добиться объективного ответа в 19,6% случаев при медиане времени до лечебного эффекта 1,9 мес. Частота объективного ответа нарастала по мере увеличения уровня экспрессии PD-L1 и составила 28,4% при положительном окрашивании $\geq 5\%$ клеток, и 16,1% у пациентов с

экспрессией PD-L1 <5%. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 2 месяца (1,87 месяца - при экспрессии PD-L1 <1% и 3,6 месяца - $\geq 1\%$). Медиана общей выживаемости равнялась 8,74 месяца у всех больных (5,95 месяца - при экспрессии PD-L1 <1% и 11,3 месяца - при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$). НЯ 3-4 степени тяжести, связанные с лечением, имели место в 18% наблюдений [246].

- **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии атезолизумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП с прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины или препаратах других фармакологических групп [301,310,311].

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

Комментарии: терапия атезолизумабом** при резистентных опухолях изучалась во 2 когорте исследования IMvigor 210, включившей 315 больных распространенным уротелиальным раком, ранее получавших препараты платины. Первичной целью исследования являлась оценка частота объективного ответа, которая составила 16% у всех больных и достигла 28% при PD-L1 IC2/3 [310].

IMvigor211 – рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность и безопасность атезолизумаба** и ХТ (винфлунин, паклитаксел** или доцетаксел**) у пациентов диссеминированным уротелиальным раком, в течение или после как минимум одного цитотоксического режима терапии, основанного на препаратах платины (n 931). Исследование было отрицательным: достоверных различий общей выживаемости всей популяции пациентов, получавших атезолизумаб** или химиотерапию, не выявлено (медиана - 8,6 vs. 8,0 месяца соответственно, HR 0,85; 95% CI: 0,73 – 0,99) [301,309].

В исследовании IIIb фазы SAUL эффективность и безопасность атезолизумаба** изучались у 1004 пациентов резистентным местно-распространенным или метастатическим уротелиальным или неуротелиальным раком мочевыводящих путей, включая больных, не соответствующих рутинным критериям включения в клинические исследования, в том числе - пациентов, получавших химиотерапию, основанную не на препаратах платины. Медиана общей выживаемости составила 8,7 месяца, медиана беспрогрессивной выживаемости - 2,2 месяца, частота объективного ответа - 13%.

Нежелательные явления ≥ 3 степени зарегистрированы у 45% пациентов, что привело к прекращению лечения из-за токсичности в 8% случаев [311].

- **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии винфлунином больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП с прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины [242].

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

Комментарии: в рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее винфлунин с наилучшей поддерживающей терапией при распространенном уротелиальном раке у больных с прогрессированием после проведения химиотерапии, основанной на цисплатине**, вошло 370 больных. Винфлунин продемонстрировал недостоверное преимущество общей выживаемости во всей популяции пациентов по сравнению с поддерживающим лечением (6,9 vs. 4,6 месяца соответственно, HR 0,88; 95% CI, 0,69-1,12; $P = 0,287$). Однако при анализе фактических лечебных групп разница результатов в пользу винфлунина оказалась статистически значимой в отношении общей выживаемости (6,9 vs. 4,3 соответственно, $P = 0,04$), а также частоты объективного ответа (16% vs 0%, $P = 0,0063$), контроля над болезнью (41,1% vs 24,8%, $P = 0,0024$) и медианы БПВ (3,0 vs 1,5 месяца, $P = 0,0012$). Длительность объективного ответа на терапию винфлунином составила 7,4 месяца (95% CI 4,5 – 17,0 месяца) [242].

- **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии #гемцитабином** или #паклитакселом** или #доцетакселом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП с прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины [243, 257, 309, 338].

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

Комментарии: IMvigor211 – рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность и безопасность атезолизумаба** и ХТ (винфлунин, паклитаксел** или доцетаксел**) у пациентов диссеминированным уротелиальным раком, в течение или после как минимум одного цитотоксического режима терапии, основанного на препаратах платины (n 931). Монохимиотерапия не уступала иммунотерапии в отношении общей выживаемости у всей популяции пациентов (медиана – 8,6 vs. 8,0 месяца соответственно, HR 0,85; 95% CI: 0,73 – 0,99) [301,309].

- **Рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии #гемцитабином** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП с прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины [325-328].

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

Комментарии: активность #гемцитабина** при распространенном РМП была продемонстрирована в ходе испытания I фазы, в котором четыре (27%) из 15 пациентов, ранее получавших M-VAC, ответили на лечение. Дозы гемцитабина варьировали от 875 мг/м² до 1307 мг/м² в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла [325]. Три последующие исследования фазы II с использованием #гемцитабина** в дозе 1200 мг/м² в 1, 8 и 15 дни 4-недельного цикла продемонстрировали частоту ответов в диапазоне от 23% до 28% [326-328].

3.4. 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.

3.4.1. Самостоятельная лучевая терапия

- **Рекомендуется** химиолучевая терапия (предпочтительно)/самостоятельная ЛТ пациентам с МИ РМП 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].

- **Рекомендуется** пациентам с небольшими (менее 5 см) солитарными опухолями МП проведение брахитерапии для достижения ремиссии [261-263].

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

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

- **Не рекомендуется** использовать у пациентов с РМП 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 I 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 T2 5-летняя выживаемость составляет 25,3-59,0%, при стадии T3 – 9-38% и при стадии T4 – 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.

Возможно проведение эскалации дозы на метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы таза (при условии соблюдения границ толерантности со стороны здоровых тканей и органов).

При наличии технических возможностей, компетенции специалистов и клинического опыта возможно рассматривать вопрос проведения режима умеренного гипофракционирования до суммарной очаговой дозы 55 Гр за 20 сеансов [321].

3.4.2. Предоперационная лучевая терапия

- **Рекомендуется** у пациентов с МИ РМП 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 – С (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.

3.4.3. Послеоперационная лучевая терапия

- **Рекомендуется** проведение послеоперационной ЛТ у пациентов с МИ РМП при местно-распространенной стадии (pT3-4) или 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.

3.4.4. Паллиативная лучевая терапия

- **С** целью улучшения качества жизни **рекомендуется** проведение паллиативной лучевой терапии пациентам с РМП для купирования или уменьшения интенсивности симптомов первичной опухоли и/или метастазов.

Режим фракционирования (включая режим умеренного гипофракционирования) определяется конкретной клинической ситуацией [322, 329-331].

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

Комментарии: в рандомизированном клиническом исследовании, а также в нескольких сериях наблюдений было продемонстрировано симптоматическое улучшение после проведения паллиативной лучевой терапии у пациентов с симптомами РМП [329-331]. В многоцентровом рандомизированном исследовании BA09 (n 500), сравнивавшем эффективность и безопасность двух режимов паллиативной лучевой терапии (35Гр в 10 фракциях и 21 Гр в 3 фракциях), проводившейся для достижения симптоматического улучшения у пациентов с противопоказаниями к другим видам лечения РМП, не было выявлено значимых различий частоты снижения интенсивности проявлений заболевания в лечебных группах (71% - в группе 35Гр и 64% - в группе 21Гр) и доли пациентов с зарегистрированными нежелательными явлениями; общая выживаемость в группах исследования также не различалась (HR 0,99, 95% CI 0,82-1,21, p 0,933) [331]. Основываясь на имеющихся данных, можно рекомендовать применение нескольких режимов облучения с РОД 3-8 Гр до СОД 8-35 Гр. Допустима реализация режимов экстремального гипофракционирования, применяющихся при IG-IMRT (SBRT) и предусматривающих подведение РОД ≥ 7 Гр за несколько фракций, для достижения лучшего анальгезирующего эффекта [322]. Данный режим радиотерапии возможен только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии.

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов 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://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-47.pdf>).

3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с РМП

Принципы профилактики и лечения анемии у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных

новообразованиях», размещенным в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России <https://cr.minzdrav.gov.ru>.

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., Шабаетова 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 тромбозмболических осложнений у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных» (Коллектив авторов: Соменова 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: Буйденко 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>).

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

4.1. 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 органосохраняющее хирургическое лечение для стабилизации психоэмоционального 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-track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – 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: тактика fast-track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – 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-track rehabilitation безопасна и эффективна у пациентов и после радикальной ЦЭ.

- **Рекомендуется** ранняя вертикализация для профилактики снижения мышечной массы, легочных и тромботических осложнений у пациентов после радикальной ЦЭ (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.

- **Рекомендуется** раннее применение комбинации медицинского массажа и рефлексотерапии 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 цистэктомии выполнение 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 и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика заболевания отсутствует.

5.1. Диспансерное наблюдение.

Диспансерному наблюдению подлежат взрослые с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00-D09 МКБ-10.

Диспансерное наблюдение организуется в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

Комментарии: в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» для пациентов с НМИ РМП устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО. Рекомендуемая периодичность диспансерных приемов пациента врачом (в течение первого года-1 раз в 3 месяца, в течение второго года-1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем-1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного)).

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

При органосохраняющем лечении у пациентов с НМИ РМП (группы низкого и промежуточного риска):

- Цистоскопия и микроскопическое исследование осадка мочи раз в 3 мес. в течение 2 лет, далее каждые 6 мес., далее ежегодно [279-281]

При органосохраняющем лечении у пациентов с НМИ РМП (*группа высокого и высочайшего риска*) и пациентов с МИ РМП:

- Цистоскопия и микроскопическое исследование осадка мочи раз в 3 мес. в течение 2 лет, далее каждые 6 мес., далее ежегодно [279-281]
- КТ брюшной полостей и малого таза с контрастированием (методика КТ-урографии) 1 раз в 6 мес. в течении года, далее - через 1 год – каждые 12 мес. При выявлении признаков рецидивирования требуется расширение объема исследования - КТ грудной полости [283]. При противопоказаниях к контрастированию йодсодержащими контрастными препаратами (V08A: Рентгеноконтрастные средства, содержащие йод) КТ брюшной полости и малого таза с контрастированием целесообразно заменить на МРТ брюшной полости и малого таза. При этом следует индивидуально оценивать необходимость и безопасность контрастирования при МРТ. Кроме того, при выявлении признаков рецидивирования РМП целесообразно добавить в объем исследования КТ грудной полости без контрастирования;

После радикальной ЦЭ:

- МРТ брюшной полости и малого таза (по рекомендациям VI-RADS) с контрастированием, КТ грудной полости без контрастирования или как альтернатива - КТ грудной, брюшной полостей и малого таза с контрастированием (методика КТ-урографии) 1 раз в 6 мес., через 1 год – каждые 12 мес. [283]; при противопоказаниях к контрастированию йодсодержащими контрастными препаратами целесообразно выполнить МРТ брюшной полости и малого таза (по рекомендациям VI-RADS) и КТ грудной полости без контрастирования [284]. При этом следует индивидуально оценивать необходимость и безопасность контрастирования при МРТ.

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

- **Рекомендуется** наблюдение пациентов с TaT1 опухолями 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 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).

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

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

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

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

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) должна быть проведена не позднее 3 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 поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

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

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания

гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней со дня назначения исследований.

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

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

При онкологических заболеваниях, входящих в рубрики C37, C38, C40–C41, C45–C49, C58, D39, C62, C69–C70, C72, C74 МКБ-10, а также соответствующих кодам международной классификации болезней – онкология (МКБ-О), 3 издания 8936, 906-909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3 врач-онколог онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных государственных бюджетных учреждениях, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь (далее в целях настоящего Порядка – национальные медицинские исследовательские центры).

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

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением

телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

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

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

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

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

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при

онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным пунктом 5 порядка направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. (Пункт 5: для получения специализированной медицинской помощи в плановой форме выбор федеральной медицинской организации осуществляется по направлению лечащего врача.) В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней.

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

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

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

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

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

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

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

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

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

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

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

7.1. Факторы прогноза у пациентов с РМП

Наиболее значимые факторы для 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.

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

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

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

Комментарии: Учитывая неоднозначные показатели чувствительности и специфичности ЦИ мочи, были предложены к использованию целый ряд маркеров мочи [65]. Однако ни один из них в настоящее время не применяется в рутинной практике и не указан в клинических рекомендациях. В табл. 2 представлены некоторые диагностические тесты мочи, результаты которых были оценены в различных клинических исследованиях с достаточным количеством пациентов [66-68].

Таблица 3. Краткая информация об основных маркерах, выявляемых в моче

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

ОЧ – общая чувствительность, ОС – общая специфичность

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

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

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

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

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

Тест-системы для неинвазивной диагностики РМП и его рецидива в моче представляют собой в большинстве случаев комбинированный тест на несколько частых мутаций РМП (FGFR3, TERT), аберрантно гиперметилированных генов, экспрессию РНК и/или белковых онкомаркеров. Эти тесты в большей мере предназначены для уточняющей диагностики при мониторинге возникновения рецидива НМИ РМП в узких когортах пациентов, для которых характерна низкая чувствительность цитологического анализа (небольшие высокодифференцированные опухоли, гематурия) [134-136, 236, 243, 245]. Однако в настоящее время в России ни одна из молекулярно-генетических тест-систем для неинвазивной диагностики РМП не зарегистрирована, и в актуальную версию ведущих зарубежных и отечественных клинических рекомендаций не входит. Аналогичное замечание касается выявления соматических мутаций FGFR3 у пациентов с местнораспространенным неоперабельным и/или метастатическим РМП при решении вопроса о назначении эрдафитиниба - препарат и тест-система для FGFR-тестирования одобрены FDA и присутствуют в рекомендациях NCCN v.5 2021, но пока не имеют регистрационных удостоверений в России [247-249, 252].

Диагностика синдрома Линча с развитием РМП. Наследственный РМП встречается в недифференцированной когорте пациентов с частотой около 0,5-1% и относится, в основном, к проявлениям синдрома Линча – наследственного онкологического синдрома, который обусловлен мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR – mismatch repair deficiency): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 или

ЕРСАМ. При этом синдроме в порядке убывания по частоте встречаемости описаны колоректальный рак, эндометриоидный рак, рак яичников, рак желудка, уротелиальные карциномы различных отделов мочевыделительной системы, рак предстательной железы и некоторые другие типы опухолей. РМП чаще развивается при мутации в *MSH2*. На наследственный характер заболевания может указывать молодой возраст пациента, неблагоприятный семейный онкологический анамнез, первично-множественные опухоли, в анамнезе пациента - новообразования в других органах-мишенях синдрома Линча. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в анализе микросателлитной нестабильности, высокую степень которой (статус MSI-H) рассматривают как вероятное подтверждение заболевания. Однако минимальная панель из 5 мононуклеотидных STR-маркеров, зачастую используемая при колоректальном раке, в опухолях других типов обладает недостаточной чувствительностью. В связи с этим статус MSI-H в уротелиальных карциномах следует определять с помощью ИГХ-анализа и выявления потери экспрессии одного из ключевых участников системы репарации неспаренных оснований: MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 [255, 258]. В случае выявления MSI-H наиболее информативным генетическим исследованием является определение герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча с помощью высокопроизводительного секвенирования (ВПС, англ. аналог – NGS, next generation sequencing) панели генов MMR. В отдельных случаях РМП может развиваться у носителей герминальных мутаций в генах BRCA1/2, MUTYH, RB1 и некоторых других. Если молодой пациент не удовлетворяет диагностическим критериям синдрома Линча, то ему может быть выполнено ВПС экзона или мультигенной онкологической панели [296-298]. Диагностику и динамическое наблюдение пациентов с наследственными онкологическими синдромами целесообразно проводить с участием врача-генетика, который проводит медико-генетическое консультирование пробанда, в также его родственников – возможных носителей патогенной мутации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек	Да/Нет
2.	Проведена цистоскопия	Да/Нет
3.	Проведено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала	Да/Нет
4.	Выполнена магнитно-резонансная томография малого таза с контрастированием	Да/Нет
5.	Выполнено хирургическое лечение пациенту с локализованным или местно-распространенным операбельным раком мочевого пузыря	Да/Нет
6.	Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала удаленных тканей	Да/Нет

Список литературы

1. Freedman N.D. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011. 306: 737.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1-1438.
3. Brennan P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer 2000. 86: 289.
4. Gandini S. et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2008. 122: 155.
5. Burger M. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013. 63: 234.
6. Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol 2014. 66: 59.
7. Colt J.S. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med 2014. 71: 667.
8. Pesch B. et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health 2013.
9. Steinmaus C. et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014. 23: 1529.
10. Buckland G. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. Int J Cancer 2014. 134: 2504.
11. Liu H. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. Eur J Cancer Prev 2015. 24: 508.
12. Vieira A.R. et al. Fruits, vegetables and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2015. 4: 136.
13. Zhao L. et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Oncotarget 2017. 8: 33990.
14. Tuccori M. et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ 2016. 352: i1541.
15. Chrouser K. et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol 2005. 174: 107.
16. Nieder A.M. et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol 2008. 180: 2005.
17. Zelefsky M.J. et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012. 83: 953.

18. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Bladder Cancer in Adults: Recommendation Statement. June 2004. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville MD, 2004.
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., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Заболеваемость и смертность. Москва, 2020.
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. 8th edn. 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. Lamin 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? *UrolOncol* 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. Frstrup 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. Dyrskjot L. et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol* 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 pT_{ap}T₁ 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. DeGeorge K.C. et al. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 15;96(8):507-514.
105. 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.
106. Choyke P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician* 2008. 78: 347.

107. 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.
108. Millán-Rodríguez F. et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000. 164: 1183.
109. 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.
110. Huang L. et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology* 2018. 286: 502.
111. 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.
112. Girvin F. et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol* 2008. 191: 1057
113. 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.
114. 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.
115. Lauenstein T.C. et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004. 233: 139.
116. Schmidt G.P. et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005. 55: 33.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. Dalbagni G. et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009. 56: 903.

121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Hurle R. et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology* 2016. 90: 126.
125. Migliari R. et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Non-muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol* 2015. 29: 1258.
126. 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.
127. Pfister C. et al. Efficacy and tolerance of one-third full dose bacillus Calmette–Guérin maintenance therapy every 3 months or 6 months: Two-year results of URO-BCG-4 multicenter study // *International Journal of Urology*. – 2015. – T. 22. – №. 1. – С. 53-60.
128. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
129. Lamm D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992. 19: 499.
130. Losa A. et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000. 163: 68.
131. Griffiths T.R. et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette–Guerin without maintenance. *J Urol* 2002. 167: 2408.
132. 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.
133. Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Глава 1. Молекулярно-биологические основы патогенеза и генетические основы рака мочевого пузыря. Монография «Рак мочевого пузыря» под ред. М.И. Когана. – М.: Медфорум. 2017. – 262 стр. – С. 10-21.
134. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной

диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2019;15(4):18–29.

135. Hayashi Y., Fujita K., Netto G.J., Nonomura N. Clinical application of TERT promoter mutations in urothelial carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:705440.
136. Kavalieris L., O'Sullivan P., Frampton C. et al. Performance characteristics of a multigene urine biomarker test for monitoring for recurrent urothelial carcinoma in a multicenter study. *J Urol.* 2017;197(6):1419-1426.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. May M. et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2011. 45: 251.
141. Shariat S.F. et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007. 51: 137.
142. Moschini M. et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016. 117: 604.
143. 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.
144. Kamat A.M. et al. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006. 175: 881.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Hautmann R.E. et al. Urinary diversion. *Urology* 2007. 69: 17.
149. Miller D.C. et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003. 169: 105.

- 150.Extermann M. et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998. 16: 1582.
- 151.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.
- 152.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.
- 153.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.
- 154.Ok J.H. et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005. 174: 1177.
- 155.Ubrig B. et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology* 2004. 63: 973.
- 156.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.
- 157.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.
- 158.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.
- 159.Mertens L.S. et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol* 2014. 191: 1250.
- 160.Stenzl A. et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005. 3: 138.
- 161.Simone G. et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol* 2013. 20: 390.
- 162.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.
- 163.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.
- 164.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.
- 165.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.

166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. Simone G. et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol* 187: e708.
170. Bostrom P.J. et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. *J Urol*. 185: e640.
171. Mandel P. et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2014. 32: 1184.
172. 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.
173. 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
174. Novara G. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015. 67: 376.
175. 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.
176. Bochner B.H. et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 2015. 67: 1042.
177. Yuh B. et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015. 67: 402.
178. Hautmann R.E. et al. Lessons learned from 1000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010. 184: 990.
179. Ahmadi H. et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol* 2013. 189: 1782.
180. Suzuki K. et al. Comparison of the Perioperative and Postoperative Outcomes of Ileal Conduit and Cutaneous Ureterostomy: A Propensity Score-Matched Analysis. *Urol. Int.* 2019. *Urol Int.* 2019 Dec 18:1-7. doi: 10.1159/000504681

181. Kilciler M. et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006. 77: 245.
182. 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.
183. Madersbacher S. et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003. 169: 985.
184. 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.
185. 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.
186. Benson M.C. et al. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999. 26: 125.
187. Gerharz E.W. et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001. 40: 625.
188. Jonsson O. et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001. 40: 632.
189. 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.
190. 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.
191. Stein J.P. et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006. 24: 296.
192. 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]. *Aktuelle Urol* 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., MihaescuT. 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-naïve 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.
212. 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.
 213. 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.
 214. 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.
 215. 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.
 216. 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.
 217. 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.
 218. 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.
 219. 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.
 220. Dalbagni G. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001. 165: 1111.
 221. 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.
 222. 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.
 223. Porter M.P. et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol* 2011. 29: 252.
 224. 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.

225. 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.
226. 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.
227. 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..
228. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003. 361: 1927.
229. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851..
230. 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.
231. 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.
232. Studer U.E. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994. 152: 81.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. Karnes R.J., Fernandez C.A., Shuber A.P. A noninvasive multianalyte urine-based diagnostic assay for urothelial cancer of the bladder in the evaluation of hematuria. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(9):835-42.
237. 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.

- 238.Seymour L., et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143–52. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2
- 239.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.
- 240.Galsky M.D. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011. 29: 2432.
- 241.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.
- 242.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.
- 243.Roperch J.P., Grandchamp B., Desgrandchamps F. et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):704.
- 244.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.Rodriguez Pena M.D.C., Springer S.U., Taheri D. et al. Performance of novel non-invasive urine assay UroSEEK in cohorts of equivocal urine cytology. *Virchows Arch*. 2020;476(3):423-429.
- 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.National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 5.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Дата обращения: 10.11.2021г.
- 248.Warrick J.I., Knowles M.A., Yves A. et al. Report from the International society of urological pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. II. Molecular pathology of bladder cancer: progress and challenges. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(7):e30-e46.
- 249.Garje R., An J., Obeidat M. et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors in urothelial cancer. *Oncologist*. 2020;25(11):e1711-e1719.

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. Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit Instructions for Use (Handbook) v.04.2019. URL: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-solid-tumor/therascreen-fgfr-rgq-rt-pcr-kit-us>. Дата обращения: 15.10.2021 г.
253. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009, 45(2):228–247
254. De Bruijn E.A., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C upon different dwelling times. *Int J Cancer* 1992;51(3):359–64.
255. Цуканов А.С., Кашников В.Н., Пикунов Д.Ю., Чернышов С.В. Учебно-методическое пособие: Синдром Линча. Диагностика, мониторинг и лечение; ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. – Москва: 2021. – 40 с.
256. De Luca R. et al. Vinflunine in Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder in Progression after a Platinum-Containing Regimen. *Oncology*. 2019 Aug 28;1-7. doi: 10.1159/000502116.
257. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015.
258. Lindner A.K., Schachtner G., Tulchiner G. et al. Lynch syndrome: its impact on urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):531.
259. Hafeez, S., et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 115.
260. Tonoli, S., et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 52
261. Blank LE, Koedooder K, van Os R, et al. Results of bladder- conserving treatment, consisting of brachytherapy combined with limited surgery and external beam radiotherapy, for patients with solitary T1-T3 bladder tumours less than 5 cm in diameter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:454–458.
262. Koning CC, Blank LE, Koedooder C, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol*. 2012;23:2948–2953.

263. Van der Steen-Banasik EM, Visser AG, Reinders JG, et al. Saving bladders with brachytherapy: implantation technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;3:622–629.
264. Korpics, M., et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. *J Radiat Oncol*, 2017. 6: 387.
265. Diaz, D.A., et al. Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 378.
266. Smith JA Jr. et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805.
267. 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. Berger AP. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*. 2003 Feb;61(2):338-41
272. Oberle AD. et al. Optimizing Nutrition Prior to Radical Cystectomy. *Curr Urol Rep*. 2018 Oct 18;19(12):99. doi: 10.1007/s11934-018-0854-4.
273. Rammant E. et al. A Systematic Review of Exercise and Psychosocial Rehabilitation Interventions to Improve Health-Related Outcomes in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Clin Rehabil*, 32 (5), 594-606 May 2018
274. Smith J, Pruthi RS, McGrath J. Enhanced recovery programmes for patients undergoing radical cystectomy. *Nat Rev Urol*. 2014;11(8):437–44.
275. Silverdale N. et al. Massage and reflexology for post-operative cancer cystectomy patients: Evaluation of a pilot service. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 Feb;34:109-112. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.11.010. Epub 2018 Nov 14.
276. Mehling WE, Jacobs B, Acree M, et al.: Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 33 (3): 258-66, 2007.

277. MuziJLet al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 15_suppl (May 2012) 9019-9019 54)
278. Rick O. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics*, 38(2), 85-94.
279. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
280. Mariappan, P., et al. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 2005. 173: 1108.
281. van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol*, 2010.183: 76.
282. Niwa, N., et al. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in the surveillance of patients with initially diagnosed TaG1-2 bladder cancers: A matched-pair analysis. *Urol Oncol*, 2015. 33: 386 e15
283. Salmanoglu E. et al. A glance at imaging bladder cancer. *Clin Transl Imaging*. 2018 Aug; 6(4): 257–269.doi: 10.1007/s40336-018-0284-9
284. Zuiverloon TCM. et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: A consensus by the international bladder cancer network. *Urol Oncol*. 2018 Sep;36(9):423-431. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.014. Epub 2018 Mar 2.
285. Hurle R. 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. Et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.*Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8. doi: 10.1093/annonc/mdu223. Epub 2014 Aug 5
287. Bus MT. et al. Urothelial carcinoma in the upper urinary tract: developments in diagnostics, treatment and follow-up. *NedTijdschrGeneesk*. 2014;158:A7347. Review. Dutch.
288. Kari M. 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/2018/125554s048s049s050s051s052s061s062s064s065s066lbl.pdf (Accessed on March 26, 2018).

292. Gonzalez M. et al. Functional and Objective Results of Urinary Undiversions in Oncologic Patients. *Urology*. 2018 Oct;120:244-247. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.030. Epub 2018 Jun 30.
293. Choueiri T. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4785. Epub 2014 May 12.
294. Sundahl N. et al. Pembrolizumab for the treatment of bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Feb;18(2):107-114. doi: 10.1080/14737140.2018.1421461. Epub 2017 Dec 29.
295. Stadler WM. et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Nov;15(11):3394-8.
296. Mikhaylenko D.S., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Application areas of traditional molecular genetic methods and NGS in relation to hereditary urological cancer diagnosis. *J Oncol*. 2020;7363102.
297. Gupta S., Greenberg S., Grimmer J. et al. Inherited DNA repair gene mutations detected by tumor next generation sequencing in urinary tract cancers. *Fam Cancer*. 2017;16(4):545-550.
298. Costa W.H., Netto G.J., Cunha I.W. Urological cancer related to familial syndromes. *Int Braz J Urol*. 2017;43(2):192-201.
299. Balar AV. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl 6):284-285.
300. Galsky et al. Atezolizumab With or Without Chemotherapy in Metastatic Urothelial Cancer (IMvigor130): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial *Lancet* 2020 May 16; 395(10236):1547-1557. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
301. T. Powles, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA1).
302. Bajorin D.F. et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3; 384(22):2102-2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442.
303. http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf.
304. Пембролизумаб. Инструкция к лекарственному препарату ЛП-003972, 2021.
305. Атезолизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-004652-030620. Изм. №1 к ЛП-004652-030620

306. Sideris S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer //Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – T. 4. – №. 6. – C. 1063-1067.
307. Albany C., Sonpavde G. Docetaxel for the treatment of bladder cancer //Expert opinion on investigational drugs. – 2015. – T. 24. – №. 12. – C. 1657-1664.
308. Sharma P., et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (checkmate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:1590–1598
309. Powles T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet 2018;391:748.
310. Rosenberg JE, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
311. Sternberg CN, Loriot Y, James N. Primary results from SAUL, a multinational ingle-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. Eur Urol 2019;76:73–81
312. Lindner A.K., et al. Lynch syndrome: its impact on urothelial carcinoma. Int J Mol Sci. 2021;22(2):531.
313. Mikhaylenko D.S., et al. Application areas of traditional molecular genetic methods and NGS in relation to hereditary urological cancer diagnosis. J Oncol. 2020;7363102.
314. Mathes J. et al. Trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer //Expert Review of Anticancer Therapy. – 2018. – T. 18. – №. 12. – C. 1219-1229.
315. Aboziada M. A. et al. Initial results of bladder preserving approach by chemo-radiotherapy in patients with muscle invading transitional cell carcinoma //J Egypt Natl Canc Inst. – 2009. – T. 21. – №. 2. – C. 167-74.
316. Kent E. et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial //Journal of clinical oncology. – 2004. – T. 22. – №. 13. – C. 2540-2545.
317. Tkhakokhov M., Volkova M., Matveev V. et al. Outcome of salvage cystectomy in patients with muscle invasive bladder cancer. Eur Urol Suppl. V 15 is13 2016 p e1710
318. Fahmy O., et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2018. 36: 43

319. Efsthathiou, J.A., et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4055
320. Balar A.V. et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):919-930. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9. Epub 2021 May 26. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):e347. PMID: 34051177.
321. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22:246-255
322. A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1023-1033.
323. Mitin T. et al. Long-term outcomes among patients who achieve complete or near-complete responses after the induction phase of bladder-preserving combined-modality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a pooled analysis of NRG oncology/RTOG 9906 and 0233 //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2016. – T. 94. – №. 1. – C. 67-74.
324. Carmichael J. The role of gemcitabine in the treatment of other tumours //British Journal of Cancer. – 1998. – T. 78. – №. 3. – C. 21-25.
325. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: A preliminary report of a phase I study. *Ann Oncol* 5:182-184, 1994.
326. Lorusso V, Pollera CF, Temi M, et al: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Eur J Cancer* 34:1208-1212, 1998
327. Stadler WM, Kuzer T, Roth B, et al: A phase II trial of single agent gemcitabine in previously untreated patients ith metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15:3394-3398, 1997.
328. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al: Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15:3441-3445, 1997.
329. Tey J, Soon YY, Cheo T, et al. Efficacy of Palliative Bladder Radiotherapy for Hematuria in Advanced Bladder Cancer Using Contemporary Radiotherapy Techniques. *In Vivo* 2019;33:2161-7.

Приложение А1.

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия).

2. **Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

3. **Матвеев Всеволод Борисович**, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе и заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов.

4. **Волкова Мария Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ "ТКОБ №1" ДЗ Москвы

5. **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.

6. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия), главный специалист-уролог МЗ РФ, Российское общество урологов.

7. **Камолов Баходур Шарифович** — к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», журналист, член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов.

8. **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.

9. **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

10. **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.

11. **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.

12. **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.

13. **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).

14. **Демидова Ирина Анатольевна** - к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», вице-президент Российского общества онкопатологов, п

15. **Михайленко Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»; руководитель рабочей группы по онкогенетике Российского общества медицинских генетиков

16. **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.

17. **Сафиуллин Кадир Назипович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой