

# Инвазивный и метастатический рак мочевого пузыря

A. Stenzl (председатель), J.A. Witjes (вице-председатель),  
N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk, T. Lebet,  
A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif

Перевод: К.А. Ширанов  
Научное редактирование: И.Г. Русаков



**European  
Association  
of Urology**

# СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Рекомендации	5
1.2.	Методология	5
1.2.1.	Сбор данных	5
1.2.2.	Хронология издания	5
1.3.	Краткая информация об обновлениях в настоящем издании	6
1.4.	Благодарность	6
1.5.	Литература	6
2.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА	7
2.1.	Эпидемиология	7
2.2.	Факторы риска развития рака мочевого пузыря	7
2.2.1.	Курение табака	7
2.2.2.	Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами)	7
2.2.3.	Лучевая терапия	8
2.2.4.	Пищевые факторы	8
2.2.5.	Хроническая инфекция мочевыводящих путей	8
2.2.6.	Шистосомоз мочевого пузыря	8
2.2.7.	Химиотерапия	8
2.2.8.	Синхронные и метасинхронные опухоли верхних мочевыводящих путей	8
2.2.9.	Пол	9
2.2.10.	Расовая принадлежность и социально-экономический статус	9
2.3.	Выводы	9
2.4.	Рекомендации	9
2.5.	Литература	10
3.	КЛАССИФИКАЦИЯ	11
3.1.	TNM-классификация	11
3.2.	Гистологическая классификация рака мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой	12
3.2.1.	Классификация ВОЗ (2004)	12
3.3.	Морфологическое исследование	12
3.3.1.	Обращение уролога с материалом	12
3.3.2.	Обращение морфолога с материалом	13
3.3.3.	Морфология рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой	13
3.3.4.	Рекомендации	13
3.4.	Литература	13
4.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	14
4.1.	Первичная диагностика	14
4.1.1.	Симптомы	14
4.1.2.	Физикальное обследование	14
4.1.3.	Методы визуализации мочевого пузыря	14
4.1.4.	Цитологическое исследование мочи и мочевые маркеры	14
4.1.5.	Цистоскопия	15
4.1.6.	Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря	15
4.1.7.	Множественная биопсия различных участков мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала	15
4.1.8.	Повторная резекция	15
4.1.9.	Сопутствующий рак предстательной железы	16
4.1.10.	Рекомендации	16
4.2.	Визуализация с целью стадирования верифицированного рака мочевого пузыря	16
4.2.1.	Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря	16
4.2.1.1.	Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря с помощью магнитно-резонансной томографии	17
4.2.1.2.	Стадирование первичной опухоли инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии	17

4.2.2.	Визуализация вовлечения лимфатических узлов	17
4.2.3.	Внепузырное распространение переходно-клеточного рака	17
4.2.4.	Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов)	17
4.2.5.	Выводы	18
4.2.6.	Рекомендации	18
4.3.	Литература	18
5.	РЕЦИДИВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ	21
5.1.	Рак мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой высокой степени риска	21
5.2.	Рак <i>in situ</i>	22
5.3.	Рекомендации	22
5.4.	Литература	22
6.	НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ	24
6.1.	Выводы	26
6.2.	Рекомендации	26
6.3.	Литература	26
7.	РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ И МЕТОДЫ ДЕРИВАЦИИ МОЧИ	28
7.1.	Удаление мочевого пузыря с опухолью	28
7.1.1.	Введение	28
7.1.2.	Сроки и задержка в выполнении цистэктомии	28
7.1.3.	Показания	28
7.1.4.	Техника выполнения и объем операции	29
7.1.5.	Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия	29
7.2.	Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии	30
7.2.1.	Подготовка к хирургической операции	30
7.2.2.	Уретерокутанеостомия	30
7.2.3.	Подвздошно-кишечный резервуар (конduit)	31
7.2.4.	Отведение мочи посредством формирования уретерокутанеостомы	31
7.2.5.	Мочеточнико-толстокишечная деривация	31
7.2.6.	Создание ортотопического неоцистиса	31
7.3.	Осложнения и смертность	32
7.4.	Выживаемость	32
7.5.	Выводы	32
7.6.	Рекомендации	33
7.6.1.	Рекомендации по проведению радикальной цистэктомии	33
7.6.2.	Рекомендации по результатам после операции	33
7.7.	Литература	34
8.	НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	38
8.1.	Паллиативная цистэктомия при раке мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой	38
8.2.	Выводы	39
8.3.	Рекомендации	39
8.4.	Литература	39
9.	НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	40
9.1.	Предоперационная лучевая терапия	40
9.1.1.	Ретроспективные исследования	40
9.1.2.	Рандомизированные исследования	40
9.1.3.	Результаты применения неoadъювантной лучевой терапии перед выполнением цистэктомии	41
9.2.	Выводы	41
9.3.	Рекомендации	42
9.4.	Литература	42

10.	<b>ОПЕРАЦИИ С СОХРАНЕНИЕМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ОПУХОЛИ</b>	43
10.1	Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря	43
	10.1.1. Выводы и рекомендации	43
	10.1.2. Литература	43
10.2.	Дистанционная лучевая терапия	44
	10.2.1. Выводы	44
	10.2.2. Рекомендации	44
	10.2.3. Литература	44
10.3.	Химиотерапия	45
	10.3.1. Выводы	46
	10.3.2. Рекомендации	46
	10.3.3. Литература	46
10.4.	Мультидисциплинарная стратегия сохранения мочевого пузыря	47
	10.4.1. Выводы	48
	10.4.2. Рекомендации	48
	10.4.3. Литература	48
11.	<b>АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ</b>	49
11.1.	Выводы	50
11.2.	Рекомендации	50
11.3.	Литература	50
12.	<b>МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ</b>	51
12.1.	Прогностические факторы и выбор терапии	51
	12.1.1. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью	51
12.2.	Монохимиотерапия	52
12.3.	Стандартная химиотерапия 1-й линии у больных без противопоказаний	52
12.4.	Химиотерапия с включением карбоплатина у больных без противопоказаний	53
12.5.	Неплатиновые комбинации химиотерапии	53
12.6.	Химиотерапия у больных с противопоказаниями	53
12.7.	Вторая линия химиотерапии	54
12.8.	Заболевание с небольшим распространением и оперативное лечение после химиотерапии	54
12.9.	Бисфосфонаты	54
12.10.	Выводы	55
12.11.	Рекомендации	55
12.12.	Биомаркеры	56
	12.12.1. Рекомендации	56
12.13.	Литература	57
13.	<b>КАЧЕСТВО ЖИЗНИ</b>	62
13.1.	Введение	62
13.2.	Выбор метода отведения мочи	62
13.3.	Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря	62
13.4.	Выводы	63
13.5.	Рекомендации	63
13.6.	Литература	63
14.	<b>НАБЛЮДЕНИЕ</b>	65
14.1.	Локализация рецидива	65
	14.1.1. Отдаленные метастазы	65
	14.1.2. Вторичные опухоли мочеиспускательного канала	65
	14.1.3. Выводы и рекомендации	66
14.2.	Литература	67
15.	<b>СОКРАЩЕНИЯ</b>	68

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Рекомендации

Группа специалистов по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря (РМП) Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) разработала настоящие клинические рекомендации для оказания помощи урологам в ведении больных инвазивным (ИРМП) и метастатическим (МРМП) РМП на основании данных доказательной медицины, а также для внедрения их в клиническую практику. В междисциплинарную группу ЕАУ вошли специалисты в данной области из разных стран мира.

Оптимальной тактикой лечения РМП, бесспорно, является целостный подход, требующий участия междисциплинарной команды специалистов.

## 1.2. Методология

### 1.2.1. Сбор данных

При помощи стороннего консультанта был проведен систематический поиск литературы по каждому разделу настоящих рекомендаций. После тщательного обсуждения для поиска информации были выбраны Кокрановская база данных систематических обзоров, Кокрановская библиотека контролируемых клинических исследований, а также базы данных Medline и Embase, созданные на основе информационно-поисковой системы Dialog-Datatar. Для поиска использовалась нормализованная лексика соответствующих баз данных. По предметным указателям MeSH и Emtree были определены соответствующие термины, самыми узкими из которых являлись «неоплазмы мочевого пузыря» (Medline) и РМП (Embase).

Применение протокола «произвольного текста» позволило обеспечить высокую точность поиска, хотя и привело к увеличению объема работы для членов группы, которым пришлось проанализировать большой объем литературы.

В базах данных Medline и Embase были отобраны публикации за последние 10 лет. Методика поиска рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) основывалась на фильтрах РКИ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) и Modified McMaster/Health Information Research Unit (HIRU), систематических обзорах и рекомендациях информационно-поисковой системы OVID. Все эти публикации были изучены членами группы. Во многих случаях благодаря точности поиска требовалась обработка огромного пласта литературы.

Необходимость постоянного пересмотра группой экспертов информации, представленной в имеющихся рекомендациях, является очевидной. Следует подчеркнуть, что последние рекомендации содержат информацию по лечению конкретных больных в соответствии со стандартизированным подходом.

Уровень доказательности (УД) и степень рекомендаций (СР) представлены в табл. 1 и 2. Цель осуществления стадирования рекомендаций – обеспечить соответствие между лежащими в основе фактами и приведенными рекомендациями.

Следует отметить, что при определении СР нет прямой связи между УД данных и СР. Данные РКИ не всегда ранжируются как СР А, если имеются недостатки в методологии или разногласия между опубликованными результатами нескольких исследований. Также отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможности дать рекомендации степени А, если имеется избыточный клинический опыт и достигнут консенсус. Кроме того, могут быть исключительные ситуации, когда нельзя провести подтверждающие исследования, возможно, по этическим или другим причинам, и в этом случае точные рекомендации считаются полезными для читателя. При определении СР качество научных доказательств, которые лежат в их основе, является важным фактором, однако его необходимо сбалансировать с преимуществами и недостатками, полезностью и предпочтениями, а также со стоимостью. Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям не проводит оценку стоимости и не может учитывать локальные/национальные предпочтения в систематическом порядке. Тем не менее, как только данные станут доступными, рабочая группа экспертов включит данную информацию.

### 1.2.2. Хронология издания

Первые рекомендации ЕАУ по лечению РМП были опубликованы в 2000 г. В 1-м издании рассматривались как ИРМП, так и неинвазивный (поверхностный – ПРМП) РМП. В связи с тем что данные заболевания требуют применения различных тактик лечения, было принято решение о разделении этих тем, вследствие чего в 2004 г. вышли 1-е рекомендации по лечению ИРМП, которые были обновлены в 2007, 2009, 2010 и (настоящая версия) 2011 гг. Также издаются краткие рекомендации, содержащие основную информацию. Все издания доступны для просмотра и скачивания на сайте ЕАУ (<http://www.uroweb.org/nc/guidelines/online-guidelines/>).

### 1.3. Краткая информация об обновлениях в настоящем издании

Во все разделы были внесены изменения в соответствии с данными, полученными из анализа публикаций.

К важным дополнениям относят следующие темы:

- половые, расовые и социально-экономические факторы (гл. 2);
- методы диагностики, в особенности рентгенологическое исследование (диагностика и стадирование, гл. 4);
- новые сведения по неoadьювантной химиотерапии – ХТ (гл. 6).

Новые данные послужили основой для разработки дополнительных рекомендаций по онкологическим и хирургическим результатам, а также по алгоритму лечения уротелиального РМП стадии T2–T4a N0M0 (гл. 7).

Представлен алгоритм лечения уротелиального МРМП (гл. 8). Даны рекомендации по проведению перед выполнением цистэктомии предварительного лечения (гл. 9). Полностью заменены разделы по мультимодальной терапии, стратегиям сохранения мочевого пузыря (гл. 10).

Включены новые сведения по выбору схемы ХТ и использованию биомаркеров (гл. 12). Доступны новые данные по качеству жизни (гл. 13).

### 1.4. Благодарность

Группа выражает благодарность профессору, доктору наук F. Algaba (уролог-патолог) за помощь в обновлении раздела 3.2 в части патоморфологической классификации опухолей. Ценный вклад в методологическую основу данных рекомендаций внес доктор наук J. Krabshuis.

Таблица 1. УД рекомендаций\*

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных исследований
1b	Хотя бы 1 рандомизированное исследование
2a	По меньшей мере 1 нерандомизированное, хорошо выполненное контролируемое исследование
2b	Как минимум 1 хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования (сравнительные, корреляционные или описания клинических случаев)
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт авторитетных специалистов

\*Модифицировано на основе классификации Д. Сакетта и соавт. [1].

Таблица 2. СР\*

Степень	Основание рекомендаций
A	Результаты хорошо выполненных клинических исследований с включением как минимум 1 рандомизированного исследования
B	Хорошо выполненные нерандомизированные клинические исследования
C	Отсутствие хорошо выполненных исследований в данной области

\*Модифицировано на основе классификации Д. Сакетта и соавт. [1].

### 1.5. Литература

1. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [access date March 2011].
2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun 19;328(7454):1490.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 10;336(7652):1049–51.  
<http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.long>

## 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

### 2.1. Эпидемиология

РМП занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 330 000 новых случаев РМП. Данное заболевание становится причиной смерти 130 000 человек, при этом соотношение между полами равняется 3,8:1 [1]. У 2,7 млн человек в анамнезе имеется РМП [1]. В 70 % случаях впервые выявленный РМП является неинвазивным, в 30 % – инвазивным. Среди больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия по поводу ИРМП, мышечная инвазия на момент операции имела место у 57 %, тогда как у 43 % наступило прогрессирование болезни после проведения органосохраняющего лечения первоначально диагностированного ПРМП [2].

Почти у 1/3 пациентов с ИРМП на момент постановки диагноза имеются неопределяемые метастазы [3], а 25 % больных подвергаются радикальной цистэктомии при уже имеющемся поражении лимфатических узлов (ЛУ).

### 2.2. Факторы риска развития рака мочевого пузыря

#### 2.2.1. Курение табака

Курение табака – наиболее доказанный фактор риска развития РМП – является его причиной в 50–65 % случаев у мужчин и 20–30 % – у женщин. В исследованиях, в которых исключались случайность, смещение и конфаундинг, была установлена причинная связь между табакокурением, в том числе пассивным, и раком [4]. К предполагаемым канцерогенным компонентам табака относят ариламины, в частности активный канцероген 4-аминобифенил, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), N-нитрозосоединения, гетероциклические амины и различные эпоксиды.

Заболеемость РМП напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [5]. Также высокий риск возникновения РМП отмечается у тех, кто начал курить в молодом возрасте, и у тех, кто подвергался пассивному курению в детстве [6]. Недавно был проведен метаанализ, включивший 216 неэкспериментальных исследований, в которых изучалась связь между табакокурением и развитием рака в 1961–2003 гг. и были представлены данные относительно курильщиков и тех, кто бросил курить. Обобщенные показатели в обеих категориях продемонстрировали, что риск развития РМП в значительной степени связан с табакокурением. Анализ результатов 21 исследования показал, что общий относительный риск (ОР) у курильщиков составляет 2,77 (95 % доверительный интервал – ДИ 2,17–3,54), тогда как, по данным анализа 15 исследований, общий ОР у бывших курильщиков равен 1,72 (95 % ДИ 1,46–2,04) [7]. Непосредственное снижение риска развития РМП наблюдалось у тех, кто прекратил курить. Это снижение составило около 40 % за первые 4 года после отказа от курения и 60 % – через 25 лет [5]. Пропаганда отказа от курения приведет к снижению заболеваемости РМП как у мужчин, так и у женщин.

#### 2.2.2. Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами)

Профессиональная вредность является вторым важным фактором риска возникновения РМП. В ряде исследований наблюдения, связанные с профессиональной деятельностью, составляют около 20–25 % всех случаев заболеваемости РМП. Веществами, вовлеченными в химический канцерогенез, были производные бензола и ариламины (2-нафтиламин, 4-аминобифенил, 4,4'-метиленадиателлин и отолуидин). Контакт с данными канцерогенами возможен в отраслях промышленности, связанных с использованием красителей, резины, текстиля, красок, кожи и химикатов [8].

В западных странах в связи с наличием строгих инструкций применение данных веществ оказывает минимальное влияние на заболеваемость РМП. В действительности наблюдается тенденция снижения заболеваемости РМП, связанной с профессиональной вредностью (по результатам объединенного анализа 11 европейских исследований по изучению РМП, проведенных в период между 1976 и 1996 г. методом «случай-контроль») [9].

Примером профессиональной вредности служит контакт с ароматическими аминами. Эти вещества, являющиеся канцерогенами для уротелия, могут быть инактивированы метаболическим путем ацетилирования. Установлено, что присутствие NAT<sub>2</sub> (генотип медленного ацетилирования) связано с высоким риском развития РМП [10]. Из этого следует, что пациенты с низкой способностью к ацетилированию в большей степени подвержены заболеваемости РМП, чем быстрые ацетиляторы. Другим фактором риска является воздействие фенацетина, который Международным агентством по изучению рака (МАИР) в 1987 г. был включен в список веществ с доказанной канцерогенной активностью у человека. Ряд исследований дает основания считать, что риск развития РМП вследствие воздействия фенацетина является дозозависимым явлением, однако эти данные противоречивы в отношении его метаболита – ацетоминофена [11].

### **2.2.3. Лучевая терапия**

Имеются сообщения об увеличении риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря в 2–4 раза после применения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) при гинекологических злокачественных опухолях [12]. В недавнем популяционном исследовании, проведенном на материалах реестра SEER, были проанализированы 243 082 случая заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в 1988–2003 гг. в США. Общий ОР развития РМП у пациентов после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), проведения ДЛТ, брахитерапии (БТ) и использования комбинации ДЛТ и БТ составил 0,99, 1,42 и 1,39 соответственно по сравнению с таковым у населения США в целом. При последующем наблюдении следует помнить о существовании повышенного риска возникновения РМП у больных, получивших ДЛТ, БТ или комбинацию ДЛТ и БТ. С учетом длительного латентного периода протекания РМП наибольшему риску подвергаются пациенты, получавшие ДЛТ в молодом возрасте, в связи с этим за ними должно вестись тщательное наблюдение [13].

### **2.2.4. Пищевые факторы**

Некоторые пищевые факторы предположительно связаны с развитием РМП, однако связь эта остается недоказанной. В настоящее время недостаточно доказательств о наличии причинной взаимосвязи между РМП и пищевыми факторами. Метаанализ 38 статей представил данные в поддержку гипотезы о взаимосвязи диеты и РМП, поскольку прием овощей и фруктов снижает риск развития последнего [14].

### **2.2.5. Хроническая инфекция мочевыводящих путей**

ИРМП, особенно инвазивный плоскоклеточный рак, напрямую связан с наличием хронической инфекции мочевыводящих путей.

### **2.2.6. Шистосомоз мочевого пузыря**

Ранее полагали, что шистосомоз (бильгарциоз) мочевого пузыря является причиной возникновения РМП и увеличивает риск его развития в 5 раз. Шистосомоз – вторая по распространенности паразитарная инфекция после малярии, ею заражены около 600 млн человек в странах Африки, Азии, Южной Америки и Карибского бассейна [15].

Несмотря на то что наличие связи между плоскоклеточным РМП и шистосомозом является уже доказанным, в эндемических регионах, например в Египте, наблюдается изменение ситуации в отношении РМП. Данные Национального онкологического института в Каире, крупнейшей онкологической больницы Египта, свидетельствуют о том, что вероятность развития переходного-клеточного рака была в 6 раз выше у больных, которым диагноз РМП был поставлен в 2005 г., по сравнению с теми, у кого РМП был диагностирован в 1980 г. [16].

Снижение заболеваемости РМП связывают с уменьшением частоты обнаружения яиц бильгарции в моче, что может объясняться эффективностью лечения бильгарциоза в сельской местности [17].

### **2.2.7. Химиотерапия**

Аналогичным образом циклофосфамид – алкилирующий агент, применяющийся при лечении лимфопролиферативных и других неонкологических заболеваний, коррелирует с последующим развитием ИРМП с латентным периодом 6–13 лет. Акролеин является метаболитом циклофосфамида и может способствовать повышению заболеваемости РМП. Эта взаимосвязь проявляется независимо от возникновения геморрагического цистита, связанного с данной терапией [18, 19].

### **2.2.8. Синхронные и метасинхронные опухоли верхних мочевыводящих путей**

В некоторых случаях отмечается взаимосвязь между раком верхних мочевыводящих путей – ВМП (РВМП) и РМП. По результатам исследований, частота развития РВМП после установления диагноза ПРМП составляет 1,75–26 %. Несмотря на то что синхронный РВМП и ПРМП развиваются нечасто, в 46 % случаев имеет место ИРМП.

Как показал ретроспективный обзор 1 529 случаев с первичной неинвазивной карциномой мочевого пузыря, выявленной во время осуществления экскреторной урографии ВМП, у больных с опухолью в мочепузырном треугольнике риск развития синхронной опухоли в ВМП был почти в 6 раз выше [20]. Обследование только ВМП у пациентов с опухолью в мочепузырном треугольнике и у больных с множественными опухолями мочевого пузыря позволяло диагностировать РВМП с точностью до 41 и 69 % соответственно.

Кроме того, общая частота развития РМП у больных после прохождения ими лечения по поводу РВМП составила 15–50 %. Однако это не подтверждено данными проспективных рандомизированных исследований (УД 1). В качестве возможных причин развития рецидива опухоли были выдвинуты имплантационное метастазирование и возникновение мультифокальных предопухолевых изменений уротелия. У большинства пациентов РМП развивается в течение 2 лет после получения ими лечения по поводу переходного-клеточной карциномы ВМП (ПКВМП). Тем не менее риск развития РМП сохраняется на протяжении всей жизни, и возможны повторные рецидивы. Критерии, по которым можно достоверно прогнози-

ровать возникновение вторичного РМП у больных с ПКВМП, не определены. В современных публикациях в качестве клинических факторов риска отмечают наличие в анамнезе РМП до начала проведения лечения по поводу ПКВМП, а также существование множественных опухолей ВМП [21].

### 2.2.9. Пол

Ретроспективный анализ больных, подвергшихся радикальной цистэктомии, продемонстрировал, что первичный ИРМП чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин (85 % против 51 %) [2]. Предполагается, что у женщин на момент диагностирования рака возраст старше, что оказывает прямое действие на продолжительность их жизни. К тому же у женщин с гематурией постановка диагноза, вероятно, занимает больше времени, так как проводится дифференциальная диагностика с заболеваниями, более распространенными, чем РМП [22].

Помимо табакокурения и профессиональной вредности половые различия в заболеваемости РМП могут быть также связаны и с другими факторами.

В крупном проспективном когортном исследовании климактерическое состояние было ассоциировано с высоким риском развития РМП даже после корректировки на статус курения. Эти данные дают основания полагать, что различные уровни эстрогенов и андрогенов у мужчин и женщин могут частично определять половые различия в заболеваемости РМП [23–25]. Недавно в исследованиях на египетских женщинах было показано, что более молодой возраст начала менопаузы (< 45 лет) является фактором, связанным с повышенным риском развития РМП, в то время как большое число беременностей и применение пероральных контрацептивов были ассоциированы со сниженным риском возникновения РМП. Корреляция была более выраженной в группе больных уротелиальным раком [26].

### 2.2.10. Расовая принадлежность и социально-экономический статус

Количество литературы по этому вопросу ограничено, но в исследовании, основанном на 13 234 случаях, диагностированных в базе данных SEER в период с 1979 по 2003 г., было показано, что выживаемость после диагностики рака достоверно ниже у больных с низким социально-экономическим статусом, чем у пациентов с более высоким статусом. ОР смертности по всем причинам и канцер-специфической смертности среди больных негроидной расы по сравнению с лицами европеоидной расы по 8 наиболее частым типам РМП после корректировки на социально-экономический статус и лечение в сумме дает потерю статистической достоверности. Тем не менее у пациентов негроидной расы все еще сохраняется неблагоприятный прогноз по сравнению с больными европеоидной расы даже после корректировки на социально-экономический статус и лечение таких опухолей, как рак молочной железы, колоректальный рак и РМП [27].

## 2.3. Выводы

	УД
Частота заболеваемости РМП за последние 5 лет не изменилась	2а
Активное и пассивное курение табака продолжает оставаться наиболее значимым фактором риска, хотя частота случаев заболеваемости, связанной с профессиональной вредностью, снижается	
Во время наблюдения необходимо учитывать повышенный риск развития РМП у пациентов, которым проводили наружную ЛТ, БТ или их комбинацию. В связи с тем что для развития РМП требуется время, пациенты, получавшие ЛТ в молодом возрасте, имеют наибольший риск, и за ними необходимо тщательное наблюдение	3
Соотношение заболеваемости РМП среди мужчин и женщин составляет 3,8:1. У женщин диагностирование первичного инвазивного заболевания является более вероятным, чем у мужчин	
В настоящее время выбор терапии не может основываться только на молекулярных маркерах	

УД – уровень доказательности

## 2.4. Рекомендации

Рекомендация	СР
Наиболее значимой первичной профилактической мерой развития РМП является устранение активного и пассивного курения	В

СР – степень рекомендации

## 2.5. Литература

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289–93.
2. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001 Jan;165(1):47–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125361>
3. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979 Jun; 43(6):2532–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/455239>
4. 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
5. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 casecontrol studies. *Int J Cancer* 2000 Apr;86(2):289–94.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
6. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, et al. Tobacco smoke and bladder cancer – in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006 Nov;119(10):2412–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894557>
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Jan;122(1):155–64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893872>
8. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002 Nov-Dec;10(6):311–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>
9. Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 2003 Dec;14(10):907–14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750529>
10. García-Closas M, Malats N, Silverman D, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005 Aug;366(9486):649–59.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112301>
11. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000 Apr;82(7):1364–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755416>
12. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jul;174(1):107–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947588>
13. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008 Nov;180(5): 2005–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517>
14. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000 Apr;151(7):693–702.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752797>
15. [No authors listed.] Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June, 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1–241.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068>
16. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008 May;19(4):421–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18188671>
17. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007 Jun;19(2):158–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034337>
18. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sept 27;63(1):1–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7558434>
19. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr;87(7):524–30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707439>
20. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005 Sep;174(3):859–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>

21. Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>
22. Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, et al. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol* 2006 Jul;108(1):169–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816072>
23. McGrath M, Michaud dS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006 Feb;163(3):236–44.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319290>
24. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009 Jan;115(1):68–74.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984>
25. Stenzl A. Words of Wisdom. Re: Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010 April;57(4):729.
26. Wolpert BJ, Amr S, Ezzat S., et al. Estrogen exposure and bladder cancer risk in Egyptian women. *Wolpert Maturitas* 2010;67:353–7.
27. Du XL, Lin CC, Johnson NJ, et al. Effects of individual-level socioeconomic factors on racial disparities in cancer treatment and survival: Findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979–2003. *Cancer* 2011 Jan 24. doi: 10.1002/cncr.25854. [Epub ahead of print].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264829>.

## 3. КЛАССИФИКАЦИЯ

### 3.1. TNM-классификация

Для того, чтобы дифференцировать степень распространения опухоли, наиболее часто используют TNM-классификацию злокачественных новообразований (от англ. Tumour, Nodes, Metastases – первичная опухоль, ЛУ, отдаленные метастазы). Недавно было опубликовано 7-е издание, вступившее в силу в 2010 г. [1]. По сравнению с предыдущим изданием (2002) классификация РМП не претерпела существенных изменений.

**Таблица 3. TNM-классификация РМП (2009)**

<b>T – первичная опухоль</b>	
T <sub>x</sub>	первичная опухоль не может быть оценена
T <sub>0</sub>	нет признаков первичной опухоли
T <sub>a</sub>	неинвазивная папиллярная карцинома
T <sub>is</sub>	карцинома <i>in situ</i> (плоская опухоль)
T <sub>1</sub>	опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань
T <sub>2</sub>	опухоль прорастает мышечный слой:
	T <sub>2a</sub> поверхностный (внутреннюю половину)
	T <sub>2b</sub> глубокий (наружную половину)
T <sub>3</sub>	опухоль прорастает паравезикальную клетчатку:
	T <sub>3a</sub> микроскопически
	T <sub>3b</sub> макроскопически (экстравезикальная опухолевая ткань)
T <sub>4</sub>	опухоль распространяется на одну из следующих структур:
	T <sub>4a</sub> предстательную железу, матку или влагалище
	T <sub>4b</sub> стенку таза или брюшную стенку
<b>N – ЛУ</b>	
N <sub>x</sub>	регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N <sub>0</sub>	метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
N <sub>1</sub>	метастазы в единичном (подвздошном, запирательном, наружном подвздошном или пресакральном) ЛУ в малом тазе

N <sub>2</sub>	метастазы в нескольких (подвздошных, запирающих, наружных подвздошных или пресакральных) ЛУ в малом тазе
N <sub>3</sub>	метастазы в 1 общем подвздошном ЛУ или более
<b>M – отдаленные метастазы</b>	
M <sub>0</sub>	нет отдаленных метастазов
M <sub>1</sub>	отдаленные метастазы

### 3.2. Гистологическая классификация рака мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой

В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом урологической патологии (ISUP) была принята новая классификация неинвазивного РМП. Она была опубликована ВОЗ в 2004 г. (табл. 4) [2, 3]. Основным достижением явилось детальное морфологическое описание различных степеней дифференцировки с применением специфических цитологических и гистологических критериев. Для улучшения точности использования данной системы в Интернете был создан сайт, иллюстрирующий примеры различных степеней дифференцировки (<http://www.pathology.jhu.edu/bladder>).

Таблица 4. Классификация ВОЗ 1973 и 2004 гг. [2, 3]

Классификация ВОЗ	Описание уротелиальной опухоли
1973 г.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G<sub>1</sub> – высокодифференцированный уротелиальный рак</li> <li>• G<sub>2</sub> – умереннодифференцированный уротелиальный рак</li> <li>• G<sub>3</sub> – мало дифференцированный уротелиальный рак</li> </ul>
2004 г.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом</li> <li>• Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности</li> <li>• Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности</li> </ul>

#### 3.2.1. Классификация ВОЗ (2004)

Согласно классификации ВОЗ 2004 г. опухоли мочевого пузыря подразделяют на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким злокачественным потенциалом, уротелиальный рак низкой и высокой степени злокачественности.

Папиллома состоит из соединительной ткани с сосудами, покрытой нормальным уротелием. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом определяется как папиллярное образование, состоящее из соединительной ткани с сосудами и покрытое чрезмерным слоем уротелия. Несмотря на то что папиллярные уротелиальные опухоли с низким злокачественным потенциалом характеризуются незначительным риском прогрессирования, они не являются доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию. Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности включает все опухоли, ранее относившиеся к степени G<sub>1</sub> (по классификации ВОЗ, 1973), и некоторые новообразования, ранее относившиеся к степени G<sub>2</sub> (если при большом увеличении видны структурные и цитологические изменения).

Рекомендуется использовать классификацию ВОЗ (2004), так как она позволяет унифицировать диагноз при опухолях и более точно их классифицирует в соответствии с потенциалом риска. Тем не менее до того времени, как достоверность классификации ВОЗ (2004) будет неоднократно подтверждена в клинических исследованиях, гистологическую градацию опухоли следует определять с использованием классификации ВОЗ как 1973, так и 2004 гг. [4].

Большинство клинических исследований по TaT1 опухолям, опубликованных до настоящего времени, было выполнено с применением классификации ВОЗ (1973), поэтому рекомендации 2010 г. издания также основаны на данной классификации.

### 3.3. Морфологическое исследование

#### 3.3.1. Обращение уролога с материалом

Материал, полученный при осуществлении трансуретральной резекции (ТУР) поверхностных и глубоких зон опухоли, должен быть направлен морфологу в отдельных контейнерах. В случае выполнения множественной биопсии из различных участков пузыря каждый образец должен также направляться отдельно.

При радикальной цистэктомии фиксации препарата мочевого пузыря следует выполнять как можно скорее. Морфолог должен вскрывать препарат от мочеиспускательного канала к верхушке мочевого пузыря и фиксировать материал в формалине. В некоторых случаях эта процедура может быть выполнена урологом. В случае если препарат получен после осуществления цистэктомии у женщины, следует измерить длину уретрального сегмента в удаленном едином блоком препарате (желательно, чтобы измерение проводил хирург-уролог) [5].

### 3.3.2. **Обращение морфолога с материалом**

При обращении с материалом следует руководствоваться общими правилами, опубликованными совместной группой морфологов и урологов [5].

Необходимо быть очень внимательным, поскольку иногда трудно подтвердить наличие неопластических очагов при общем осмотре материала, полученного при выполнении цистэктомии, после проведения ТУР или ХТ. В связи с этим следует включать в исследование втянутые или изъязвленные участки.

Обязательным считается изучение мочеиспускательного канала, мочеточников, предстательной железы и радиального края резекции [7].

При выполнении цистэктомии с сохранением мочеиспускательного канала следует описать уровень его резекции, состояние предстательной железы (особенно ее верхушки), включение в препарат внутренней шейки мочевого пузыря и объем прилежащего мочеиспускательного канала (у женщин).

### 3.3.3. **Морфология рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой**

При данном распространении, как правило, не встречаются папиллярные уротелиальные опухоли с низким злокачественным потенциалом или высокодифференцированные (низкой степени злокачественности) карциномы. Во всех случаях определяется уротелиальный рак высокой степени злокачественности (G<sub>2</sub> или G<sub>3</sub> по классификации ВОЗ, 1973). В связи с этим дальнейшая дифференциация ИРМП не несет никакой прогностической информации [8].

Тем не менее некоторые морфологические подтипы могут определять прогноз заболевания и оказывать влияние на выбор тактики лечения. К ним относят:

- мелкоклеточный рак;
- переходно-клеточный рак с плоскоклеточной или частичной железистой дифференцировкой;
- веретенклеточный рак;
- переходно-клеточный рак с трофобластической дифференцировкой;
- микропапиллярный переходно-клеточный рак;
- аденокистозную карциному.

При осуществлении стадирования следует руководствоваться TNM-классификацией от 2002 и 2009 гг. (6-е и 7-е издания). Характер мышечной инвазии может нести некоторую прогностическую информацию. В большинстве случаев наблюдается узловой или лентовидный рост, но около 44 % наблюдений представлено инфильтративной формой. По данным ряда исследователей [8], медиана продолжительности жизни больных с инфильтративной формой роста опухоли ниже, чем у пациентов с другим характером роста ( $p = 0,06$ ). Независимым прогностическим влиянием обладают инвазия в кровеносные сосуды и инфильтрация ЛУ [9].

Считается, что стадия pN тесно связана с числом ЛУ, изученных морфологом. В связи с этим ряд авторов полагают, что, для того чтобы надлежащим образом определить стадию N<sub>0</sub>, необходимо изучить > 9 ЛУ [10].

Также проводятся исследования новых прогностических маркеров [11].

В настоящее время в связи с недостаточным числом данных в клинической практике не рекомендуется использовать прогностический маркер p53 при заболеваниях, сопровождающихся высоким риском развития инвазии в мышечный слой, поскольку этот маркер не предоставляет достаточно информации для выбора терапии у конкретного больного.

### 3.3.4. **Рекомендации**

Необходимо проведение оценки следующих параметров:

- глубина инвазии (стадии pT<sub>2</sub> против pT<sub>3a</sub>, pT<sub>3b</sub> или pT<sub>4</sub>);
- края резекции с особым вниманием к радиальным краям;
- гистологический подтип, если он имеет клиническое значение;
- описание большого числа (> 9) ЛУ.

К параметрам, оценка которых является необязательной, относят инвазию кровеносных сосудов стенки мочевого пузыря и форму инвазивного роста.

## 3.4. **Литература**

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262–5.  
<http://www.nicc.org/tnm/>
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998 Dec;22(12):1435–48.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170>

3. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29–34.
4. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur Urol 2004 Aug;46(2):170–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245809>
5. Stenzl A. Current concepts for urinary diversion in women. Eur Urol (EAU Update Series 1);2003:91–9.
6. Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, et al. European Society of Uro pathology; Uro pathology Working Group. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro pathology and the Uro pathology Working Group. Vichows Arch 2004 Aug;445(2):103–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185074>
7. Herr HW. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. Cancer 2002;95(3):668–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761>
8. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. Am J Surg Pathol 2000 Jul;24(7):980–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820>
9. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol 2003 Mar;169:955–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576821>
10. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. Curr Opin Urol 2008 Jan;18(1):1–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090481>
11. Tiguert R, Lessard A, So A, et al. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer. World J Urol 2002 Aug;20:190–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196903>

## 4. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

### 4.1. Первичная диагностика

#### 4.1.1. Симптомы

Наиболее часто встречающимся симптомом является безболезненная гематурия. Кроме того, некоторые пациенты предъявляют жалобы на императивные позывы к мочеиспусканию, дизурические расстройства, учащенное мочеиспускание и боли в области малого таза. Болевой синдром, а также все симптомы, связанные с обструкцией мочевыводящих путей, встречаются при более распространенных опухолях.

#### 4.1.2. Физикальное обследование

В физикальное обследование следует включать ректальное и вагинальное бимануальное исследование. Пальпируемые опухолевые массы в малом тазе обычно обнаруживают у больных с местнораспространенными опухолями. Кроме того, бимануальное исследование следует выполнять до и после осуществления ТУР, для того чтобы определить, присутствует ли пальпируемое образование и фиксирована ли опухоль к стенке малого таза [1, 2].

#### 4.1.3. Методы визуализации

Опухоль мочевого пузыря выявляется такими диагностическими методами, как ультразвуковое исследование (УЗИ), экскреторная урография, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография, а также цистоскопическое и гистологическое обследования.

#### 4.1.4. Цитологическое исследование мочи и мочевые маркеры

Исследование образцов мочи или промывных вод из мочевого пузыря на наличие слущенных опухолевых клеток имеет высокую чувствительность при низкодифференцированных (высокой степени злокачественности) опухолях (УД 3). Таким образом, применение этого метода является обоснованным в том случае, когда у пациента имеется низкодифференцированная злокачественная опухоль или карцинома *in situ* (CIS).

Положительный результат цитологического исследования мочи может свидетельствовать о существовании переходно-клеточных опухолей в любом месте мочевыводящих путей – от чашечки и мочеточника до мочевого пузыря и проксимального отдела мочеточника. Интерпретация цитологического исследования зависит от морфолога [7].

Качественной оценке могут препятствовать недостаточное число клеток, инфекция мочевыводящих путей, конкременты или внутрипузырные инстиляции. Однако в опытных руках чувствительность

метода может превысить 90 % [9] (УД 2b). Цитологическое исследование следует выполнять на свежем образце мочи при адекватной фиксации. Утренняя моча не подходит, так как в ней часто выявляется цитотиз. Специфический маркер в моче для диагностики ИРМП пока не найден.

Тем не менее положительное прогностическое значение маркеров может быть выше, поскольку большинство инвазивных опухолей имеет низкую степень дифференцировки (высокую степень злокачественности).

#### **4.1.5. Цистоскопия**

Диагностика РМП в первую очередь зависит от цистоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования удаленной ткани. В основном цистоскопия первоначально выполняется в клинике с использованием гибкого инструментария. В случае если опухоль мочевого пузыря была четко видна при ранее выполненных методах визуализации, таких как КТ, МРТ или УЗИ, диагностическую цистоскопию можно не осуществлять у больных, которым назначено выполнение ТУР с целью морфологической верификации.

Необходимо сделать подробное описание результатов исследования. При этом следует указать место расположения, размер, число и внешний вид (папиллярная или солидная) опухолей, а также отметить наличие изменений слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схемы мочевого пузыря.

#### **4.1.6. Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря**

Цель выполнения ТУР – постановка правильного диагноза морфологом, что подразумевает включение участка мышцы мочевого пузыря при осуществлении резекционной биопсии для получения достаточного количества материала.

План резекции зависит от размера очага. Небольшие (< 1 см) опухоли могут быть удалены единым блоком, когда удаленный участок включает всю опухоль и часть подлежащей стенки мочевого пузыря. Крупные опухоли следует удалять фрагментами, которые включают экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с мышцей, опорожняющей его, и границей удаляемой зоны. Необходимо направлять морфологу в отдельных контейнерах по крайней мере глубокую часть удаляемой зоны для предоставления ему возможности поставить правильный диагноз. В целях предотвращения разрушения ткани следует избегать прижигания в процессе выполнения резекции.

#### **4.1.7. Множественная биопсия различных участков мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала**

Часто опухоли мочевого пузыря имеют мультифокальный рост. Кроме того, опухоли могут сопровождаться развитием CIS или дисплазии. Эти очаги обычно представлены в виде бархатистых образований, красноватых зон, которые не отличимы от воспаления или могут быть совсем не видны.

Биопсии неизменной слизистой оболочки (так называемые произвольные) или биопсии определенных участков слизистой оболочки у больных с опухолью мочевого пузыря следует выполнять только в зонах, окрашенных флюоресцентным красителем при проведении фотодинамического исследования (ФДИ). Флюоресцентную цистоскопию проводят с использованием фиолетового света после внутрипузырного введения фотосенсибилизатора (5-аминолевулиновая кислота – 5-АЛК или гексаминолевулинат – HAL). Установлено, что флюоресцент-опосредованная биопсия и резекция более чувствительны к выявлению злокачественных опухолей, чем стандартные процедуры [6–8] (УД 2a). Тем не менее воспаление, недавно выполненная ТУР или внутрипузырная инстилляция могут давать ложноположительные результаты. Материал, полученный посредством осуществления произвольной или направленной биопсии, следует отправлять на морфологическое исследование в разных контейнерах.

Сообщалось о вовлечении простатической части мочеиспускательного канала или протоков у мужчин с опухолями мочевого пузыря. Несмотря на то что точный риск пока не известен, считается, что он более высокий, если опухоль локализуется в зоне треугольника или шейки мочевого пузыря, при наличии CIS и при множественных опухолях [9, 10] (УД 3). Определить поражение простатического отдела мочеиспускательного канала можно и во время выполнения первичной ТУР опухоли, и при исследовании замороженных срезов во время цистпростатэктомии. Несмотря на то что 2-й метод имеет более высокую отрицательную прогностическую ценность и более точен, ни один из них не обладает 100 % чувствительностью [11, 13].

#### **4.1.8. Повторная резекция**

Отмечается значительный риск наличия остаточной опухоли после выполнения первоначальной ТУР [15] (УД 1). Остаточная опухоль определялась у 33–53 % больных [15–21]. Более того, стадия опухоли может быть недооценена при выполнении первоначальной резекции. Вероятность того, что опухоль, первоначально расцененная как поверхностная, является инвазивной, составляет 10 % [16, 17].

Правильное стадирование считается чрезвычайно важным, поскольку оно напрямую будет определять выбор лечебной тактики. Повторную ТУР следует выполнять обязательно, если первичная

резекция была неполной, например: при наличии множественных и/или больших опухолей или когда морфолог сообщил, что материал не содержал мышечной ткани. Кроме того, проведение повторной ТУР необходимо в случае выявления при осуществлении первоначальной ТУР низкодифференцированной опухоли (высокой степени злокачественности) без инвазии в мышечную оболочку или опухоли стадии T<sub>1</sub>. В настоящее время пока еще не достигнут консенсус по стратегии и времени выполнения повторной ТУР. Большинство авторов рекомендуют осуществлять резекцию через 2–6 нед после выполнения первоначальной ТУР. В процедуру следует включить резекцию места локализации первичной опухоли.

#### 4.1.9. *Сопутствующий рак предстательной железы*

Необходимо всегда исключать наличие распространенного РПЖ, так как у 25–46 % больных, подвергнутых цистэктомии по поводу РМП [22, 23], при заключительном морфологическом исследовании выявляется РПЖ. Только полное удаление предстательной железы при выполнении цистэктомии позволяет исключить любой вариант возникновения РПЖ.

#### 4.1.10. *Рекомендации*

Рекомендации	СР
Цистоскопия с описанием опухоли (локализация, размер, число и вид) и изменений слизистой оболочки. Рекомендуется применение схемы мочевого пузыря	С
ТУР небольшой (< 1 см) опухоли 1 блоком, включая часть подлежащей стенки мочевого пузыря	В
ТУР крупной опухоли фрагментами, включая мышечную ткань	В
Биопсия аномально выглядящей слизистой оболочки. Биопсия неизмененного уротелия при получении положительного цитологического заключения или выявлении экзофитной опухоли с непапиллярной формой роста, а также при наличии зон флюоресценции при выполнении ФДИ	С
Биопсия простатической части мочеиспускательного канала – выполняется при обнаружении опухоли шейки мочевого пузыря, при подозрении на наличие или выявлении CIS мочевого пузыря или в случае существования видимой патологии простатического отдела мочеиспускательного канала	С
Необходимо тщательное изучение с морфологической оценкой состояния краев резекции в области шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала до или во время выполнения цистоскопии у женщин, которым планируется проведение последующей операции по созданию ортотопического мочевого пузыря	С
Повторная ТУР выполняется в течение 2–6 нед после осуществления первичной резекции, при неполной резекции, наличии низкодифференцированной опухоли (высокой степени злокачественности) или при опухоли стадии T <sub>1</sub>	В
В гистологическом заключении следует указать степень дифференцировки, глубину инвазии опухоли и наличие/отсутствие в материале мышечной ткани и собственной пластинки слизистой оболочки	С

СР – степень рекомендации

#### 4.2. **Визуализация с целью стадирования верифицированного рака мочевого пузыря**

Визуализирующие исследования выполняют только в том случае, если они имеют клиническое значение. Выбор терапевтического подхода и прогноз течения ИРМП определяются стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [24].

В клинической практике стадирование опухоли должно выполняться тщательно, что необходимо для выбора правильной лечебной тактики. Использование КТ и МРТ широко замещает другие методы визуализации, применяемые для стадирования ИРМП.

Основными целями визуализирующих исследований, проводящихся для определения стадии ИРМП, являются следующие:

- оценка распространенности местной опухолевой инвазии;
- определение вовлечения в опухолевый процесс ЛУ;
- определение распространения опухоли на верхние мочевые пути (ВМП) и наличие отдаленных метастазов (печень, легкие, кости, брюшная полость, плевра, почки, надпочечники и др.).

##### 4.2.1. **Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря**

Для оценки местного распространения опухоли может быть использована как КТ, так и МРТ [26], но эти методы не позволяют выявить микроскопическую инвазию в околопузырную клетчатку (T<sub>3a</sub>) [26]. В связи с этим целью проведения КТ и МРТ служит диагностирование заболевания на стадии T<sub>3b</sub> и выше.

**4.2.1.1. Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря с помощью магнитно-резонансной томографии**  
МРТ имеет преимущество при контрастировании мягких тканей по сравнению с КТ, но обладает более низкой пространственной разрешающей способностью. В исследованиях, выполненных до внедрения КТ-сканирования, МРТ обеспечивала более точные результаты по оценке местного распространения опухоли. Точность МРТ в стадировании первичной опухоли варьирует от 73 до 96 % (в среднем 85 %). Данные показатели были на 10–33 % (в среднем на 19 %) выше, чем таковые при КТ [27].

Динамическая МРТ с контрастным усилением позволяет выделить опухоль из окружающих тканей, так как контрастирование опухоли наступает раньше, чем контрастирование нормальной стенки мочевого пузыря, в связи с развитием в опухоли патологических сосудов [28, 29]. Быстрая динамическая МРТ при осуществлении 1 среза в секунду помогает отличить опухоль от реакции тканей после выполнения биопсии [28].

В 2006 г. была установлена связь между контрастными веществами (КВ) на основе гадолиния (Gd) и нефрогенным системным фиброзом (НСФ), который может перейти в тяжелую или фатальную форму. Доказано, что больные с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 60 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) находятся в группе риска развития НСФ, поэтому у таких пациентов не следует применять неионные мономерные КВ Gd (гадодиамид, гадопентетата димеглумин и гадоверсетамид). Некоторые медицинские центры предлагают в таких случаях использовать стабильные макроциклические КВ (гадобутрол, гадотерата меглумин и гадотеридол), тогда как другие советуют применять йодированные контрастные препараты или проводить контрастную КТ [30] (УД 4).

**4.2.1.2. Стадирование первичной опухоли инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии**

К преимуществам выполнения КТ относят получение снимков за более короткий промежуток времени, более широкое покрытие за 1 задержку дыхания и более низкую чувствительность к анатомическим особенностям пациента.

Невозможно использовать КТ для дифференцировки опухолей стадий T<sub>a</sub>–T<sub>3a</sub>, но она очень полезна для выявления инвазии в околопузырную клетчатку (стадия T<sub>3b</sub>) и прилегающие органы. Точность определения экстравезикального распространения первичной опухоли с помощью КТ варьирует от 55 до 92 % [31] и увеличивается по мере распространения заболевания [32].

В исследовании, выполненном J.K. Kim et al., по определению точности мультиспиральной КТ (МСКТ) в выявлении и стадировании РМП показано, что КТ по сравнению с МРТ обладает более низкой чувствительностью (89 %) и более высокой специфичностью (95 %) в отношении диагностирования околопузырной инвазии, хотя в выявлении рака и определении околопузырной инвазии показатели были схожими [33]. Эти результаты объясняются тем, что МРТ позволяет лучше визуализировать наличие инвазии в околопузырную клетчатку, но даже небольшое воспаление вокруг опухоли мочевого пузыря может привести к гипердиагностике инвазии в околопузырную клетчатку с помощью МРТ.

**4.2.2. Визуализация вовлечения лимфатических узлов**

Оценка вовлечения регионарных ЛУ, основанная только на определении их размера, ограничивается неспособностью как КТ, так и МРТ определять метастазы в неувеличенных или незначительно увеличенных ЛУ. Чувствительность обоих методов в определении метастатического поражения ЛУ низкая и варьирует от 48 до 87 %. Специфичность также низка, поскольку увеличение ЛУ может быть связано не только с онкологической патологией. Таким образом, результаты КТ и МРТ в выявлении метастатического поражения ЛУ при всем многообразии первичных опухолей малого таза схожи [34–38].

По данным КТ или МРТ, увеличенными будут считаться ЛУ малого таза размером > 8 мм и ЛУ брюшной полости диаметром > 10 мм в наибольшем измерении [39, 40]. В настоящее время не получено доказательств целесообразности использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и КТ в клинической практике для определения степени поражения ЛУ у больных РМП, хотя этот метод был испытан с различным успехом в небольших проспективных исследованиях [41, 42].

**4.2.3. Внепузырное распространение переходно-клеточного рака**

МСКТ-урография является предпочтительным методом для диагностирования и стадирования переходно-клеточного рака верхних отделов мочевыводящих путей и мочевого пузыря [43, 44]. Она характеризуется более высокой диагностической точностью при выявлении уротелиального рака, чем внутривенная урография – ВВУ (УД 2b), но ее недостаток – воздействие более высокой дозы облучения [45–48].

**4.2.4. Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов)**

До назначения любого вида радикального лечения необходимо оценить наличие отдаленных метастазов. КТ и МРТ – предпочтительные диагностические методы, применяемые для выявления метастазов в лег-

кие и печень. При ИРМП наличие метастазов в кости и головной мозг встречается редко. В связи с этим, как правило, не рекомендуется выполнять сканирование костей скелета и исследование головного мозга. Исключение составляют пациенты, имеющие специфические симптомы поражения костей и головного мозга [49, 50]. МРТ – более чувствительный метод выявления метастазов в кости, чем остеосцинтиграфия [51, 52] (УД 2b).

#### 4.2.5. Выводы

Выводы	УД
Средства визуализации для стадирования используют только в том случае, если это может изменить лечебную тактику	2b–3
При принятии решения о необходимости проведения пациенту радикального лечения предпочтительным методом визуализации является МРТ. КТ может быть эквивалентна МРТ в стадировании распространения первичной опухоли вследствие более высокой ее специфичности	
При подозрении на наличие местно-распространенной или метастатической болезни, при которой проведение радикального лечения исключено, рекомендуется выполнение КТ	

УД – уровень доказательности

#### 4.2.6. Рекомендации

Рекомендации	СР
Для пациентов, подлежащих проведению радикального лечения, с целью наилучшего стадирования местного распространения опухоли рекомендуется выполнение быстрой динамической МРТ или КТ с контрастным усилением	В
Для больных с подтвержденным диагнозом ИРМП оптимальным методом стадирования следует считать КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, включая КТ-урографию, которую выполняют для полноценного обследования верхних отделов мочевыводящего тракта. В случае если КТ недоступна, возможной альтернативой ей служит выполнение экскреторной урографии и рентгенологического исследования органов грудной клетки	В

СР – степень рекомендации

#### 4.3. Литература

- Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993277>
- Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, 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 May;81(5):686–91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634042>
- Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al.; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002 Mar;41(3):284–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005 Dec;66 (6 Suppl 1):35–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
- Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast Th. Urine Markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):736–48.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma *in situ* with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan;171(1):135–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>
- Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinat fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study. *J Urol* 2003 Jul;170(1):226–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796694>

8. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Feb;69(2):260–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320660>
9. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
10. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
11. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol* 2008 Jul;180(1):164–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485384>
12. Walsh DL, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol* 2009 Jul-Aug;27(4):352–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439852>
13. Leuret T, Herve JM, Barre P, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatectomy. *Eur Urol* 1998;33(2):170–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519359>
14. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. 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 May;41(5):523–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
15. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003 Mar;43(3):241–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
16. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004 May;45(5):539–46.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>
17. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
18. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 Feb;59(2):220–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
19. Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
20. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, 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 May;175(5):1641–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
21. Jahnsen S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
22. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):648–57.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600614>
23. Gakis G, Schilling D, Bedke J, et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):468–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
24. Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and Staging. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1072–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>
25. Husband JE, Olliff JF, Williams MP, et al. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989 Nov;173(2):435–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2798874>
26. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1693–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799162>

27. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996;6(2):129–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968>
28. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996 Oct;201(1):185–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816542>
29. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004 Aug;12(3):545–55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271370>
30. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am* 2009 Sep;47(5):827–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597>
31. Kundra V, Silverman PM. 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. *Am J Roentgenol* 2003 Apr 180(4):1045–54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453>
32. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994 Oct;193(1):239–45.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898>
33. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004 Jun;231(3):725–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118111>
34. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Dec;167(6):1503–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
35. Yang WT, Lam WW, Yu MY, et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *Am J Roentgenol* 2000 Sep;175(3):759–66.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954463>
36. Kim SH, Kim SC, Choi BI, et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994 Mar;190(3):807–11.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115631>
37. Kim SH, Choi BI, Lee HP, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990 Apr;175(1):45–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315503>
38. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameije FE, et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994 Feb;190(2):315–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375>
39. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722–36.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944>
40. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991 Aug;180(2):319–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2068292>
41. Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 May 18. [Epub ahead of print].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477579>
42. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26):4314–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652070>
43. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1363–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
44. Van der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4–17.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>

45. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing upper urinary tract tumour. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1363–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
46. Albani JM, Ciaschini MW, Strem SB et al. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol* 2007 Feb;177(2):644–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222650>
47. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, et al. Multiphasic multidetector CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006 Jun;16(6):1244–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404565>
48. Gray Sears C, Ward JF, Sears ST, et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2457–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441939>
49. Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cyctectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996 Jan;77(1):36–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>
50. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988 Mar–Apr;29(2):251–2.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>
51. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004 Oct;233(1):139–48.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952>
52. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005 Jul;55(1):33–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950099>

## 5. РЕЦИДИВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

### 5.1. Рак мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой высокого риска

Развитие рецидива и прогрессирование заболевания при неинвазивном РМП в значительной мере связаны со степенью дифференцировки опухоли и ее инвазии ее в собственную пластинку слизистой оболочки. Опухоли стадии  $T_a$  прогрессируют до стадии  $T_2$  в 6–25 %, а опухоли стадии  $T_1$  – в 27–48 % случаев при любой степени дифференцировки. Ключевыми факторами, влияющими на результаты настоящих длительных исследований эффективности применения ТУР с/без внутрипузырной терапии, являются различия в способности определения степени дифференцировки и стадии, а также полнота выполненной ТУР.

Недооценка стадии опухолей  $T_a$ – $T_1$ , в 35–62 % случаев отмеченная в большой серии выполненных цистэктомий, объясняется наличием рецидивных опухолей после проведения преимущественно неизвестной прецистэтомической терапии и отсутствием повторных ТУР [1–3] (УД 3). ТУР позволяет диагностировать от 24 до 49 % опухолей стадии  $T_2$ , которые первоначально были определены как неинвазивные [4, 5] (УД 3). Тем не менее, вопреки изложенному, последние метаанализы показали, что внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ в виде продолжительного лечения предупреждает развитие рецидива [6, 7], но не прогрессирование болезни [7]. При этом не отмечено значимого преимущества в общей и скорректированной выживаемости по сравнению с таковыми у пациентов, получавших только внутрипузырную терапию [7, 8] (УД 1).

Низкий уровень прогрессирования болезни главным образом наблюдается у больных с небольшими (< 3 см) опухолями и без сопутствующей CIS. В 20 % случаев зафиксировано прогрессирование болезни в течение 5 лет, и приблизительно у 90 % пациентов мочевого пузыря интактен в течение 10 лет наблюдения [11] (УД 2). Однако, по опубликованным недавно результатам проспективного многоцентрового исследования, уровень прогрессирования был значительно ниже, чем отмечалось ранее, даже с учетом наличия сопутствующей CIS. Эти результаты, вероятно, объясняются сочетанием 2 факторов: выполнением повторной резекции до включения в исследование и проведением поддерживающего лечения в рамках исследования [12] (УД 1b).

Выбор цистэктомии в качестве метода первичного лечения основывается на мультифокальности роста опухоли, размерах опухолевого узла, наличии CIS и переходно-клеточных опухолей простатической части мочеиспускательного канала [13] (СР С). Несмотря на то что число больных с первич-

ными опухолями стадии  $T_a-T_1$  и показания к выполнению цистэктомии при таких опухолях не были определены в крупных исследованиях, 10-летняя безрецидивная выживаемость достигает приблизительно 80 % и, таким образом, не отличается от выживаемости больных, подвергшихся ТУР и длительной БЦЖ-терапии [1, 3, 14, 15] (УД 3). При развитии рецидива опухоли стадии  $T_a-T_1$ , часто связанного с наличием CIS, недооценка клинической стадии при выполнении цистэктомии выявляется в 34 % случаев, однако различия в показателях 10-летней выживаемости между пациентами с опухолями стадий  $pT_1$  и  $pT_2$  незначительны [16] (УД 3). Это противоречит более ранним 22 сообщениям о значительно худших результатах лечения больных, подвергшихся ТУР [17] (УД 3).

Несомненно, наилучшие результаты лечения ИРМП наблюдаются при выполнении радикальной цистэктомии. Тем не менее результаты лечения по критериям наличия метастазов в ЛУ и безрецидивной выживаемости могут быть хуже, чем у больных с такими же размерами первичной опухоли, но подвергнутых радикальной цистэктомии на 1-м этапе [18] (УД 3).

Существует неопределенность в отношении лечения пациентов, у которых развился рецидив, несмотря на проведение им БЦЖ-терапии, по причине применения различных схем БЦЖ-терапии и отсутствия единого понятия ее неэффективности. Установлено, что возникновение рецидива (наличие остаточной опухоли) опухоли через 9 мес, несмотря на терапию вакциной БЦЖ, сопряжен с 30 % риском развития инвазивных опухолей и смерти от метастатической болезни [19] (УД 3). E. Solsona et al. показали, что у 80 % больных, у которых через 3 мес не было отмечено улучшения состояния, заболевание прогрессировало до инвазивной стадии [20] (УД 3). Кроме того, поскольку переходно-клеточные опухоли связаны с существенно более низкой безрецидивной выживаемостью, основным фактором, определяющим результаты консервативной терапии, является достаточный забор ткани из простатической части мочеиспускательного канала [21] (УД 3). При проведении тщательного отбора больных и наблюдения стойких полных ремиссий можно достичь также у пациентов с диагнозом переходно-клеточный ПРМП с вовлечением простатической части мочеиспускательного канала [22].

С учетом этих данных можно сделать вывод, что цистэктомию следует выполнять у соответствующих больных по крайней мере через 9 мес, потому что проведение дополнительной БЦЖ-терапии приводит к достижению объективного ответа только у 27–51 % пациентов при неизвестной продолжительности ремиссии [23, 24] (СР С). Эффект от проведения ХТ 2-й линии низкий, в связи с чем назначение ее не рекомендовано [25, 26] (УД 3). Пациенты с рецидивом ПРМП, возникшим в течение 2 лет после проведения им первичного комбинированного лечения (ТУР и БЦЖ-терапия), имеют лучший прогноз, чем больные с уже развившимся инвазивным раком, что свидетельствует в пользу проведения цистэктомии при 1-м рецидиве даже в случае наличия поверхностной опухоли (УД 3; СР С) [18].

## 5.2. Пак *in situ*

Первичная CIS, ограниченная мочевым пузырем, эффективно лечится внутрипузырной БЦЖ-терапией, после которой полный ответ наблюдается в 83–93 % случаев [24, 25] (УД 2). При наличии сопутствующей CIS с опухолями стадии  $T_a-T_1$  проводится соответствующее лечение.

Приблизительно у 50 % больных возникает рецидив болезни в сочетании с развитием мышечной инвазии или экстравезикальной опухоли [27, 29] (УД 2). Через 5–7 лет с момента достижения 1-го полного ответа смертность от РМП составляет 11–21 % [30] (УД 2).

У пациентов, не ответивших на лечение или имевших неполный ответ, зафиксирован высокий риск прогрессирования опухоли – от 33 до 67 % [20, 31] (УД 2). Больным с неполным ответом на 9-м месяце наблюдения, рецидивом опухоли в мочевом пузыре или экстравезикальным рецидивом показано выполнение цистэктомии (СР В).

## 5.3. Рекомендации

Рекомендации	СР
Больным с низкодифференцированной опухолью стадии $T_a-T_1$ рекомендуется проведение полной ТУР и внутрипузырной терапии (см. рекомендации ЕАУ по лечению ПРМП [32])	В
При всех опухолях стадии $T_1$ , характеризующихся высоким риском прогрессирования (низкая степень дифференцировки – высокая степень злокачественности, мультифокальный рост, CIS и размер опухоли, как обозначено в руководстве ЕАУ по лечению ПРМП), показано раннее выполнение радикальной цистэктомии	В
Всем пациентам с опухолью стадии $T_1$ , у которых проведение внутрипузырной терапии оказалось неэффективным, необходимо выполнение цистэктомии	В

СР – степень рекомендации

#### 5.4. Литература

1. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
2. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
3. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb;19(3):666–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
4. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165(3):808–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
5. Herr WH. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999 Jul;162(1):74–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379743>
6. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for T<sub>a</sub> and T<sub>1</sub> bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003231.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917955>
7. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30 911 comparing intravesical instillations of epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage T<sub>a</sub> T<sub>1</sub> urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2009 Dec 18. [Epub ahead of print].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. 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 Nov;168(5):1964–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
9. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4): 682–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
10. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247–56.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
11. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, et al. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 2004 Jun;45(6):730–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149744>
12. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>
13. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41(2):105–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074395>
14. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience. *Urology* 2002 Feb;59(2):227–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391>
15. Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Urology* 2007 Jan;69(1):78–82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621>
16. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995 Sep;76(5):833–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625187>
17. Stöckle M, Alken P, Engelmann U, et al. Radical cystectomy – often too late? *Eur Urol* 1987;13(6):361–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3428318>

18. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001 Oct;166(4):1296–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>
19. Merz VW, Marth D, Kraft R, et al. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. Br J Urol 1995 Feb;75(2):180–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850322>
20. Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU Int 2004 Dec;94(9):1258–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610101>
21. Huguet J, Crego M, Sabaté S, 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 Jul;48(1):53–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252>
22. Taylor JH, Davis J, Schellhammer P. Long-term follow-up of intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial transitional-cell carcinoma of the bladder involving the prostatic urethra. Clin Genitourin Cancer 2007 Sep;5(6):386–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956711>
23. Brake M, Loertzer H, Horsch R, et al. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. J Urol 2000 Jun;163(6):1697–701.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799163>
24. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: Long-term results. J Urol 1995 Dec;154(6):2054–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500457>
25. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol 1999 Apr;161(4):1124–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081852>
26. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol 2000 Mar;163(3):761–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>
27. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol 2001 Aug;40(2):144–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>
28. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the bladder: long-term results. J Urol 2000 Jan;163(1):68–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316>
29. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000 Apr;163(4):1124–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>
30. De Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma *in situ* of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). J Urol 2005 Feb;173(2):405–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643181>
31. Hudson MA, Herr WH. Carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1995 Mar;153(3 Pt 1):56472.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861485>
32. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on T1T1 (Nonmuscle invasive Bladder Cancer). In: EAU Guidelines. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, Sweden, 2009. ISBN-978-90-79754-09-0.  
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>

## 6. НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Стандартом лечения ИРМП является выполнение радикальной цистэктомии. Однако данный «золотой стандарт» обеспечивает 5-летнюю выживаемость только у 50 % больных [1–5]. В связи с этим,

начиная с 1980-х годов, для улучшения подобных неудовлетворительных результатов используют периоперационную ХТ.

Неoadьювантная ХТ, т.е. ХТ, которую проводят пациентам с операбельным переходноклеточным РМП до выполнения запланированного хирургического лечения, имеет ряд преимуществ.

*Преимущества неoadьювантной ХТ:*

- ее назначение на ранних этапах, когда, как предполагается, вероятность распространения микрометастазов низкая;
- потенциальное отражение чувствительности к химиопрепаратам *in vivo*;
- считается, что переносимость ХТ до выполнения цистэктомии лучше, чем после ее осуществления;
- гипотетически пациенты с микрометастазами могут давать ответ на неoadьювантную терапию, после которой определяются благоприятные патологические характеристики, преимущественно в виде отсутствия поражения ЛУ и отрицательного края резекции.

*Недостатки неoadьювантной ХТ:*

- при стадировании, которое осуществляют с помощью методов КТ и МРТ, могут иметь место гипер- и гиподиагностика, при этом только у 70 % пациентов выставляется правильная стадия [6, 7]. Вследствие этого возможно назначение избыточного лечения;
- выполнение отсроченной цистэктомии может ухудшить результаты лечения больных с нечувствительными к проведению ХТ опухолями [8, 9].

Следует принимать во внимание тот факт, что побочные эффекты неoadьювантной ХТ могут привести к возникновению послеоперационных осложнений. В проведенном рандомизированном исследовании в обеих группах (с неoadьювантной ХТ и без нее) была зарегистрирована одинаковая частота развития послеоперационных осложнений III–IV степени [10]. Тем не менее, как правило, в группе ХТ чаще наблюдались дооперационная анемия и невропатия. По результатам объединенных исследований NCS<sub>1</sub> и NCS<sub>2</sub>, проведенных Nordic collaborative group ( $n = 620$ ), установлено, что применение неoadьювантной ХТ не способствовало снижению числа проводимых цистэктомий. Анализ, выполненный в соответствии с исходно назначенным лечением, показал, что цистэктомия проводилась 86 % больным экспериментальной группы и 87 % – контрольной. В целом из 306 пациентов экспериментальной группы, которые подверглись цистэктомии, 218 (71 %) – получили все 3 курса ХТ. Еще 23 пациента прошли 1 или 2 курса, а 3 больных получали < 75 % дозы цисплатина. В итоге неoadьювантное лечение в том или ином виде было проведено 78 % пациентов [11].

В результате проведения ряда рандомизированных исследований III фазы, посвященных вопросу о влиянии неoadьювантной ХТ на улучшение выживаемости, получены противоречивые данные [12–28]. Критериями включения в исследования являлись возраст > 70 лет, показатель общего состояния по шкале ECOG 0–1 и клиренс креатинина > 50–60 мл/мин. Выбор именно этих критериев был связан с характером ХТ (применяли монотерапию цисплатином или цисплатинсодержащие комбинации химиопрепаратов).

Различия в планах исследований были связаны в основном с характером ХТ (монотерапия цисплатином или цисплатинсодержащие комбинации) и числом запланированных курсов. Со статистической точки зрения, исследования различались размерами выборки, характеристиками пациентов (например, допускалось клиническое стадирование критерия Т) и методами радикального лечения (цистэктомия и/или ЛТ).

Несмотря на проведение значительного числа рандомизированных исследований, было выполнено 3 метаанализа, посвященных решению важного вопроса: влияет ли неoadьювантная ХТ на увеличение продолжительности жизни? [29–31]

- В 1-й метаанализ, опубликованный в 2003 г. [29], вошло 10 рандомизированных исследований (за исключением результатов исследования INT-0080 [20]). В нем было показано снижение риска возникновения смерти на 13 %, что эквивалентно абсолютному преимуществу в 5 % через 5 лет (общая выживаемость увеличилась с 45 до 50 %).
- Второй метаанализ, вышедший в 2004 г. [30], включил данные по общей выживаемости 2 605 больных 11 из 16 рандомизированных исследований. Было обнаружено статистически значимое снижение риска возникновения смерти (на 10 %), что соответствует абсолютному улучшению общей выживаемости на 5 % (с 50 до 55 %).
- В последнем метаанализе, опубликованном в 2005 г. [32], с обновленными данными по индивидуальной продолжительности жизни больных из 11 рандомизированных исследований ( $n = 3005$ ) также наблюдалось статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших неoadьювантную ХТ. Результаты этого анализа подтвердили ранее опубликованные данные – абсолютное улучшение 5-летней общей выживаемости на 5 %. В объединенном скандинавском исследовании было выявлено улучшение 5-летней общей выживаемости на 8 %, а в подгруппе больных со стадией Т<sub>3</sub> – на 11 %, т.е. 9 пациентов нуждались в проведении лечения [26].

Известно, что применение цисплатинсодержащих схем ХТ в сочетании хотя бы с 1 другим химиопрепаратом сопровождается более значимым эффектом [29, 31]; исследовали следующие режимы: MVA(E)C, CMV, CM, цисплатин/адриамицин, цисплатин/5-фторурацил и CarboMV.

В настоящее время пока остается невыясненным, являются ли современные режимы ХТ более эффективными. Аксиомой служит то, что при небольших опухолях ( $T_2$ ) число микрометастазов меньше, чем при более распространенных ( $T_{3b}$ – $T_{4b}$ ). При опухолях  $T_4$  часто отмечается клиническая недооценка стадии, так как после выполнения цистэктомии при таких распространенных опухолях в материале часто выявляют макрометастатические узлы [32].

Последние данные свидетельствуют в поддержку проведения неoadъювантной ХТ больным с  $T_{2b}$ – $T_{3b}$  опухолями (ранее классифицировавшимися как  $T_3$ ), которая, как было показано, обеспечивает небольшое, но статистически значимое преимущество в отношении длительной выживаемости и снижения стадии заболевания.

### 6.1. Выводы

Выводы	УД
Применение неoadъювантной цисплатинсодержащей комбинированной ХТ способствует улучшению общей 5-летней выживаемости на 5–7 % вне зависимости от вида лечения	1a
Использование неoadъювантной ХТ имеет ограничение в отношении отбора пациентов, вида хирургического вмешательства и комбинации химиопрепаратов	

УД – *уровень доказательности*

### 6.2. Рекомендации

Рекомендации	СР
Проведение неoadъювантной комбинированной цисплатинсодержащей ХТ показано больным ИРМП независимо от последующего лечения	A
Неoadъювантную терапию не рекомендуется проводить больным с ECOG > 2 и/или при нарушении функции почек	B

СР – *степень рекомендации*

### 6.3. Литература

- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):296–304.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Sep;19(3):666–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1111–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649>
- Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>
- Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997 Aug;158(2):393–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224310>
- Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
- Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol* 1990 Oct;17(5):590–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218571>
- Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003 Jan;169(1):110–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
- Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):116–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>

10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug;349(9):859–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
11. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):297–303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>
12. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991 Jun;67(6):608–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070206>
13. Font A, Saladie JM, Carles J, et al. Improved survival with induction chemotherapy in bladder cancer: preliminary results of a randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:71, abstr 355.
14. Martínez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):964–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853584>
15. Rintala E, Hannisdahl E, Fosså SD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27(3):355–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290916>
16. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996 Jun;155(6):1903–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>
17. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for Muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999 Aug;354(9178):533–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
18. Hall R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate(m) and vinblastin (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:178A, abstr 710.
19. Bassi PG, Cosciani S, Lembo A, et al. Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998 (Suppl);33:142, abstr 567.
20. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer –Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
21. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41(5):447–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
22. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug;349(9):859–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
23. Italian Bladder Cancer Study Group (GISTV). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother* 1996;8(suppl 4):345–6.
24. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Aug;33(1):173–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>
25. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16(11):3576–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
26. Marcuello E TJ, Villavicencio H, Algaba F, et al. A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients (PTS) with invasive bladder cancer (IBC). Preliminary results: NCT improves pathological complete response rate. *Eur J Cancer* 1995;31A:S241, abstr 1155.
27. Cannobbio L CA, Boccardo F, Venturini M, et al. A randomized study between neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) before radical cystectomy and cystectomy alone in bladder cancer. A 6 year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:245, abstr 654.
28. Abol-Enein H E-MM, El Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997;79 (Suppl 4):174.

29. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Jun;361(9373):1927–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
30. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
31. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):202–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
32. Sherif A HL, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology* 2006;68(Suppl 1):137, MP-1307.

## 7. РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ И МЕТОДЫ ДЕРИВАЦИИ МОЧИ

### 7.1. Удаление мочевого пузыря с опухолью

#### 7.1.1. Введение

В большинстве западных стран радикальная цистэктомия является стандартом лечения ИРМП [1, 2]. Возрастает интерес к теме качества жизни в виде разработки подходов по сохранению мочевого пузыря путем внедрения ЛТ и ХТ (см. гл. 9, 10). Выбор метода лечения определяется общим состоянием и возрастом больного, так же как и тип отведения мочи при цистэктомии сохраняется у молодых пациентов без сопутствующей патологии и при удовлетворительном общем состоянии.

В недавно проведенном многофакторном анализе акцентировалось внимание на определении оценки общего здоровья у больных до назначения и выполнения им операции; продемонстрирована связь между сопутствующей патологией, осложнениями и выживаемостью после осуществления радикальной цистэктомии [3].

На сегодняшний день все еще возникают споры по поводу значения возраста и типа деривации мочи у пациентов при назначении цистэктомии. Цистэктомия способствует значительному снижению риска возникновения смерти, как связанной с заболеванием, так и не связанной с ним, у больных в возрасте > 80 лет [3]. В наиболее крупном ретроспективном исследовании, проведенном в одной из клиник, выявлено, что выполнение цистэктомии у больных в возрасте > 80 лет сопровождалось увеличением числа осложнений, однако повышения смертности при этом не зафиксировано. Ряд пациентов этой группы в дальнейшем с успехом подверглись выполнению процедуры по созданию неоцистиса, но большинству больных было проведено формирование подвздошного кондуита [4].

#### 7.1.2. Сроки и задержка в выполнении цистэктомии

При проведении ретроспективного анализа данных 153 больных с прямыми показаниями к выполнению радикальной операции при местно-распространенном РМП установлено, что задержка в осуществлении операции более чем на 90 дней приводит к статистически значимому повышению частоты развития отдаленных метастазов (81 % против 52 %) [5].

Задержка в выполнении цистэктомии влияет не только на результат лечения, но и на выбор вида деривации мочи. При переходо-клеточном РМП среднее время с момента постановки диагноза до проведения цистэктомии составило 12,2 мес при создании нового мочевого пузыря и 19,1 – при формировании подвздошного кондуита. Это было наиболее выражено у тех больных, у которых диагностировали ИРМП, ограниченный мочевым пузырем; у пациентов с новым мочевым пузырем среднее время до операции составило 3,1, а при формировании подвздошного кондуита – 15,1 мес [6].

Похожие результаты получены при проведении анализа данных 247 больных, в ходе которого были зарегистрированы значительно лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, получивших лечение в срок 90 дней, по сравнению с больными, которым лечение было проведено через более длительный период времени [7].

#### 7.1.3. Показания

Традиционно радикальную цистэктомию рекомендуется выполнять пациентам с ИРМП  $T_2-T_{4a}$ ,  $N_0-N_x$ ,  $M_0$  [1]. К другим показаниям относят наличие поверхностных опухолей высокого риска и рецидивных

поверхностных опухолей, карциномы *in situ*, резистентной к вакцине БЦЖ, T<sub>1</sub>G<sub>3</sub>-опухолей (см. гл. 5), распространенной папиллярной опухоли, которая не поддается контролю с помощью ТУР и внутрипузырной терапии.

Цистэктомия спасения показана больным, не ответившим на консервативную терапию, при рецидивах, развившихся после лечения с сохранением мочевого пузыря, при наличии непереходно-клеточных опухолей (плохо отвечающих на проведение ХТ и ЛТ) и только с паллиативной целью, например, при формировании свища, возникновении боли и рецидивирующей макрогематурии (см. раздел 8.1. «Паллиативная цистэктомия»).

#### **7.1.4. Техника выполнения и объем операции**

Радикальная цистэктомия включает удаление мочевого пузыря и прилегающих органов, таких как предстательная железа и семенные пузырьки у мужчин, матка и придатки – у женщин [8]. Целесообразность удаления предстательной железы у мужчин и расширения операции до уретерэктомии и резекции стенки влагалища у женщин была поставлена под сомнение [9, 10].

Опубликованы результаты ряда исследований с длительным периодом наблюдения по применению техники цистопростатэктомии с частичным сохранением предстательной железы у мужчин с ограниченными опухолями [11, 13]. Рандомизированные исследования по сравнению данных у больных с/без сохранения части предстательной железы отсутствуют, кроме того, их проведение является достаточно трудоемким. Результаты выполненных аутопсий, так же как и случайное обнаружение РПЖ при осуществлении цистопростатэктомии, позволяют предположить, что приблизительно 23–54 % пациентов, подвергшихся цистопростатэктомии, имеют РПЖ. До 29 % этих случаев рака могут быть клинически значимыми, локально рецидивировать и даже метастазировать после выполнения радикальной цистэктомии с сохранением ткани предстательной железы [14–16].

Кроме того, при осуществлении радикальной цистопростатэктомии в 32 и 33 % наблюдений был выявлен переходно-клеточный РПЖ (у 69 из 240 и 77 из 235 больных соответственно) [15, 17]. В другом исследовании у 50 (41 %) из 121 пациента, которым проводили цистопростатэктомию по поводу переходно-клеточного рака, случайно был обнаружен РПЖ. Двадцать четыре (48 %) из этих 50 опухолей были клинически значимыми. В том же исследовании у 58 (48 %) из 121 пациента обнаружили переходно-клеточный РПЖ, у 19 (33 %) из них была поражена верхушка предстательной железы [18]. В целом в указанных выше исследованиях только у 26–33 % больных, которым проводили цистопростатэктомию по поводу РМП, гистологическое исследование не показало ни РПЖ, ни переходно-клеточного РПЖ.

Тем не менее в группе, состоящей из 31 пациента, где решение о сохранении семенных пузырьков и капсулы предстательной железы принималось строго по индивидуальным показаниям, онкологический риск был незначительным при высокой вероятности сохранения потенции [19].

Радикальная цистэктомия подразумевает выполнение регионарной лимфодиссекции. Солидное число работ посвящено объему лимфаденэктомии. Что касается клинического значения этих результатов, то они довольно противоречивы. В ретроспективных исследованиях, посвященных выполнению расширенных лимфаденэктомий (удаление заперитальных, внутренних, наружных и общих подвздошных ЛУ, пресакральных и ЛУ в области бифуркации аорты), отмечено улучшение выживаемости у больных ИРМП. Однако терапевтическое значение лимфодиссекции по-прежнему остается невыясненным, стандарты ее также пока не определены [20–22].

Существует ряд определенных исследований, посвященных выполнению лимфаденэктомии [23, 24], в которых как ретроспективно, так и проспективно продемонстрирован тот факт, что если ЛУ в малом тазе у больных РМП не поражены, то и вне полости малого таза они также остаются неизменными. Кроме того, выживаемость без прогрессирования, так же как и общая выживаемость, может коррелировать с числом удаленных при операции ЛУ. В ретроспективных исследованиях показано, что для адекватной оценки поражения ЛУ и улучшения общей выживаемости необходимо удаление > 15 ЛУ [21, 24, 25]. В этих исследованиях индивидуальные различия в числе ЛУ малого таза и забрюшинных ЛУ, а также сложности морфологического исследования во внимание не принимались [20].

Следует удалять дистальный сегмент мочеточника (длина не определена), а в случаях выявления CIS – выполнять замороженный срез для оценки краев резекции [8, 26]. Осуществление уретерэктомии рекомендуется при наличии позитивных краев резекции на уровне уретры в любом месте удаленного препарата мочевого пузыря (независимо от пола) в тех случаях, если первичная опухоль локализуется в области шейки мочевого пузыря или мочеиспускательного канала (у женщин) или инфильтрирует предстательную железу – у мужчин [1, 27, 28].

#### **7.1.5. Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия**

Лапароскопическую и робот-ассистированную лапароскопическую цистэктомию (РАЛЦ) можно выполнять вне зависимости от пола пациента [29, 30]. В некрупном исследовании проводили и цистэктомию, и лимфаденэктомию в соответствии с техникой, применяемой в цистэктомии и передней экзентерации малого таза уже несколько десятилетий [31]. Тем не менее данные техники остаются экспериментальными.

ми, поскольку описано еще недостаточное число случаев, не получены данные об отдаленных онкологических и функциональных результатах и возможен допуск ошибки в выборке [32, 33].

Выполнение лапароскопической интракорпоральной деривации с робот-ассистированием или без него осуществляли только в исследованиях с небольшим числом пациентов [32, 34]. Несмотря на доступное современное техническое оснащение, это сложная и длительная операция, поэтому она должна рассматриваться как экспериментальная. Возможными методами хирургического лечения являются лапароскопическая цистэктомия и тазовая лимфодиссекция (с робот-ассистированием или без него) с выполнением экстракорпоральной деривации мочи (УДЗ).

## **7.2. Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии**

С учетом анатомической точки зрения после выполнения цистэктомии существует 3 альтернативных подхода:

- наружное отведение на переднюю брюшную стенку (уретерокутанеостомия), подвздошно-кишечный или толстокишечный резервуар и различные формы удерживающего резервуара;
- отведение через мочеиспускательный канал, которое включает различные варианты гастроинтестинальных резервуаров, соединяемых с мочеиспускательным каналом, ортотопическое отведение мочи (неоцистис, ортотопическая замена мочевого пузыря);
- отведение мочи в прямую или сигмовидную кишку, например уретеро(илео)ректостомия.

Для осуществления реконструкции мочевыводящих путей используют различные сегменты пищеварительного тракта, в том числе желудок, подвздошную, толстую кишку и аппендикулярный отросток [36]. В ряде исследований сравнивали некоторые аспекты качества жизни, такие как сексуальная функция, удержание мочи и внешний вид, при различных способах отведения мочи. Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных изучению предоперационной стадии опухоли и функционального статуса, социально-экономического статуса, времени до выполнения операции и т. д.

### **7.2.1. Подготовка к хирургической операции**

Для проведения цистэктомии необходимо выполнение точно таких же подготовительных процедур, как и при других полостных операциях. В случае использования для отведения мочи участков желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует прежде всего определить их длину/размер и патофизиологические свойства при накоплении мочи [37].

Несмотря на осуществление резекции ЖКТ и наложение анастомоза, не обязательно проводить очистку кишечника перед операцией [38]. Более того, время восстановления ЖКТ удалось сократить благодаря раннему началу двигательных упражнений и приема пищи, а также стимуляции ЖКТ при помощи метоклопрамида и жевательной резинки [39].

Пациентов, подвергшихся операции по отведению мочи, необходимо побуждать к изучению информации о методе отведения и обучать практическому использованию этого метода.

Противопоказаниями к применению более сложных способов деривации мочи служит наличие:

- тяжелых неврологических и психических расстройств;
- неблагоприятного прогноза для жизни;
- нарушений функции печени или почек;
- переходно-клеточного рака края мочеиспускательного канала или других краев резекции.

Относительными противопоказаниями, специфичными для создания ортотопического неоцистиса, являются получение высоких доз предоперационной ЛТ, возникновение стриктуры мочеиспускательного канала и тяжелой несостоятельности уретрального сфинктера [40–42].

### **7.2.2. Уретерокутанеостомия**

Выведение мочеточников на переднюю брюшную стенку – наиболее простой способ наружного отведения. Эта процедура считается безопасной, поэтому ее выполнение является предпочтительным у пожилых больных или пациентов, имеющих противопоказания к использованию других методов, при необходимости осуществления суправезикального отведения мочи [43, 44].

Тем не менее ряд исследователей доказали возможность применения альтернативных способов влажного и сухого вариантов деривации мочи, включая создание ортотопического неоцистиса у тщательно отобранных пожилых больных [4].

Технически возможно выполнение как трансуретеро-уретерокутанеостомии (один мочеточник, который короче, анастомозируется с другим, последний уже выводится на переднюю брюшную стенку), так и выведение обоих мочеточников напрямую на переднюю брюшную стенку. В связи с небольшим диаметром конца мочеточника стеноз выходного отверстия наблюдается чаще, чем при кишечных стомах [43]. В недавнем ретроспективном сравнении короткого и среднего (16 мес) периодов наблюдения частота осложнений, связанная с деривацией мочи, была достоверно ниже при выполнении уретерокутанеостомии по сравнению с таковой при формировании подвздошно- или толстокишечного резервуара [45]. Тем не менее, несмотря на небольшое число доступных сравнительных данных, на основании более ранних результатов и клинического опыта можно предположить более частое развитие стриктур на уров-

не кожи и восходящую инфекцию мочевыводящих путей после создания подвздошно-кишечного резервуара. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали различные формы кишечной деривации мочи, при создании подвздошно-кишечного резервуара зафиксировано меньшее количество поздних осложнений по сравнению с таковым при комбинированном абдоминальном резервуаре или ортотопическом мочевом пузыре.

### **7.2.3. Подвздошно-кишечный резервуар (конduit)**

Еще одним методом деривации мочи служит формирование подвздошно-кишечного резервуара с хорошо известными предсказуемыми результатами. Тем не менее практически у 48 % больных развиваются ранние осложнения, включающие инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, несостоятельность анастомоза, наложенного между мочеточником и подвздошной кишкой, стенозы [46].

Среди наиболее распространенных поздних осложнений выделяют осложнения со стороны анастомоза (до 24 % случаев), а также функциональные и морфологические изменения верхних отделов мочевыводящих путей (до 30 % случаев) [47–49].

В Бернском исследовании 131 больного со временем наблюдения минимум 5 лет (медиана наблюдения – 98 мес) повышение частоты развития осложнений отмечалось при увеличении периода наблюдения [47]: уровень осложнений повысился с 45 % на 5-м году наблюдения до 94 % – при наблюдении в течение > 15 лет. В последней группе у 50 и 38 % больных зафиксировано появление изменений мочевыводящих путей и уролитиаза соответственно.

### **7.2.4. Отведение мочи посредством формирования уретерокутанеостомы**

Низкое давление в выделенном подвздошно-кишечном резервуаре можно использовать при отведении мочи на кожу методом самостоятельной катетеризации; также описаны желудочные, илеоцекальные карманы и карманы из сигмовидной кишки [50–52]. Кроме того, возможно применение различных антирефлюксных методов [8]. У большинства пациентов резервуары нормально функционируют днем, в ночное время способность к удержанию мочи сохранена у 93 % [53]. При ретроспективном анализе данных более чем 800 больных стеноз анастомоза развился у 23,5 % пациентов при использовании аппендикулярного отростка и у 15 % – с втягивающимся выводящим подвздошно-кишечным соском. Формирование конкрементов в кармане наблюдалось у 10 % больных [53–55].

В небольшой группе женщин, которым проводилась предшествующая ЛТ, подтекание анастомоза и его стеноз зарегистрированы в 18 % (8 из 44) случаев [56].

### **7.2.5. Мочеточничко-толстокишечная деривация**

Наиболее старым и распространенным методом отведения мочи является создание рефлюксного (в дальнейшем предложен антирефлюксный) соединения мочеточников и целостного ректосигмоидного сегмента – уретеро(ректо)сигмостомия [57, 58].

В связи с наличием высокого риска развития инфекций мочевыводящих путей и рака сигмовидной кишки большинство показаний к выполнению данной процедуры устарело [59, 60].

Частые случаи дефекации и острое недержание явились дополнительными побочными эффектами, вызванными выполнением данного метода отведения мочи. Однако возникновения данных осложнений можно избежать при помощи осуществления интерпозиции сегмента подвздошной кишки между мочеточниками и сигмовидной кишкой, что приводит к уменьшению или полному исключению прямого контакта уретерия, слизистой оболочки толстой кишки с калом и мочой [61].

### **7.2.6. Создание ортотопического неоцистиса**

Ортотопическое замещение мочевого пузыря мочеиспускательным каналом в настоящее время является наиболее применяемым методом деривации мочи как у мужчин, так и у женщин. В современных работах сообщается о безопасности и удовлетворительных отдаленных результатах использования данного метода. В некоторых крупных клиниках этот метод является стандартным методом отведения мочи у большинства больных, подвергающихся цистэктомии [1, 42, 62]. В качестве сегмента пищеварительного тракта для замещения мочевого пузыря чаще применяют терминальный отдел подвздошной кишки, опыт использования толстой кишки, включая слепую и сигмовидную кишку, значительно меньше [1].

Для создания анастомоза между пустым резервуаром и мочеиспускательным каналом требуются напряжение мышц брюшного пресса, релаксация сфинктера и кишечной перистальтики. Ранние и поздние осложнения развиваются у 22 % больных [63, 64]. В исследованиях, содержащих анализ данных 1 054 и > 1 300 пациентов, поздние осложнения включали дневное и ночное недержание мочи (8–10 и 20–30 % соответственно), стеноз анастомоза между кишкой и мочеточником (3–18 %), задержку мочи (4–12 %) как среди мужчин, так и среди женщин, метаболические расстройства и дефицит витамина B<sub>12</sub> [42, 65]. В недавно проведенном исследовании, в котором сравнивали контроль опухолевого заболевания и частоту развития рецидивов в новом мочевом пузыре и в резервуарах, различий в выживаемости между группами не отмечено [66]. Возникновение рецидивов в новом мочевом пузыре в зоне резекции

мочеиспускательного канала встречается крайне редко (1,5–7 % случаев независимо от пола) [42, 67]. Эти результаты показывают, что применение данного метода не влияет на онкологические результаты цистэктомии. Улучшение качества жизни при сравнении с неудерживающими методами отведения мочи остается спорным вопросом [68–70].

Описаны разнообразные методы профилактики рефлюкса мочи в верхние отделы мочевых путей. К ним относят создание простого изоперистальтического туннеля, инвагинацию подвздошной кишки, субсерозную имплантацию насадки в подвздошно-кишечный сегмент, которая постепенно сужается, и прямую подслизистую или субсерозную имплантацию мочеточников [55, 64]. Применение любого из этих методов позволяет избежать развития рефлюкса в течение длительного периода наблюдения.

Таким образом, стандартная радикальная цистэктомия у пациентов мужского пола с опухолями мочевого пузыря включает удаление всего мочевого пузыря, простаты, семенных пузырьков, дистальной части мочеточников (длина удаляемого сегмента не определена) и соответствующих ЛУ – границы не определены (УД 2b). В настоящее время невозможно дать рекомендации по какому-либо типу деривации мочи. Однако во многих центрах предпочитают создание подвздошно-кишечного ортотопического мочевого пузыря и подвздошно-кишечного резервуара, в зависимости от имеющегося клинического опыта [9, 71]. У отдельных пациентов выполнение уретерокутанеостомы – хирургически наиболее легко осуществимый тип отведения мочи (УД 3). Рекомендации относительно радикальной цистэктомии и отведения мочи см. в разделе 7.6.2.

### 7.3. Осложнения и смертность

В последнем всестороннем исследовании представлены данные по отсроченным результатам лечения 1 54 больных: периоперационная летальность составила 3 %, частота ранних осложнений, развившихся в течение первых 3 мес с момента операции, – 28 % [62, 65]. Возникновение поздних осложнений обычно было связано с методом деривации мочи (см. выше).

Ранние осложнения, вызванные выполнением радикальной цистэктомии при неинвазивном РМП (при высоком риске прогрессирования болезни), были схожи по характеру и частоте с осложнениями, возникшими после осуществления операции по поводу ИРМП [72]. В целом более низкую частоту развития осложнений и смертности отмечали у хирургов, обладающих большим опытом проведения подобных операций, и в соответствующих клиниках [73].

### 7.4. Выживаемость

Результаты исследований продемонстрировали хорошие показатели выживаемости.

- При анализе результатов лечения 888 больных, подвергшихся цистэктомии и лимфаденэктомии по поводу РМП, которые были получены из общей базы нескольких клиник, 5-летняя безрецидивная выживаемость и выживаемость, связанная с заболеванием, составили 58 и 66 % соответственно [74].
- В крупном исследовании, посвященном анализу данных 1 054 больных, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68 и 66 %, а 10-летняя – 60 и 43 % соответственно [2].
- В другом исследовании у пациентов с метастазами в регионарные ЛУ показатели 10-летней общей выживаемости и выживаемости, связанной с заболеванием, равнялись 20,9 и 27,7 % соответственно [75]. В этой группе больных при опухолях pT<sub>3a</sub> общая выживаемость и выживаемость, связанная с заболеванием, составили 49,1 и 72,9 %, а при опухолях, не ограниченных мочевым пузырем, – 22,8 и 33,3 % [75].
- Еще в одном исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями pT<sub>1</sub> составила 76 %, pT<sub>2</sub> – 74 %, pT<sub>3</sub> – 52 % и pT<sub>4</sub> – 36 % [76]. Установлено, что единственными независимыми факторами, влияющими на общую выживаемость, являются размер, стадия опухоли и поражение метастазами регионарных ЛУ [77].

### 7.5. Выводы

Выводы	УД
Цистэктомия является предпочтительным радикальным методом лечения для больных локализованным РМП	3
Большой опыт проведения подобных операций уменьшает риск развития осложнений и смертность после выполнения цистэктомии	3
Радикальная цистэктомия включает удаление регионарных ЛУ, объем лимфаденэктомии до конца не определен	3
Во всех случаях независимо от пола при выполнении радикальной цистэктомии не следует удалять весь мочеиспускательный канал, поскольку в дальнейшем он будет необходим для создания нового мочевого пузыря	3

Для отведения мочи стандартно используют сегменты терминального отдела подвздошной и толстой кишки	3
Выбор метода отведения мочи не влияет на онкологические результаты операции	3
Возможно проведение лапароскопической цистэктомии или РАЛЦ, однако эти методы пока остаются экспериментальными	3

УД – уровень доказательности

## 7.6. Рекомендации

### 7.6.1. Рекомендации по проведению радикальной цистэктомии

Рекомендации	СР
Выполнение радикальной цистэктомии показано больным с опухолями T <sub>2</sub> –T <sub>4a</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> и неинвазивными опухолями мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования*	A
Задержка в выполнении цистэктомии повышает риск прогрессии и канцерспецифической смертности	B
Проведение предоперационной ЛТ не рекомендуется. Лимфодиссекцию следует включать в объем радикальной цистэктомии, однако объем первой пока не определен	B
Обосновано сохранение мочеиспускательного канала при наличии отрицательных краев резекции. В случае если новый мочевой пузырь не создан, мочеиспускательный канал следует регулярно обследовать	B
Возможным вариантом лечения является выполнение лапароскопической цистэктомии или РАЛЦ. Однако в последних исследованиях не подтверждено ни преимуществ, ни недостатков применения данного метода	C
До выполнения цистэктомии следует обсудить с пациентом все возможные альтернативы, заключительное решение должно быть принято на основании консенсуса между больным и хирургом	B
Очистку кишечника перед операцией проводить необязательно; на восстановление кишечника требуется меньше времени благодаря использованию «ускоренной» методики	C
Создание ортотопического мочевого пузыря следует предпочесть у больных независимо от пола при отсутствии противопоказаний и распространения опухоли на мочеиспускательный канал и на уровне иссечения мочеиспускательного канала	B

\* Степень рекомендаций повышена после достижения консенсуса рабочей группой.

### 7.6.2. Рекомендации по осуществлению деривации мочи

Рекомендации	СР
<b>Онкологические</b>	
У пациентов с неоперабельными местно-распространенными опухолями (T <sub>4b</sub> ), первичная радикальная цистэктомия – паллиативная операция, и ее выполнение в качестве радикального лечения не рекомендуется	C
У пациентов с ИРМП в возрасте старше 80 лет вариантом лечения является цистэктомия	C
При выполнении паллиативной цистэктомии необходимо взвешивать травматичность, связанную с операцией, и качество жизни с другими вариантами лечения	C
<b>Хирургические</b>	
Необходимо представлять хирургические осложнения цистэктомии и деривации мочи по однородной классификационной системе. В настоящее время самая адаптированная классификация осложнения после цистэктомии – система Clavien	B
На хирургические результаты влияют сопутствующие заболевания, возраст пациента, предыдущее лечение РМП или других заболеваний тазовых органов, опыт оперирующего хирурга и число выполняемых цистэктомий в центре, а также тип деривации мочи	B

СР – степень рекомендации

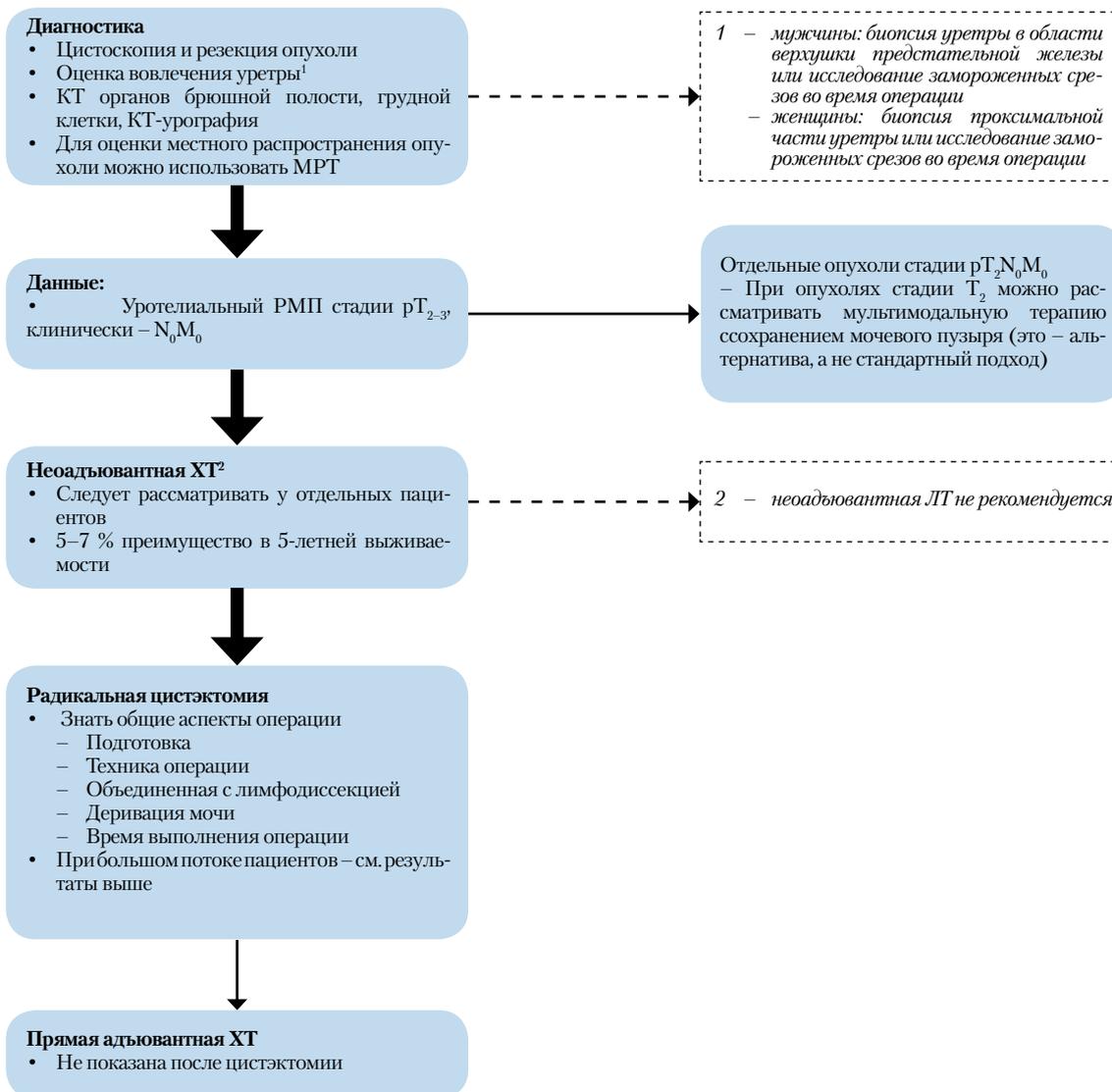


Рис. 1. Блок-схема по лечению уротелиального РМП стадии  $T_2-T_{4a} N_0M_0$

### 7.7. Литература

- World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K et al. Urinary diversion. Urology 2007 Jan;69(1 Suppl):17–49.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001 Feb;19(3):666–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
- Miller DC, Taub DA, Dunn RL, et al. The impact of comorbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 2003 Jan;169(1):105–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>
- Figuroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. Cancer 1998 Jul;83(1):141–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655304>
- Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501697>
- Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol 1998 Jun;159(6):1845–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598473>
- Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol 2003 Jan;169(1):110–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>

8. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy – technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series* 2005;3:138–46.
9. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2413–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441929>
10. Muto G, Bardari F, D'Urso L, et al. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term followup results. *J Urol* 2004 Jul;172(1):76–80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201741>
11. Botto H, Sebe P, Molinie V, et al. Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients. *BJU Int* 2004 Nov;94(7):1021–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541120>
12. Gakis G, Schilling D, Bedke J, et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):468–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
13. Colombo R, Bertini R, Salonia A, et al. Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for select patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach. *J Urol* 2001 Jan;165(1):51–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125362>
14. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SW, et al. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):326–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026595>
15. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):370–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689003>
16. Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, et al. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol* 2007 Nov-Dec;25(6):460–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047952>
17. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, et al. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2006 Jun;37(6):726–34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733214>
18. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, et al. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):646–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713778>
19. Ong CH, Schmitt M, Thalmann GN, et al. Individualized seminal vesicle sparing cystoprostatectomy combined with ileal orthotopic bladder substitution achieves good functional results. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1337–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171690>
20. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002 Mar;167(3):1295–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832716>
21. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000 May;85(7):817–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792159>
22. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2015–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817313>
23. Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):457–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363560>
24. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, et al. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(10):2358–65.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800327>
25. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):887–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956714>
26. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002 Feb;41(2):124–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074398>

27. Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol* 1997;15(2):134–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9144904>
28. Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG, et al. Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):249–57.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806663>
29. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, et al. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010 Mar;183(3):862–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083269>
30. Kasraeian A, Barret E, Cathelineau X, et al. Robot-assisted laparoscopic cystoprostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy, extracorporeal enterocystoplasty, and intracorporeal enterourethral anastomosis: initial Montsouris experience. *J Endourol* 2010 Mar 10. [Epub ahead of print].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218885>
31. Schumacher MC, Jonsson MN, Wiklund NP. Does extended lymphadenectomy preclude laparoscopic or robot-assisted radical cystectomy in advanced bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2009 Sep;19(5):527–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553823>
32. Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. *Curr Opin Urol*. 2009 Sep;19(5):522–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550335>
33. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):274–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560255>
34. Pruthi RS, Nix J, McRackan D, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol* 2010;57:1013–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079567>
35. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: “pure laparoscopic” and “open-assisted laparoscopic” approaches. *Urology* 2007 Nov;70(5):910–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068447>
36. Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 1999 May;9(3):241–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098>
37. Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol* 2002 Aug;20(3):151–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898>
38. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2010 Jan;210(1):93–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123338>
39. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology* 2007 Dec;70(6):1053–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158012>
40. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol* 2004 Sep;22(3):168–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290206>
41. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004 Sep;22(3):157–67.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316737>
42. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):305–14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152>
43. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005 Aug;66(2):299–304.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040096>
44. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;77(3):245–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033213>
45. Pycha A, Comploj E, Martini T, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54:825–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502026>
46. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834–44.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904276>

47. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003 Mar;169(3):985–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827>
48. Wood DN, Allen SE, Hussain M, et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2300–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538253>
49. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Jun;290(6483):1695–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924218>
50. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999 Feb;26(1):125–47, ix.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055>
51. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, et al. Ten years' experience with the submucosally embedded *in situ* appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001 Dec;40(6):625–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805408>
52. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001 Dec;40(6):632–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805409>
53. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):315–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16676186>
54. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, et al. Long-term followup 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 Jul;176(1):155–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753391>
55. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, et al. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002 Nov;168(5):2030–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394702>
56. Leissner J, Black P, Fisch M, et al. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. *Urology* 2000 Nov;56(5):798–802.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068305>
57. Simon J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success. *JAMA* 1911;56:398.
58. Coffey R. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* 1911;56:397.
59. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999 Dec;42(12):1632–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486>
60. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003 Jan;91(2):143–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519116>
61. Kälble T, Busse K, Amelung F, et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res* 1995;23(6):365–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788273>
62. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):296–304.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
63. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004 Aug;172(2):584–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247737>
64. Abol-Enein H, Ghoneim M.A. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001 May;165(5):1427–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342891>
65. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003 Jul;92(1):12–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823375>
66. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003 Jan;169(1):177–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478130>
67. Stein JP, Clark P, Miranda G, et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1163–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758728>

68. Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol* 2005 Nov;174(5):1729–36.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217273>
69. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol* 2001 Feb;19(1):18–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
70. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005 Apr;173(4):1318–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758789>
71. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010 Sep-Oct;36(5):537–47.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370>
72. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003 Jun;169(1):101–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478113>
73. Eastham JA. Do high-volume hospitals and surgeons provide better care in urologic oncology? *Urol Oncol* 2009 Jul-Aug;27(4):417–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573772>
74. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, 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 Dec;176(6 Pt 1):2414–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
75. Gschwend JE, Dahm P, Fair W.R. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):440–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074817>
76. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
77. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>

## 8. НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

### 8.1. Паллиативная цистэктомия при раке мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой

Для пациентов с нерезектабельными местно-распространенными опухолями (T<sub>4b</sub>, распространение на стенку малого таза или брюшную стенку) выполнение радикальной цистэктомии обычно не входит в лечебную схему [1]. Терапия таких пациентов до сих пор остается сложной клинической проблемой. Этим больным показано паллиативное лечение, например проведение паллиативной ЛТ.

Неоперабельные местно-распространенные опухоли могут сопровождаться рядом симптомов, приводящих к общему истощению, включая кровотечение, боль, дизурические расстройства и затруднение мочеиспускания. Существует ряд подходов в лечении пациентов с данными симптомами. В случаях распространенного РМП, сопровождающегося кровотечением, наиболее агрессивным методом лечения служит выполнение цистэктомии с отведением мочи. Такое лечение сопровождается высокой частотой развития осложнений, поэтому его следует применять только при отсутствии других альтернативных методов терапии [1].

Больным РМП с вовлечением стенок малого таза обычно выполняют паллиативную радикальную цистэктомию с отведением мочи с использованием сегмента тонкой кишки для купирования таких симптомов, как боль, рецидивирующие кровотечения, императивные позывы к мочеиспусканию и формирование свищей [2].

N. Zebic et al. [3] ретроспективно проанализировали данные пациентов в возрасте ≥ 75 лет, подвергшихся радикальной цистэктомии с паллиативной или лечебной целью. Показаниями к выполнению паллиативной цистэктомии у них было наличие распространенных опухолей малого таза с развитием таких тяжелых симптомов, как выраженная боль при мочеиспускании и рецидивирующая макрогематурия, требовавшая гемотрансфузии [3].

Исследователи пришли к выводу, что у пожилых больных, особенно с распространенными опухолями малого таза, подвергшихся паллиативной цистэктомии, существует высокий риск возникновения периперационных осложнений и смертности [3].

Распространенный ИРМП может приводить к задержке мочи. Механизм обструкции при инвазивных опухолях, возможно, связан с комбинированием механической блокады опухолью и распространением ее на отверстие мочеиспускательного канала, что оказывает влияние на его перистальтику. Двусторонняя обструкция мочеточников или обструкция мочеточника единственной функционирующей почки может вызвать развитие уремии. Лечение таких больных по-прежнему является дилеммой. N.A. El-Tabey et al. [4] ретроспективно изучили истории болезни пациентов с РМП и уремией. Лечение больных с неоперабельными распространенными опухолями мочевого пузыря ( $n = 23$ ; 37,7 %) включало наложение постоянных нефростомий для купирования симптомов обструкции; радикальную цистэктомию не проводили. Десяти (26,3 %) пациентам была выполнена операция; паллиативная цистэктомия без лимфаденэктомии была проведена 4 больным с поражением ЛУ и 6 – с инфильтрацией стенки малого таза. В течение 1-го года наблюдения у всех 10 пациентов зафиксировано развитие местного рецидива [4].

Также было проведено исследование по изучению результатов хирургического лечения 20 больных РМП  $T_4$  (из них 7 случаев с  $T_{4b}$ ), подвергшихся радикальной цистэктомии. Авторы пришли к выводу, что цистэктомия в лечении пациентов с опухолями  $T_4$  технически выполнима и характеризуется приемлемым уровнем развития осложнений и смертности, связанных с лечением [5].

## 8.2. Выводы

Первичная радикальная цистэктомия при опухолях мочевого пузыря $T_{4b}$ не является лечебным подходом
При наличии симптомов цистэктомия может применяться с лечебной или паллиативной целью
Методы деривации мочи могут быть использованы независимо от проведения паллиативной цистэктомии

## 8.3. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Для пациентов с неоперабельными местно-распространенными опухолями ( $T_{4b}$ ) выполнение радикальной цистэктомии на I этапе не входит в лечебную схему		В
Показания к выполнению паллиативной цистэктомии определяются выраженностью симптомов		
При выборе между операцией и другими вариантами лечения следует учитывать уровень осложнений и качество жизни	3	В

*СР – степень рекомендации*

*УД – уровень доказательности*

## 8.4. Литература

- Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177–82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145365>
- Ubrig B, Lazica M, Waldner M, et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. Urology 2004 May;63(5):973–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134993>
- Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005 Jun;95(9):1211–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892803>
- El-Tabey NA, Osman Y, Mosbah A, et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. Urology 2005 Sep;66(3):531–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140072>
- Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. World J Urol 2007 Aug;25(4):401–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>
- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic

- M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006 Jan;42(1):50–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, 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 Nov 20;27(33):5634–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
  9. Cara S, Tannock IF. Retreatment of patients with the same chemotherapy: implications for clinical mechanisms of drug resistance. Ann Oncol 2001 Jan;12(1):23–7. Review.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249045>
  10. Han KS, Joung JY, Kim TS, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. Br J Cancer 2008 Jan 15;98(1):86–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087289>
  11. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009 Sep 20;27(27):4454–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>

## 9. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

### 9.1. Предоперационная лучевая терапия

#### 9.1.1. Ретроспективные исследования

Проведен ряд ретроспективных исследований по изучению эффективности применения предоперационной ЛТ у больных РМП.

- Крупнейшее исследование ( $n = 526$ ) выполнено Онкологическим центром Андерсона (США). Установлено, что использование ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр приводит к снижению степени инвазии у 73 % больных с опухолями  $T_{3a}$  против 29 % пациентов, которым ЛТ не проводили [1, 2]. Отмечено улучшение местного контроля с 72 до 91 % у пациентов с опухолями  $pT_{3b}$  ( $n = 91$ ), но не с опухолями  $pT_2$  и  $pT_{3a}$ , тогда как выживаемость повысилась с 40 до 52 %.
- Результаты нерандомизированного исследования, в котором сравнивали применение ЛТ в СОД 40 Гр против 5–20 Гр и против ее отсутствия, показали, что проведение ЛТ в СОД 40 Гр сопровождалось уменьшением риска возникновения рецидивов с 27 до 11 % и повышением выживаемости с 21 до 63 % [3].
- В целом в большинстве ретроспективных исследований по изучению эффективности проведения предоперационной ЛТ в СОД 40–50 Гр с последующим (через 4–6 нед) выполнением цистэктомии было продемонстрировано следующее [1–9]:
  - снижение стадии опухоли (у 40–65 % больных);
  - уменьшение риска развития местного рецидива (10–42 %);
  - улучшение выживаемости (11–12 %).
- В ходе проведения ряда исследований было установлено, что только при опухолях  $T_{3b}$  достигалось улучшение местного контроля [2–4].
- В других протоколах выявлено, что достижение полной морфологической ремиссии является прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость [3–5].
- Еще в одном ретроспективном исследовании [5] статистически значимого увеличения случаев возникновения осложнений при проведении предоперационной ЛТ (10 % против 3 %) зарегистрировано не было.

#### 9.1.2. Рандомизированные исследования

В настоящее время опубликованы результаты 5 рандомизированных исследований по изучению эффективности предоперационной ЛТ.

- В самом крупном из них ( $n = 234$ ) предоперационная ЛТ в СОД 45 Гр фракциями по 1,8–2,2 Гр была проведена пациентам с ИРМП. Результаты исследования продемонстрировали значительное увеличение частоты патологоанатомической полной регрессии (с 9 до 34 %) в группе предоперационной ЛТ, однако показатели 5-летней общей выживаемости при этом значительно не различались (33 и 45 %) [10]. В группе больных, не получавших адьювантную ХТ, общая выживаемость была выше, чем таковая у пациентов, которым проводили предоперационную ЛТ (25–52 %). Полная патологоанатомическая регрессия служила благоприятным прогностическим фактором в отношении общей выживаемости.

Основным недостатком исследования являлось то, что почти 50 % больных были исключены из анализа, так как не получили запланированного объема лечения.

- В исследовании Юго-Западной онкологической группы – SWOG ( $n = 124$ ), в котором предоперационную ЛТ проводили в течение 5 дней по 4 Гр, преимуществ в выживаемости не отмечено [11].
- В Египетском исследовании, проведенном у пациентов с РМП, вызванным билъгарциозом (шистосома; преимущественный гистотип – плоскоклеточный рак,  $n = 92$ ), зафиксирован значительный выигрыш в показателях выживаемости у больных с опухолями  $pT_3$ , однако для всей группы различия были статистически незначимыми [12].
- В небольшом рандомизированном исследовании, включившем 44 больных [13], также зарегистрировано статистически значимое увеличение числа полной патологоанатомической регрессии (18–55 %) и незначительное повышение 5-летней выживаемости (61–72 %, статистически незначимо), но результаты данного исследования нельзя считать достоверными из-за небольшого числа больных и применения различных режимов ЛТ (32–54 Гр).
- В другом небольшом исследовании ( $n = 72$ ) больные были рандомизированы в 3 группы в зависимости от проведенного лечения: только операция, предоперационная ЛТ (45 Гр за 4–5 нед) и операция, только ЛТ (50–60 Гр за 4–6 нед) [14]. В группе с предоперационной ЛТ частота достижения полной патологоанатомической регрессии составила 24 %. Значимых различий в выживаемости и переносимости между группами не наблюдалось.
- Во всех перечисленных выше исследованиях не отмечено увеличения частоты развития осложнений, связанных с проведением предоперационной ЛТ.
- Влияние ЛТ на риск развития рецидива специально не изучалось.
- В 3 рандомизированных исследованиях выявлены снижение стадии заболевания и повышение частоты полной патологоанатомической регрессии при проведении предоперационной ЛТ с 9 до 34 [10], с 0 до 24 [14] и с 18 до 55 % [13].
- О частоте развития местных рецидивов не сообщается [10, 14], или же их частота в обеих группах варьировала [13].
- Все 5 рандомизированных исследований были ориентированы на изучение выживаемости. В наиболее крупном исследовании показано статистически значимое увеличение выживаемости с 25 до 52 % у больных, не получавших адьювантной ХТ [10]. Египетскими исследователями зафиксированы более высокие показатели выживаемости только в группе больных с опухолями  $T_3$  или выше [12]. Ни в одном исследовании не выявлено преимуществ в выживаемости для всей группы больных, получавших неoadьювантную ЛТ.
- Метаанализ рандомизированных исследований по оценке влияния предоперационной ЛТ показал, что отношение шансов возникновения смерти от заболевания составило 0,71 (ДИ 95 % 0,48–1,06). Однако метаанализ, вероятно, содержит систематическую ошибку, связанную с большим числом больных из самого крупного исследования, не получавших лечения в запланированном объеме. Когда из метаанализа были исключены данные этого исследования, ОР составил 0,95 (ДИ 95 % 0,57–1,55). Таким образом, тот факт, что проведение предоперационной ЛТ способствует улучшению общей выживаемости, не доказан [15, 16].

### 9.1.3. Результаты применения неoadьювантной лучевой терапии перед выполнением цистэктомии

В одном из недавних исследований проведено сравнение отдаленных результатов неoadьювантной ЛТ перед выполнением цистэктомии ( $n = 90$ ) и цистэктомии без использования неoadьювантной ЛТ ( $n = 7$ ). Исследование включало больных с клинической стадией  $T_1$ – $T_3$ . Снижение стадии до  $T_0$  наблюдалось у 7 % (7 из 97) пациентов, получавших ЛТ, и у 57 % (51 из 90) больных, которым она не проводилась. При опухоли  $cT_3$  эти показатели равнялись 0 (0 из 16) и 59 % (19 из 34) соответственно. Снижение стадии свидетельствовало о более длительном периоде безрецидивного выживания. При опухоли  $cT_3$  наблюдалось также повышение выживаемости, связанной с заболеванием. Однако эти результаты нельзя считать достоверными из-за небольшой выборки и ретроспективного характера исследования.

В другом недавно проведенном ретроспективном исследовании также продемонстрировано увеличение показателей выживаемости при применении неoadьювантной ЛТ, хотя его результаты также являются недостаточно достоверными [17].

## 9.2. Выводы

Выводы	УД
Не доказано, что проведение предоперационной ЛТ при операбельном ИРМП обуславливает улучшение выживаемости	2
Проведение предоперационной ЛТ в СОД 45–50 Гр фракциями по 1,8–2 Гр при операбельном ИРМП приводит к снижению стадии инвазии после 4–6 нед	2

Проведение предоперационной ЛТ в СОД 45–50 Гр фракциями по 1,8–2 Гр не сопровождается значимым увеличением частоты развития осложнений после операции	3
В более ранних работах высказано мнение о том, что проведение предоперационной ЛТ способствует снижению частоты возникновения местных рецидивов ИРМП	3

УД – уровень доказательности

### 9.3. Рекомендации

Рекомендации	СР
Проведение предоперационной ЛТ в целях улучшения выживаемости не рекомендуется	В
Проведение предоперационной ЛТ при операбельном ИРМП через 4–6 нед приводит к снижению стадии инвазии опухоли	В

СР – степень рекомендации

### 9.4. Литература

- Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, et al. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long-term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994 Nov;74(10):2819–27.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954243>
- Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May;32(2):331–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751174>
- Spera JA, Whittington R, Littman P, et al. A comparison of preoperative radiotherapy regimens for bladder carcinoma. The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1988 Jan; 61(2):255–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334959>
- Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, et al. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan;37(1):41–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054875>
- Chougule P, Aygun C, Salazar O, et al. Radiation therapy for transitional cell bladder carcinoma. A ten-year experience. *Urology* 1988 Aug;32(2):91–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3135646>
- Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, et al. Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. *Urology* 1981 Jul;18(1):15–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6789529>
- Fosså SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the ‘palpable mass’ in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993277>
- Gilloz A, Héritier P. Comparative study of actuarial survival rates in P3 P4 (N+ Mo) transitional cell carcinoma of bladder managed by total cystectomy alone or associated with preoperative radiotherapy and pelvic lymphadenectomy. *Prog Clin Biol Res* 1984;162B:15–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6504893>
- Smith JA, Batata M, Grabstald H, et al. Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 1982 Mar;49:869–973.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6800628>
- Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;9:393–405.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>
- Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, 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 Mar;157:805–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
- Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1985 Aug;134(2):266–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>
- Anderström C, Johanson S, Nilsson S, et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9(3):142–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>

14. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. J Urol 1972 Dec;108(6):875–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
15. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res 1998 May;18(3b):1931–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
16. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol 2003;42(5-6):567–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>
17. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2009;43(4):293–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>

## 10. ОПЕРАЦИИ С СОХРАНЕНИЕМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ОПУХОЛИ

### 10.1. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря

Почти половине пациентов с первоначальным диагнозом ИРМП стадии pT<sub>0</sub> или pT<sub>1</sub>, подтвержденной при осуществлении повторной резекции, после проведения только ТУР опухоли мочевого пузыря в дальнейшем требуется выполнение радикальной цистэктомии по поводу развития рецидива, при этом уровень смертности, связанной с заболеванием, в данной группе достигает 47 % [1, 2].

При проведении диагностической ТУР наличие или отсутствие рецидива является ключевым моментом в выборе решения об отказе от выполнения радикальной цистэктомии [3, 4]. Таким образом, применение только ТУР в качестве терапевтического подхода возможно при наличии опухолей, рост которых ограничен поверхностным мышечным слоем, а также в том случае, если при осуществлении диагностических биопсий не обнаруживается остаточная опухоль [5]. ТУР следует использовать в качестве единственного лечебного метода только у больных, отказывающихся от выполнения открытой операции или имеющих противопоказания к проведению цистэктомии и комбинированной терапии для сохранения мочевого пузыря [6].

#### 10.1.1. Выводы и рекомендации

Рекомендация	УД	СР
У большинства пациентов выполнение только ТУР не является радикальным лечением	2а	В

УД – уровень доказательности

СР – степень рекомендации

#### 10.1.2. Литература

1. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, et al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. Cancer Res 1977 Aug;37(8 Pt 2):2895–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872119>
2. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol 2001 Jan;19(1):89–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134199>
3. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. J Urol 1998 Jan;159:95–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400445>
4. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. J Urol 1997 Aug;158(2):389–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309>
5. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. J Urol 1987 Nov;138(5):1162–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>
6. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. J Urol 1977 Jul;118(1 Pt 2):184–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>

## 10.2. Дистанционная лучевая терапия

Поля облучения обычно включают только мочевого пузыря с запасом 1,5–2 см, при этом предполагается обязательное движение органов [1–4]. Ни разу не было продемонстрировано повышения эффективности ЛТ при увеличении полей облучения. СОД ЛТ при РМП составляет 60–66 Гр, после чего проводят последующее бустирование на мочевого пузыря или внутриполостную БТ. Ежедневная доза обычно составляет 1,8–2 Гр, при этом курс ЛТ не следует растягивать более чем на 6–7 нед – таким образом минимизируется возможность возникновения репопуляции опухолевых клеток. Использование современных стандартов и методов ЛТ приводит к развитию тяжелых поздних осложнений менее чем у 5 % больных, у которых отсутствуют признаки наличия опухоли [5–9].

Помимо эффективности применения ЛТ важными прогностическими факторами результатов лечения являются следующие:

- размер опухоли;
- наличие гидронефроза;
- завершенность предшествующей ТУР МП.

Уровень 5-летней общей выживаемости у больных ИРМП находится в пределах 30–60 %, при этом выживаемость, связанная с заболеванием, составляет 20 и 50 % с/без достижения полного ответа на предшествующую ЛТ соответственно [10–14].

Прогностические факторы успешного лечения были изучены в исследовании, проведенном одной итальянской клиникой и включавшем 459 пациентов, получавших ЛТ (примерно 30 % из них были в тяжелом состоянии и имели стадию T<sub>1</sub>), со средним периодом наблюдения 4,4 года. С помощью многовариантного анализа выживаемости установлены следующие значимые факторы:

- возраст;
- категория T (для всех показателей эффективности лечения);
- доза облучения опухоли (только для показателей безрецидивной выживаемости) [15].

С учетом данных доступных исследований был выполнен Кокрановский анализ, продемонстрировавший, что проведение радикальной цистэктомии приводит к улучшению общей выживаемости по сравнению с применением только ЛТ [16].

ДЛТ может служить альтернативным методом лечения для пациентов, имеющих противопоказания к выполнению радикальной операции. Это было продемонстрировано на примере группы, состоявшей из 92 пожилых пациентов (медиана возраста – 79 лет) с РМП стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>–1M<sub>0</sub>, которые находились в тяжелом состоянии. СОД – 55 Гр за 4 нед. Частота достижения полной ремиссии, по данным цистоскопии, через 3 мес составила 78 %, 3-летняя выживаемость без местного рецидива – 56 %, а 3-летняя общая выживаемость – 36 %. Емкость мочевого пузыря, сопоставимая с таковой до начала лечения, отмечена у 81 % пациентов [17].

### 10.2.1. Выводы

Выводы	УД
Назначение ДЛТ в качестве единственного метода лечения обосновано только в тех случаях, когда имеются противопоказания к проведению цистэктомии и комбинированной терапии с целью сохранения мочевого пузыря	3
ДЛТ применяют для остановки кровотечения из опухоли в ситуациях, при которых достижение локального контроля путем выполнения трансуретральной манипуляции невозможно в связи с наличием местно-распространенного опухолевого роста	3

УД – уровень доказательности

### 10.2.2. Рекомендации

Рекомендации	СР
Проведение предоперационной ЛТ в целях улучшения выживаемости не рекомендуется	В
Существуют доказательства того, что применение только ЛТ является менее эффективным, чем проведение радикального лечения	В

СР – степень рекомендации

### 10.2.3. Литература

1. Gospodarowicz МК, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott: Williams and Wilkins, 2000; pp. 487–96.

2. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986 Dec;7(4):299–310.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3101140>
3. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989 Dec;142(6):1448–54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585617>
4. Gospodarowicz MK, Quilty PM, Scalliet P, et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):41–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553304>
5. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Nov;39(4):937–43.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369144>
6. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumor repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991 Jul;21(3):163–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924851>
7. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
8. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
9. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>
10. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996 May;14(2):86–95.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8734736>
11. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
12. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan;31(2):247–54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836076>
13. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 Jun;326(24):1593–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>
14. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year followup of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33(4):397–402.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018372>
15. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, 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 Feb;18(1):52–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477920>
16. Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869621>
17. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, et al. Clinical Results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008 Jun;184(6):313–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18535807>

### 10.3. Химиотерапия

Сама по себе ХТ, как правило, не приводит к достижению стойких полных ремиссий. В ряде исследований сообщается о том, что уровень достижения клинических полных регрессий при ХТ достигает 56 %, но к данному показателю следует относиться взвешенно, так как возможность допуска ошибки при осуществлении стадирования превышает 60 % [1, 2]. Эффективность ХТ является прогностическим фактором результатов лечения и продолжительности жизни [3], хотя его точность может снижаться в случае, если не были учтены все показания и противопоказания.

В нескольких исследованиях были представлены результаты проведения ХТ при операбельных (неoadьювантный метод) и неоперабельных первичных опухолях [4–7].

В ходе проведения ряда проспективных исследований после применения неoadъювантной ХТ 2–3 курсами MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин) или CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин) наблюдалось снижение стадии первичной опухоли [4–6]. В процессе осуществления исследований II и III фазы полная морфологическая ремиссия первичной опухоли мочевого пузыря была достигнута в 12–15 % случаев после использования ХТ в режиме MVAC и в 12–22 % – в режиме GC (гемцитабин, цисплатин) [4–8, 9–16]. В недавнем исследовании при проведении неoadъювантного курса ХТ GC в сочетании с радикальной цистэктомией зарегистрирован меньший процент получения отрицательных результатов морфологического исследования, что может объясняться недостаточной плотностью дозы и нецелесообразно отсроченной операцией [17].

Эффективность выполнения операции с сохранением мочевого пузыря оценивают только при помощи осуществления цистоскопии, КТ и тщательного наблюдения. Этому подходу свойственна неточность в определении стадии, вследствие чего существует опасность развития местного рецидива и/или последующего метастазирования.

В отдельных случаях выполнение операции с сохранением мочевого пузыря в сочетании с ТУР и проведение ТУР с последующим назначением системной цисплатинсодержащей ХТ (желательно с MVAC) позволяют предупредить развитие рецидива [18]. Тем не менее этот метод нельзя рекомендовать для применения в клинической практике.

### 10.3.1. Выводы и рекомендации

Вывод	УД
Имеются сведения о достижении полных и частичных местных регрессий при проведении цисплатинсодержащей ХТ как I этапа лечения у тщательно отобранного контингента больных с местно-распространенными опухолями	2b

УД – уровень доказательности

### 10.3.2. Рекомендации

Рекомендация	СР
Использование ХТ в качестве первичного метода лечения у больных локализованным РМП не рекомендуется	A

СР – степень рекомендации

### 10.3.3. Литература

1. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol 1988;139(3):470–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728>
2. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16(4):1298–301.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>
3. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? Cancer 2003 Apr 1;97(7):1644–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
4. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003 Aug 28;349(9):859–66.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
5. [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet 1999 Aug 14;354(9178):533–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
6. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997 Mar;15(3):1022–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542>
7. Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. Eur Urol 2007 Aug;52(2):478–86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>

8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
9. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
10. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066–73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
11. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):1921–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>
12. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
13. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999 Sep;17(9):2876–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561365>
14. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3173–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
15. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
16. Von der Maase H, Andersen L, Crinò L, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999 Dec;10(12):1461–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643537>
17. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009 Feb 15;115(4):792–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127557>
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>

#### 10.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря

Комбинированный подход к лечению ИРМП включает ТУР первичной опухоли с последующим применением комбинации локальной ЛТ и системной ХТ [1–5]. Радикальную цистэктомию и комбинированное лечение с сохранением мочевого пузыря никогда напрямую не сравнивали, к тому же для проведения исследований с использованием комбинированного лечения необходим тщательный отбор пациентов [5–7], например только с опухолями стадии T<sub>2</sub>, небольшого размера, без CIS. Важным прогностическим признаком служит отсутствие опухоли (статус T<sub>0</sub>) при повторных ТУР после выполнения первоначальной ТУР первичной опухоли с проведением последующего химиолучевого лечения. Однако даже в этом случае сохраняется риск возникновения внутрипузырных рецидивов опухоли, что требует тщательного наблюдения и осуществления множественных инвазивных процедур. Данная стратегия подразумевает выполнение радикальной цистэктомии только в тех случаях, когда при повторной цистоскопии после первоначальной терапии не наблюдается полной регрессии опухоли. Использование цисплатина в комбинации с 5-фторурацилом приводит к достижению полной регрессии и сохранению мочевого пузыря у 70–80 и 50–60 % больных соответственно [5–7]. Несмотря на то что показатели длительной выживаемости, наблюдаемые при неэффективном комбинированном лечении, по-видимому, эквивалентны показателям после радикальной цистэктомии [5, 6, 8–10], к настоящему времени оба подхода к лечению напрямую не сравнивались. Комбинация ЛТ и ХТ редко вызывает тяжелые поздние осложнения (> III степени) [11]. Добавление других цитотоксических препаратов повышает показатели клинического ответа и сохранения мочевого пузыря, но при этом также возрастает и острая токсичность (III–IV степени) [12].

У 30–40 % пациентов, которым необходимо выполнять радикальную цистэктомию или при отсутствии ответа на первоначальную терапию, а также при повторной диагностике мышечно-инвазивного рака, показатели канцерспецифической выживаемости хуже и после 5-летнего периода наблюдения снижаются до 20–50 % [5–6]. Остается неясным, связано ли это влияние на клинический прогноз пациентов

с более высокой биологической агрессивностью РМП в данной подгруппе пациентов или с задержкой в хирургическом лечении [13–17].

Рецидивы неинвазивного РМП обычно возникают с частотой 14–40 % в течение первых 12–24 мес, а внутрипузырные рецидивы опухоли могут развиваться даже через 5–10 лет после проведения первоначального комбинированного лечения [5, 6, 8–10]. В связи с тем что мочевого пузыря остается потенциальным источником развития рецидива опухоли, пациент должен строго придерживаться предписанного режима, и его необходимо информировать о необходимости пожизненного наблюдения и возможности выполнения множественных повторных ТУР мочевого пузыря. Кроме того, у 11–14 % мужчин и 17–45 % женщин с интактным мочевым пузырем отмечают недержание мочи и нарушения мочеиспускания [18].

#### 10.4.1. Выводы

Вывод	УД
При мультимодальной терапии при тщательном отборе пациентов можно достичь длительной выживаемости	3

УД – уровень доказательности

#### 10.4.2. Рекомендации

Рекомендации	СР
У большинства пациентов выполнение только ТУР мочевого пузыря не является радикальным лечением	В
Применение только ЛТ менее эффективно, чем выполнение операции. Не рекомендуется использовать ХТ в качестве первичного метода лечения при локализованном РМП	А
Мультимодальное лечение служит альтернативой у отобранных, информированных больных с высоким уровнем приверженности лечению в случаях, когда выполнение цистэктомии не рассматривается по медицинским или личным причинам	В

СР – степень рекомендации

#### 10.4.3. Литература

- Shipley WU, Kaufman DS, Zietman AL, et al. Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A (Suppl 5):S239.
- Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, et al. An update of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 4:32–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9615208>
- Housset M, Dufour E, Maulard-Durtux C. Concomitant 5-fluouracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:1139A (abstr).  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=30&abstractID=11564](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=30&abstractID=11564)
- Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006 May;24(15):2318–24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710030>
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul;20(14):3061–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
- Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001 Sep;58(3):380–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549485>
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002 Jul;60(1):62–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100923>
- Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993 Nov;11(11):2150–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229129>

9. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007 Jul–Aug;25(4):303–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628296>
10. Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Apr;70(5):1502–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935905>
11. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, 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 Sep;27(25): 4055–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636019>
12. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I–II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009 Apr;73(4):833–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100600>
13. Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. *Eur Urol* 2006 Dec;50(6):1176–82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846680>
14. Lee CT, Madii R, Daignault S, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 2006 Apr;175(4):1262–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515975>
15. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003 Jan;169(1):110–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
16. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501697>
17. May M, Nitzke T, Helke C, et al. Significance of the time period between diagnosis of muscle invasion and radical cystectomy with regard to the prognosis of transitional cell carcinoma of the urothelium in the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(3):231–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15204377>
18. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003;170(5):1772–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532773>

## 11. АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В настоящее время продолжается ведение дискуссии о необходимости применения адьювантной ХТ у больных после радикальной цистэктомии при опухолях pT<sub>3-4</sub> и/или метастатическом поражении регионарных ЛУ (N<sup>+</sup>) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов [1, 2].

*Преимущества проведения адьювантной ХТ:*

- ее назначение после постановки морфологической стадии;
- исключение избыточного лечения у больных с низким риском наличия микрометастазов;
- отсутствие задержки в проведении радикального хирургического лечения, особенно у пациентов, не чувствительных к ХТ.

*Отрицательные стороны проведения адьювантной ХТ:*

- невозможность оценки чувствительности опухоли к химиопрепаратам *in vivo*;
- отсроченное назначение или непереносимость ХТ, связанные с развитием послеоперационных осложнений.

Преимущество использования адьювантной ХТ в клинической практике пока еще не доказано [2, 8]. К настоящему времени опубликованы результаты всего 5 рандомизированных исследований по применению адьювантной ХТ [3–7] и 1 метаанализа [8] с обновленными данными по конкретным больным из 6 исследований, при этом выборка для анализа выживаемости включала только 491 пациента. Более того, все эти исследования не идеальны и обладают довольно серьезными недостатками (небольшая выборка больных – малая мощность исследования, использование нестандартных режимов ХТ, раннее

окончание включения пациентов в исследование), в том числе в отношении методологии и статистического анализа (выбор неподходящих конечных целей или недостаточное число рекомендаций, касающихся назначения ХТ 2-й линии при развитии рецидивов и прогрессировании) [2]. Таким образом, эти данные являются недостаточно убедительными для того, чтобы рекомендовать использование адьювантной ХТ.

Из имеющихся фактов не ясно, что лучше – назначать ХТ сразу после операции или только в момент развития рецидива или же оба подхода эквивалентны в отношении общей выживаемости. Согласно обновленным результатам исследований, применение цисплатинсодержащей ХТ приводит к увеличению времени до прогрессирования даже при метастатической болезни, но это происходит преимущественно у больных с метастазами в регионарные ЛУ и хорошим общим состоянием [9–11].

В исследование всегда должны быть включены больные с экстравезикальным распространением опухоли и/или поражением регионарных ЛУ после цистэктомии. Пациентам, которые не подошли по критериям включения в протокол, можно назначить адьювантную ХТ при условии информирования больного о недостаточности данных о ее эффективности.

В опубликованных рандомизированных исследованиях в качестве адьювантной ХТ проводили 3–4 курса CMV, CISCA (цисплатин, циклофосфамид, адриамицин), MVA(E)C (метотрексат, винбластин, адриамицин или эпирубицин и цисплатин) или CM (цисплатин, метотрексат) [12]. Пока нет доказательств того, что современная или карбоплатинсодержащая ХТ столь же эффективна. Пациентам, у которых невозможно применение цисплатина, проведение адьювантной ХТ не рекомендуется.

### 11.1. Выводы и рекомендации

Вывод	УД
Назначение адьювантной ХТ пока остается спорным вопросом. Не существует ни одного рандомизированного исследования или метаанализа, продемонстрировавшего убедительные данные по рутинному использованию адьювантной ХТ в клинической практике	1a

УД – уровень доказательности

### 11.2. Рекомендации

Рекомендации	СР
Проведение предоперационной ЛТ в целях улучшения выживаемости не рекомендуется	В
Адьювантную ХТ можно использовать в рамках клинических исследований, но не в клинической практике, поскольку ее применение недостаточно изучено	А

СР – степень рекомендации

### 11.3. Литература

1. Cohen SM, Goel A, Phillips J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006 Jun;11(6):630–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794242>
2. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000 Jul;11(7):851–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
3. Bono A, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5–8.
4. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996 Feb;155(2):495–500.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
5. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995 Jan;153(1):47–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
6. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994 Jul;152(1):81–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>
7. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990 Nov;8(4):279–84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>

8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):189–201.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
9. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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 Jul;23(21):4602–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
10. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007 Apr;34(2):122–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795>
11. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
12. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, et al; AUO-AB 05/95. 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 Aug;23(22):4963–74.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>

## 12. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Приблизительно у 30 % больных переходно-клеточным раком определяется инвазия опухоли в мышечный слой; у половины развивается рецидив после выполнения радикальной цистэктомии, что определяется морфологической стадией первичной опухоли и состоянием регионарных ЛУ.

Местные рецидивы составляют 30 % от числа всех рецидивов, тогда как большинство из них представлено отдаленными метастазами. Около 10–15 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы [1]. До разработки эффективных схем ХТ медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 мес [2].

### 12.1. Прогностические факторы и выбор терапии

РМП относится к химиочувствительным опухолям. Уровень объективных ответов различается в зависимости от прогностических факторов и распространения болезни до начала терапии. Выявлены прогностические факторы, влияющие на объективный ответ и выживаемость. При многофакторном анализе в качестве независимых факторов, негативно влияющих на общую выживаемость после проведения лечения по схеме MVAC, выделены статус по шкале Карновского > 80 % и наличие висцеральных метастазов. Эти так называемые прогностические факторы Байорина (Vajorin) [3] также работают и при использовании современной ХТ [4, 5] и являются ключевыми для оценки результатов исследований II фазы, а также факторами стратификации для исследований III фазы [6, 7]. В дальнейшем было установлено прогностическое влияние уровня щелочной фосфатазы и числа зон, пораженных метастазами (> 3 или ≤ 3) [8]. При проведении ретроспективного анализа в качестве независимых факторов, предсказывающих низкую выживаемость у пожилых пациентов, были выделены статус ECOG 2–3 и уровень гемоглобина < 10 мг/дл [9]. Возраст не оказывал влияния ни на объективный ответ, ни на переносимость ХТ [9].

#### 12.1.1. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью

Сопутствующие заболевания определяются как наличие ≥ 1 заболевания помимо основного. У больных раком также в среднем определяется 3 сопутствующих заболевания, и это скорее правило, чем исключение. Встречаемость и распространенность сопутствующих заболеваний возрастают с возрастом. Тем не менее, несмотря на большое значение сопутствующих заболеваний, им не уделяется значительного внимания в клинических исследованиях, медицинской статистике и клинической практике [10]. Сопутствующие заболевания – важный прогностический фактор клинического исхода [11]. Во множестве публикаций подтверждена их прогностическая значимость в показателях 1–5-летней выживаемости, что ранее было справедливым только в отношении возраста и пола.

Автор	Число больных	Сопутствующие заболевания	Смертность
Charlson [12]	218	+	5-летняя
Inouye [13]	318	+	2-летняя
Lee [14]	8 009	+	4-летняя
Walter [15]	1 427	+	1-летняя

Число сопутствующих заболеваний растет с возрастом, однако он не всегда коррелирует с функциональными отклонениями. Физиологические нарушения значительно варьируют от пациента к пациенту. Существует несколько критериев для наиболее эффективного отбора пациентов [9], потенциально «подходящих» или «не подходящих» для проведения ХТ. Возраст не относится к данным критериям. Группа EORTC провела 1-е рандомизированное исследование II–III фазы для пациентов с переходноклеточным раком, «не подходящих» для ХТ [16]. Критериями для определения «подходящих» и «неподходящих» пациентов были:

- «подходящие» – СКФ > 60 мл/мин и общее состояние по шкале ECOG 0–1;
- «неподходящие» – СКФ < 60 мл/мин и/или общее состояние по шкале ECOG 2.

Кроме нарушения функции почек и снижения показателя общего состояния по шкале ECOG к сопутствующим заболеваниям, при которых цисплатин применяется с осторожностью или противопоказан, относятся сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, нейропатия и тяжелый пресбиаксизис. Более 50 % больных уротелиальным раком ХТ на основе цисплатина не подходит [17–20].

Отбор пациентов для проведения системной ХТ – ключевой фактор в лечении не только больных с опухолями мочевой системы. Существуют различные инструменты, однако с их помощью пока невозможно разрешить эту дилемму. Общее состояние по шкале ECOG – недостаточно точный критерий, особенно у пациентов в возрасте старше 75 лет.

Установлено, что для определения функционального статуса большей чувствительностью обладает всестороннее обследование пожилых (CGA), чем просто оценка врача [21]. CGA наиболее вероятно принесет пользу, но пока что она не утверждена для применения у пациентов с уротелиальным раком. Шкала Чарльсона не используется в качестве стандартной шкалы для оценки сопутствующих заболеваний. Оценка функции почек имеет неопределимое значение у пациентов с уротелиальным раком. Клиренс креатинина, рассчитанный по современным формулам у пациентов > 65 лет, как правило, ниже, чем измеренный клиренс [17, 22]. CGA включает оценку функционального статуса, сопутствующих заболеваний, социально-экономического статуса, когнитивных функций, эмоционального восприятия, применяемых лекарственных препаратов, питания и синдрома старения [23].

Несмотря на явные преимущества этого инструмента (описание физиологического старения, определение обратимых проблем и состояний, оценка когнитивных функций), недостатком, препятствующим его широкому внедрению в клиническую практику, является то, что он требует интенсивной работы (и по времени, и по необходимости вовлечения специалистов). Данный инструмент может потенциально стать основой для более удобной, точной анкеты. Однако перед тем, как рекомендовать его для стандартного применения, необходимо подтверждение его эффективности в исследованиях.

## 12.2. Монохимиотерапия

Обнаружены различия в объективном ответе на проведение ХТ 1-й линии 1 препаратом: 12 % – при терапии цисплатином (составимом с MVAC) [7], 12 % – карбоплатином [24], 42 % – паклитакселом [25], 31 % – доцетакселом [26], 29 % – метотрексатом, 19 % – адриамицином, 15 % – эпирубицином, 13 % – митомицином С, 35 % – 5-фторурацилом, 14 % – винбластином, 29 % – ифосфамидом, 8 % – циклофосфамидом [27, 28]. В крупных исследованиях II фазы назначение гемцитабина как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии сопровождалось получением наиболее устойчивых результатов: уровень объективного ответа составил 25 % [29–36].

Ответ на ХТ 1 препаратом, как правило, непродолжителен, частота получения полного ответа на терапию низка, а полные эффекты редки. Следует отметить отсутствие сообщений о длительных периодах времени без прогрессирования при проведении ХТ 1 препаратом. Медиана общей выживаемости у таких больных составляет 6–9 мес. Больные с общим состоянием по шкале ВОЗ 3–4 независимо от наличия дополнительных негативных прогностических факторов не испытывают улучшений от назначения им комбинированной ХТ. Наиболее адекватным подходом для этой группы пациентов является проведение им поддерживающего лечения (симптоматическая терапия) или, как максимум, ХТ 1 препаратом.

## 12.3. Стандартная химиотерапия 1-й линии у больных без противопоказаний

Использование цисплатинсодержащих комбинаций химиопрепаратов является стандартом лечения, начиная с конца 80-х годов прошлого столетия. Режим MVAC оказался эффективнее монотерапии цисплатином и режима CISCA [7, 37], а также (как недавно установлено) режима цисплатин/доцетаксел [38]. Примене-

ние схем MVAC и GS способствует увеличению медианы общей выживаемости до 14,8 и 13,8 мес соответственно [39–41]. Тем не менее более низкая токсичность GS приводит к тому, что GS все чаще становится новым стандартным режимом [41]. Не выявлено превосходства ни одной из этих 2 комбинаций, однако, несмотря на то что тестирование их равнозначности не проводили, уровни получения объективных ответов составили 46 и 49 % для MVAC и GS соответственно. Показатели долгосрочной выживаемости также подтверждают эквивалентность этих режимов [8]. Основное различие между описанными схемами заключается в переносимости данных режимов: GS менее токсичен [41], а MVAC лучше переносится при использовании его в сочетании с препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [38, 42].

Высокодозный режим MVAC с поддержкой ГКСФ менее токсичен и более эффективен, чем стандартная схема MVAC, в переводе на интенсивность доз препаратов, в отношении объективных эффектов и уровня 2-летней общей выживаемости. Тем не менее значимые отличия медианы выживаемости между этими режимами отсутствуют [43, 44].

Применение цисплатинсодержащей комбинированной ХТ продемонстрировало хорошие результаты при любой распространенности опухолевого процесса, однако наибольшая эффективность отмечалась при поражении регионарных ЛУ. При проведении ХТ по схеме MVAC в классическом и высокодозном режимах у пациентов с поражением забрюшинных ЛУ положительный эффект был достигнут в 66 и 77 % случаев, а при наличии отдаленных метастазов – в 29 и 33 % соответственно [43].

Распространенность опухолевого процесса также влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только ЛУ 5-летняя выживаемость составила 20,9 %, тогда как при наличии висцеральных метастазов – только 6,8 % [8].

Изучение дальнейшей интенсификации режимов продолжается путем применения новых триплетов, доз препаратов, способа их введения наряду с добавлением таргетных препаратов. Эти подходы следует пока оставить в рамках исследований и не использовать в клинической практике [45, 46].

#### **12.4. Химиотерапия с включением карбоплатина у больных без противопоказаний**

Эквивалентность схем с включением карбоплатина и цисплатинсодержащих комбинаций не доказано. Однако, вероятно, эффективность 1-й схемы ниже, поэтому она не должна рассматриваться как равноценная цисплатинсодержащей схеме и не может считаться стандартом терапии. Единственное рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали схемы паклитаксел/карбоплатин и MVAC, было прекращено досрочно, так как при проведении карбоплатинсодержащего режима отмечался слишком низкий уровень ответа – только 28,2 %. Таким образом, нет доказательств того, что этот дуплет может обладать достаточной эффективностью в 1-й линии ХТ [47].

В исследованиях II фазы, посвященных сравнению различных комбинаций с карбоплатином или цисплатином, зарегистрированы более низкий уровень ответа и более низкая общая выживаемость в группах карбоплатина [48–50].

#### **12.5. Неплатиновые комбинации химиотерапии**

Использование комбинации гемцитабина и паклитаксела в различных режимах изучалось как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии. За исключением серьезной легочной токсичности, отмеченной при ежедневном назначении обоих препаратов, эта комбинация показала хорошую переносимость и обеспечила достижение объективного ответа на уровне 38–60 % в обеих линиях ХТ. Из-за отсутствия рандомизированного сравнения стандартной цисплатинсодержащей ХТ с неплатиновой комбинацией последняя не рекомендуется к применению в 1-й линии у больных, не имеющих противопоказаний к проведению ХТ [36, 51–57].

#### **12.6. Химиотерапия у больных с противопоказаниями**

До 50 % больных противопоказано проведение ХТ с включением цисплатина либо по причине тяжелого общего состояния и/или недостаточной функции почек, либо из-за наличия у них сопутствующей патологии, препятствующей проведению гипергидратации [58, 59]. Организация EORTC недавно провела 1-е рандомизированное исследование II–III фазы в этой области, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-SAVI) и карбоплатин/гемцитабин (Carbo/Gem) у больных, имеющих противопоказания к назначению цисплатина. Оба режима были активными. Острая токсичность тяжелой степени развилась у 13,6 % пациентов, получавших схему Carbo/Gem, и 23 % больных, получавших схему M-SAVI, при этом показатели общего ответа составили 42 и 30 % соответственно. Последующий анализ показал, что у пациентов с показателем общего состояния по шкале ECOG 2 и нарушением функции почек проведение комбинированной ХТ дает ограниченный эффект [60]. Показатели общего ответа и острой токсичности тяжелой степени составили по 26 % для 1-й группы и 20 и 24 % – для 2-й [60]. Данные результаты подтверждены в последних исследованиях III фазы.

### 12.7. Вторая линия химиотерапии

На сегодняшний день данные по 2-й линии ХТ варьируют, а прогностические факторы в этой области не определены. К предполагаемым прогностическим факторам относят характер 1-й линии ХТ (периперационная/отсроченная), предшествующую чувствительность к химиопрепаратам, время до развития рецидива после терапии 1-й линии, наличие висцеральных метастазов, общее состояние и прогностические факторы Байорина. До недавнего времени стандартная схема ХТ в данных условиях была не определена. Повторное назначение ХТ через  $\geq 12$  мес после достижения эффекта от предыдущего курса является оправданной тактикой.

По данным небольших исследований II фазы, объективный ответ на ХТ 2-й линии паклитакселом (еженедельно), доцетакселом, оксалиплатином, ифосфамидом, топотеканом, лапатинибом, гефитинибом и бортезомибом находится в пределах 0–13 % [61–69]. Несмотря на то что при использовании гемцитабина во 2-й линии ХТ также был продемонстрирован прекрасный результат [29, 33–36], большинство больных уже получали этот препарат в схемах 1-й линии терапии.

При применении пеметрекседа в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед в исследовании II фазы получены обнадеживающие результаты: объективный ответ отмечен у 28 % больных, наблюдалась умеренная токсичность при дополнительном назначении витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и профилактическом назначении дексаметазона [70]. Однако прекрасные показатели объективного ответа не были подтверждены в другом исследовании с меньшей выборкой пациентов [71].

Объективный ответ при назначении паклитаксела/гемцитабина зарегистрирован у 38–60 % больных, что обусловлено эффектом предшествующей терапии и наличием или отсутствием показаний к проведению ХТ 1-й линии. К сожалению, не проводилось ни одного качественного рандомизированного исследования III фазы по оценке полученных результатов при использовании данной комбинации во 2-й линии терапии [2, 52, 56].

Применение винфлунина, нового препарата 3-го поколения группы винкакалоидов, сопровождалось достижением объективного ответа на уровне 18 %, а показатель стабилизации заболевания равнялся 67 % [72]. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность применения винфлунина в сочетании с поддерживающей терапией и только поддерживающей терапией у пациентов с рецидивом после комбинированной ХТ 1-й линии с препаратами платины при метастатической болезни [73]. В исследовании были показаны небольшая эффективность (объективный ответ – 8,6 %), клинический эффект, хорошие показатели безопасности и самое главное – преимущество в выживаемости при использовании винфлунина, которое было статистически значимым в группе больных, отвечающих критериям включения (но не в общей выборке). В отношении терапии 2-й линии при распространенном или метастатическом переходном-клеточном раке в этой работе представлены наиболее достоверные данные среди всех проведенных ранее исследований. В настоящее время винфлунин – единственный препарат 2-й линии, эффективность которого подтверждена; все другие препараты следует применять только в рамках клинических исследований.

### 12.8. Заболевание с небольшим распространением и оперативное лечение после химиотерапии

При назначении цисплатинсодержащей ХТ больным с метастазами только в регионарных ЛУ, находящимся в удовлетворительном общем состоянии и имеющим адекватную функцию почек, можно достичь прекрасного уровня ответа, в том числе высокой частоты полных эффектов, при этом у 20 % пациентов наблюдается длительная выживаемость без прогрессирования [8, 44, 74, 75]. Миграция стадии может играть роль в получении этих положительных результатов.

Ретроспективное исследование по удалению резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта показало, что выполнение данных операций может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости у отобранных пациентов [76–78].

### 12.9. Бисфосфонаты

По данным проведенных исследований, метастатическое поражение костей (МПК) отмечается у 30–40 % больных распространенным/метастатическим переходном-клеточным раком [79]. Костные осложнения, развивающиеся вследствие наличия МПК, сопровождаются сильными болями и ухудшением качества жизни, а также связаны с высоким уровнем смертности [80]. Применение бисфосфонатов позволяет уменьшить и отсрочить возникновение костных осложнений, вызванных развитием метастазов, благодаря сдерживанию резорбции кости. Таким образом, пациентам с МПК независимо от вида рака рекомендуется назначать лечение бисфосфонатами [80].

В настоящее время положительный эффект применения золедроновой кислоты при лечении костных метастазов у больных переходном-клеточным раком был продемонстрирован только в 1 рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, результаты которого опубликованы, но еще не подтверждены другими исследователями. У больных переходном-клеточным раком, получавших лечение золедроновой кислотой, отмечалось снижение частоты развития костных осложнений, улучшение качества жизни и показателей однолетней выживаемости. Золедроновая кислота – единственный бисфосфонат, ко-

торый подвергался исследованиям [81] и эффективность применения которого в лечении МПК у больных всеми видами рака была подтверждена. Бисфосфонаты рекомендуется назначать в сочетании с кальцием и витамином D. Дозировку следует определять в соответствии с официальными рекомендациями и с учетом выявленных нарушений [80].

## 12.10. Выводы

Выводы	УД
Общее состояние, наличие или отсутствие висцеральных метастазов являются независимыми факторами прогноза выживаемости. Эти факторы так же важны, как и тип назначаемой ХТ	3
Применение цисплатинсодержащих комбинаций позволяет достичь медианы выживаемости равной 14 мес, при этом у 15 % больных, имеющих метастазы в регионарные ЛУ и находящихся в удовлетворительном общем состоянии, наблюдаются высокие показатели безрецидивной выживаемости	1b
Ответ на проведение ХТ 1 препаратом, как правило, является незначительным и непродолжительным	2a
Комбинации с включением карбоплатина менее эффективны по сравнению с комбинациями с включением цисплатина как в отношении объективного ответа, так и касательно общей выживаемости	2a
При использовании неплатиновых комбинаций как в 1-й, так и во 2-й линиях ХТ наблюдается приемлемая эффективность, однако отсутствуют сравнения эффективности применения данных комбинаций и проведения стандартного лечения у больных без противопоказаний и у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии	2a
В настоящее время стандартной ХТ для лечения распространенного или метастатического переходного-клеточного рака у больных с противопоказаниями не существует	2b
Винфлунин – единственный препарат 2-й линии, эффективность которого является подтвержденной	1b
Удаление резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта ХТ может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости	3
Золедроновая кислота – единственный бисфосфонат, который подвергался исследованиям и эффективность применения которого в лечении МПК у больных всеми видами рака, в том числе переходного-клеточным, была подтверждена, поскольку было доказано, что она позволяет уменьшить и отсрочить развитие костных осложнений, вызванных наличием метастазов	2a

УД – уровень доказательности

## 12.11. Рекомендации

Рекомендации	СР
Факторы прогноза должны определять выбор терапии	В
<i>Первая линия ХТ у больных без противопоказаний:</i>	
Применение цисплатинсодержащих комбинаций с GC, MVAC, желателно в сочетании с ГКСФ, или высокодозного режима MVAC в сочетании с ГКСФ	А
Не рекомендуется применять комбинации с карбоплатином и неплатиновые схемы	В
<i>Первая линия ХТ у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина:</i>	
Карбоплатинсодержащие схемы или моно-ХТ	С
У данной категории больных с общим состоянием по шкале ECOG 2, нарушением функции почек или плохими прогностическими факторами (0–1) по Vajoin ХТ 1-й линии включает карбоплатинсодержащие схемы, предпочтительно с добавлением гемцитабина/карбоплатина	А
<i>Вторая линия ХТ:</i>	
Пациентам с прогрессированием метастатической болезни на фоне комбинированной ХТ 1-й линии с включением препаратов платины показано применение винфлуцина, который на сегодняшний день обладает самым высоким уровнем доказательности, или использование других схем лечения	А*

\* Степень рекомендации несколько понижается из-за недостаточной статистической достоверности результатов

## 12.12. Биомаркеры

Статистически относительно невысокие показатели контроля над опухолью наряду со спорадически прекрасными ответами у некоторых пациентов с уротелиальным РМП вызвали необходимость исследования биомаркеров для оценки прогноза после операции и использования их как показаний для ХТ или для оценки ее эффективности. Большинство биомаркеров связано с ангиогенезом опухоли. В небольших (преимущественно ретроспективных) исследованиях оценивали микрососудистую плотность, экспрессию опухоли гена *p53* [82], уровни сосудистого фактора роста эндотелия в крови [83] и основного фактора роста фибробластов в моче и тканях [84], содержание рецептора-3 (дикий и мутантный типы) фактора роста фибробластов в моче и тканях [85] и позднее открытого тромбоспондина-1 [86], выявляли циркулирующие опухолевые клетки [87] и экспрессию генов лекарственной полирезистентности [88]. Несмотря на выраженный потенциал некоторых биомаркеров, ни один из них не имеет достаточной доказательной основы для применения в рутинной клинической практике (УД 3).

### 12.12.1. Рекомендации

Рекомендация	СР
В настоящее время использование биомаркеров в повседневной клинической практике не рекомендуется, поскольку они не оказывают влияние на прогнозирование результатов, принятие лечебных решений или мониторингирование лечения ИРМП	A*

\*СР повышена после достижения консенсуса рабочей группой

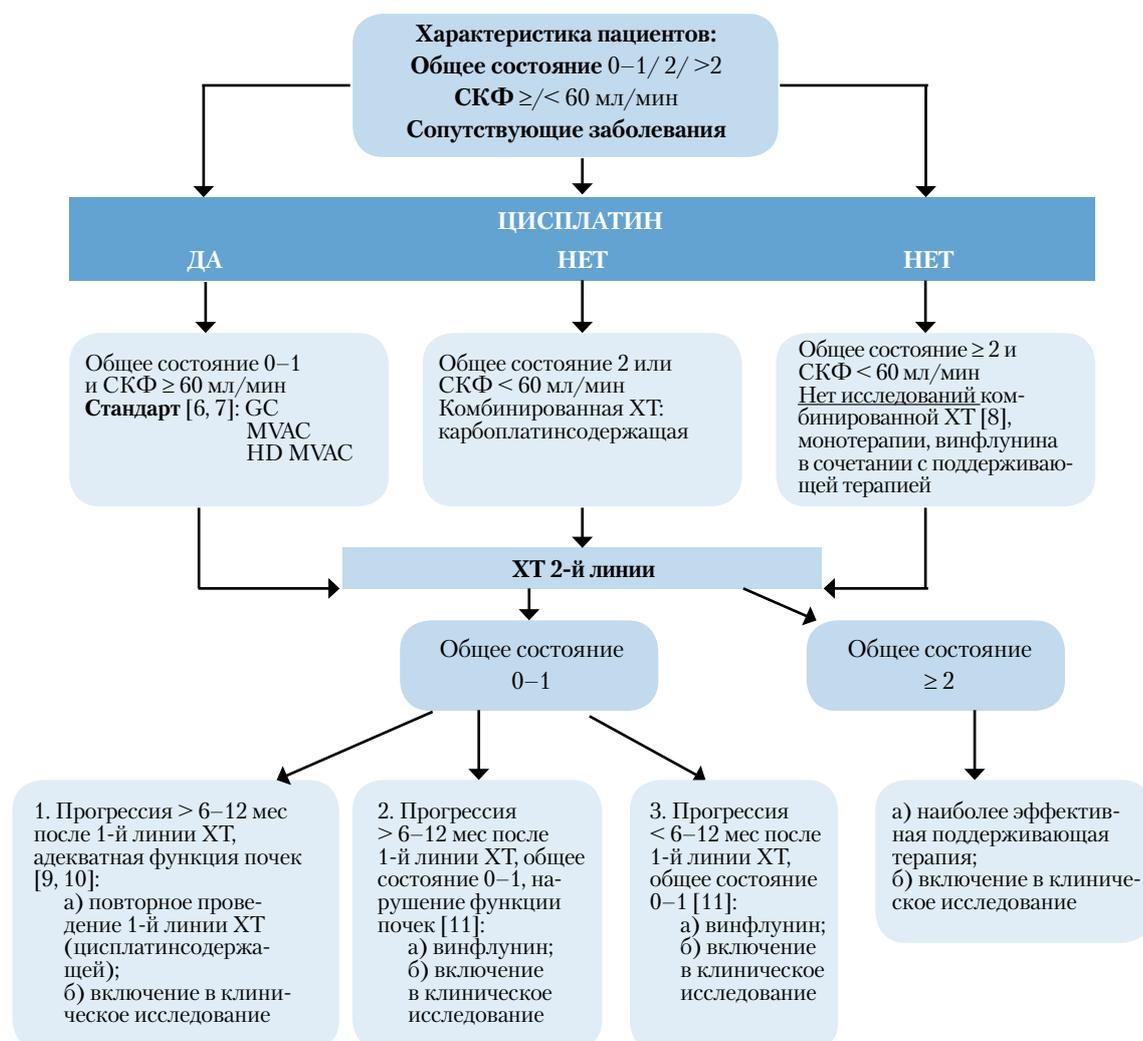


Рис. 2. Блок-схема лечения метастатического уротелиального рака

## 12.13. Литература

- 1 Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005 Jul;174(1):14–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947569>
- 2 Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003 Jun;46(Suppl):105–15.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531>
- 3 Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3173–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
- 4 Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al.; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 2002 Aug;95(4):751–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718>
- 5 Sengeløv L, Kamby C, von der Maase H. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. *Eur Urol* 2001 Jun;39(6):634–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464051>
- 6 Bajorin D. The phase III candidate: can we improve the science of selection? *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):211–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665614>
- 7 Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066–73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
- 8 Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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 Jul;23(21):4602–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
- 9 Bamias A, Efstathiou E, Mouloupoulos LA, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2005 Feb;16(2):307–13.
- 10 Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455–69.
- 11 Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 10;28(26):4086–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644100>
- 12 Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Epidemiol* 1994 Nov;47(11):1245–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>
- 13 Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, et al. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA* 1998 Apr;279(15):1187–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9555758>
- 14 Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006 Feb;295(7):801–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478903>
- 15 Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001 Jun;285(23):2987–94.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410097>
- 16 De Santis M, Bellmunt J, Mead G, 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 Nov 20;27(33):5634–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
- 17 Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006 Aug;107(3):506–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629>
- 18 Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003 May 1;97(9):2180–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
- 19 Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501>

20. De Santis, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol* 2007;17(5):363–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762632>
21. Wedding U, Kodding D, Pientka L. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Oct;64(1):1–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17613243>
22. Raj GV, Iasonos A, Herr H, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul 1;24(19):3095–100.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>
23. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 2000 Nov;14(11A):221–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195414>
24. Bellmunt J, Albanell J, Gallego OS, et al. Carboplatin, methotrexate, and vinblastine in patients with bladder cancer who were ineligible for cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1992 Oct;70(7):1974–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1525774>
25. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994 Nov;12(11):2264–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525883>
26. De Wit R, Kruit WH, Stoter G, et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998 Nov;78(10):1342–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823976>
27. Yagoda A. Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer* 1987 Aug;60(3 Suppl):574–85.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3297286>
28. Roth BJ, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: the need to identify new agents in the post-M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) world. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):894–900.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853569>
29. Von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003 Feb;3(1):11–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597345>
30. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997 Dec;15(12):3441–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396395>
31. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363871>
32. Marenco D, Castagneto B, Zai S. Gemcitabine monochemotherapy in the elderly patient with advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:150b (abstr 2414).
33. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994 Feb;5(2):182–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8186164>
34. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Italian Cooperative Group on Bladder Cancer. Eur J Cancer* 1998 Jul;34(8):1208–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849481>
35. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999 Jan-Feb;150(1):11–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367539>
36. Albers P, Siener R, Härtle M, et al.; German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkology* 2002 Feb;25(1):47–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893883>
37. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
38. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al.; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative

- Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):220–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665607>
39. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989 Dec;64(12):2448–58.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2819654>
40. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
41. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
42. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988 Jun;318(22):1414–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983>
43. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. 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 May;19(10):2638–46.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>
44. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(1):50–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
45. Milowsky MI, Nanus DM, Maluf FC, et al. Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2009 Sep 1;27(25):4062–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636012>
46. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al.; National Cancer Institute. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007 Jun 1;25(16):2218–24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538166>
47. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004 Apr;100(8):1639–45.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073851>
48. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996 Jan;77(2):344–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625244>
49. Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, et al. Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1543.  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=23&abs tractID=102093](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abs tractID=102093)
50. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatinbased versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997 Nov;80(10):1966–72.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366300>
51. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001 Dec;92(12):2993–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976>
52. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001 Jun;19(12):3018–24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>

53. Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;200: abstr 798.  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=10&abstractID=798](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=798)
54. Guardino AE, Srinivas S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 2413.  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=16&abstractID=2413](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=2413)
55. Fechner GH, Siener R, Reimann M, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine and paclitaxel with or without maintenance treatment in patients with cisplatin refractory transitional cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(Suppl 4):abstr 284.
56. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel T, et al. Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w): a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: abstr 767.  
[http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=16&abstractID=767](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=767)
57. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2652–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396817>
58. Nogué-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al.; Spanish Cooperative Group. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003 May;97(9):2180–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
59. Balducci L. Evidence-based management of cancer in the elderly. *Cancer Control* 2000 Jul–Aug;7(4): 368–76.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895132>
60. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, 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 Nov 20;27(33):5634–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
61. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002 Feb;20(4):937–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844814>
62. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75(4):606–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052419>
63. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1853–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164195>
64. Moore M, Winquist E, Vokes E, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with inoperable, locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (TCC) who have received prior chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1638.  
[http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=23&abstractID=100319](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=100319)
65. Witte RS, Manola J, Burch PA, et al. Topotecan in previously treated advanced urothelial carcinoma: an ECOG phase II trial. *Invest New Drugs* 1998;16(2):191–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848585>
66. Petrylak D, Faulkner J, van Veldhuizen P, et al. Evaluation of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: a Southwest Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstr 1619.  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=23&abstractID=104215](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=104215)
67. Sridhar S, Stadler W, Le L, et al. Phase II study of bortezomib in advanced or metastatic urothelial cancer. A trial of the Princess Margaret Hospital [PMH] Phase II Consortium. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 23, No 16S Part I of II (June 1 Suppl), 2005:4677.  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=34&abstractID=33648](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=33648)
68. Wulfing C, Machiels J, Richiolsi D, et al. A single arm, multicenter, open-label, phase II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the

- urothelial tract. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 23, No 16S, Part I of II (June 1 Suppl) 2005:4594.  
[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=34&abstractID=31739](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=31739)
69. Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997 Feb;15(2):589–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053481>
70. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(21):3451–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849761>
71. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007 Jun;25(3):265–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146733>
72. Culine S, Theodore C, de Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006 May;94(10):1395–401.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622447>
73. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20;27(27):4454–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>
74. Stadler WM. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol* 2002 Feb;29(1 Suppl 3):15–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003>
75. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001 May;19(9):2527–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332>
76. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
77. Sweeney P, Millikan R, Donat M, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 2003 Jun;169(6):2113–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>
78. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. *J Urol* 2004 Jan;171(1):145–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>
79. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001 Jun;27(3):165–76. Review.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
80. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
81. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 Jun 15;100(12):2613–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>
82. Youssef RF, Mitra AP, Bartsch G Jr, et al. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol* 2009;27:9–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039591>
83. Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol* 2010;183:1744–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299037>
84. Song S, Wientjes MG, Gan Y, et al. Fibroblast growth factors: an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8658–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890892>
85. Gomez-Roman JJ, Saenz P, Molina M, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth. *Clin Cancer Res* 2005;11 (2 Pt 1):459–65.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701828>
86. Joachim E, Michael MC, Salmas M, et al. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular

- matrix components. BMC Cancer 2006;6:140.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732887>
87. Gallagher DJ, Milowsky MI, Ishill N, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. Ann Oncol 2009;20:305–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836088>
88. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. Neoplasia 2010 Aug;12(8):628–36.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689757>

## 13. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

### 13.1. Введение

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), зависит от физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного.

Некоторые опросники, такие как FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [1], EORTC QLQ-C30 [2], EORTC QLQ-BLM (модуль по ИРМП) [3] и SF (Short Form)-36 [4, 5], были утверждены для проведения оценки HRQOL у больных РМП. Психометрический тест FACT-BL следует использовать для записи осложнений, развитие которых связано с опухолью мочевого пузыря. Применение новых интенсивных техник интервьюирования позволило получать больше информации о HRQL, которая в основном зависит от индивидуальных жизненных предпочтений больного [6].

К сожалению, в большинстве ретроспективных исследований не проводилось оценки связи между HRQOL и опухолеспецифическими исходами, отмеченными после выполнения цистэктомии, такими как недержание мочи в дневное и ночное время и потенция. Более того, редко оценивались такие важные сопутствующие факторы, как возраст больного, психическое состояние, стрессоустойчивость и пол [7, 8]. В связи с наличием индивидуальных различий переносимости симптомов по-прежнему сложно предсказать влияние лечебной тактики на возникновение побочных эффектов терапии.

### 13.2. Выбор метода отведения мочи

Мнения о том, какой метод деривации мочи лучше других обеспечивает HRQoL, противоречивы [9]. В некоторых исследованиях различий в HRQoL не выявлено [8, 10, 11]. Тем не менее большинство пациентов утверждают, что при существовании выбора они бы предпочли ортотопическое отведение мочи, чем подвздошно-кишечный резервуар [12]. В другом недавнем исследовании показано, что, хотя функция мочеиспускания лучше у пациентов с кишечным резервуаром, жалобы на качество мочеиспускания одинаковы для обеих групп деривации, что приводит к одинаковой оценке HRQoL [13]. Благодаря совершенствованию хирургической техники и созданию ортотопического мочевого пузыря результаты нескольких последних исследований поддерживают создание континентой замены мочевого пузыря [13, 14–17]. В 2 исследованиях продемонстрировано статистически значимое преимущество в HRQOL в группе с вновь созданным мочевым пузырем [17, 18]. У пациентов с ортотопическим мочевым пузырем физиологические функции значительно лучше, и эти больные ведут более активный образ жизни по сравнению с пациентами с подвздошно-кишечным резервуаром. Следует отметить, что параметры HRQOL обладают независимым прогностическим влиянием на общую выживаемость [19]. Больные с ортотопическим континентным неоцистисом в целом более положительно оценивают такие показатели, как вид собственного тела, социальная и физическая активность, в отличие от оценок их пациентами с уростомой [13, 14, 20].

### 13.3. Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря

При неоперабельном РМП или МРМП HRQOL снижается по причине возникновения проблем с мочеиспусканием, болей и, как следствие, расстройств в социальной и сексуальной жизни. В литературе имеется ограниченное число публикаций по проведению оценки HRQOL у больных РМП, получающих паллиативное лечение [25], но есть сообщения о симптомах, связанных с мочевым пузырем, облегчаемых путем выполнения паллиативных операций [22], проведения ЛТ [23] и/или ХТ [24].

При использовании альтернативных вариантов органосохраняющего лечения ИРМП (например, применение тримодального подхода) выявлены схожие показатели выживаемости по сравнению с таковыми, полученными при проведении цистэктомии. Тем не менее влияние органосохраняющего лечения на качество жизни достаточно противоречиво [24–29].

### 13.4. Выводы

Выводы	УД
На сегодняшний день не существует рандомизированных проспективных исследований по оценке HRQoL при различных видах радикального лечения ИРМП	
У большинства обследованных больных общая оценка HRQoL является хорошей независимо от варианта отведения мочи. По некоторым данным, отведение мочи с созданием искусственного мочевого пузыря характеризуется более высокими показателями HRQoL, однако эти сведения противоречивы	2b

УД – уровень доказательности

### 13.5. Рекомендации

Рекомендации	СР
При проведении у больных ИРМП оценки HRQoL необходимо использовать утвержденные анкеты	В
В целях улучшения HRQoL пациентам следует предлагать создание искусственного мочевого пузыря независимо от их возраста, сопутствующих заболеваний, особенностей опухоли и стрессоустойчивости	С
Дооперационная информация о пациенте, отбор больных, хирургическая техника и тщательное послеоперационное наблюдение – основа достижения хороших длительных результатов	С
Обучение пациентов и активное участие в принятии лечебных решений – ключ к послеоперационному удовлетворению результатами + индивидуальный подход	С

СР – степень рекомендации

### 13.6. Литература

1. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):570–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433>
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993 Mar;85(5):365–76.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
3. Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008 May;71(5):919–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355900>
4. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473–83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
5. Ware JE Jr, Keller SD, Gandek B, et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care* 1995 Summer;11(3):525–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551>
6. Ramirez A, Perrotte P, Valiquette L, et al. Exploration of health-related quality of life areas that may distinguish between continent diversion and ileal conduit patients. *Can J Urol* 2005 Feb;12(1):2537–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777491>
7. Månsson A, Caruso A, Capovilla E, et al. Quality of life after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: a comparison between Italian and Swedish men. *BJU Int* 2000 Jan;85(1):26–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619940>
8. Autorino R, Quarto G, Di Lorenzo G, et al. Health related quality of life after radical cystectomy: comparison of ileal conduit to continent orthotopic neobladder. *Eur J Surg Oncol* 2009 Aug;35(8):858–64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824319>
9. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17–49.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
10. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, et al. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int*

- 2002 Sep;90(4):386–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175394>
11. Wright JL, Porter MP. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007 Mar;4(3):147–54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347659>
  12. Saika T, Arata R, Tsushima T, et al.; Okayama Urological Research Group. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with an ileal conduit, ureterocutaneostomy, or orthotopic urinary reservoir: a comparative questionnaire survey. *Acta Med Okayama* 2007 Aug;61(4):199–203.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17853939>
  13. Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology* 2010 Sep;76(3):671–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451964>
  14. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, et al. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002 Jul;168(1):164–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050514>
  15. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int* 2002 Jan;89(1):10–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849152>
  16. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010 Sep–Oct;36(5):537–47.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370>
  17. Philip J, Manikandan R, Venugopal S, et al. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy – a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2009 Oct;91(7):565–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558757>
  18. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol* 2001 Feb;19(1):18–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
  19. Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):673–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586805>
  20. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, et al. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000 Feb;9(1):1–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10981202>
  21. Fosså SD, Aaronson N, Calais da Silva F, et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol* 1989;16(5):335–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476317>
  22. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 2007 Aug;25(4):401–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>
  23. Fokdal L, Høyer M, von der Maase H. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006 Feb;6(2):269–79.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445379>
  24. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol* 2005 Jan;15(1):28–35.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662604>
  25. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation – the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1989;125:115–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2699072>
  26. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul;20(14):3061–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
  27. Merseburger AS, Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol* 2007 Sep;17(5):358–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762631>
  28. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
  29. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5536–44.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158539>

30. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000 Feb;32(1):34–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711576>
31. Lodde M, Palermo S, Comploj E, et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2005 Jun;47(6):773–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925072>

## 14. НАБЛЮДЕНИЕ

Выбор соответствующего режима наблюдения за опухолью должен осуществляться с учетом следующих параметров:

- естественное время рецидивирования;
- вероятность развития рецидива;
- наличие функциональных нарушений в отдельных областях;
- возможность лечения рецидива [1].

Разработаны номограммы по канцерспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии, которые прошли внешнее утверждение, однако более широкое их распространение не может быть рекомендовано до тех пор, пока не будут получены дальнейшие данные [2–4].

В проведенном недавно исследовании результатов цистэктомии риск развития местного рецидива составил 5–15 %. Большинство рецидивов проявляется в течение первых 24, а чаще – 6–18 мес после выполнения операции. Однако наблюдались и поздние рецидивы, развившиеся в течение 5 лет после осуществления цистэктомии. Прогностическими факторами развития местного рецидива также служили категории pTN и pN.

Развитие местного рецидива свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Даже при проведении лечения медиана продолжительности жизни находится в пределах 4–8 мес с момента постановки диагноза. Проведение радикальной терапии иногда может способствовать увеличению продолжительности жизни и в большинстве случаев обеспечивает значимое облегчение симптомов болезни. Лечебные мероприятия включают проведение системной ХТ, выполнение хирургического вмешательства или назначение ЛТ.

### 14.1. Локализация рецидива

#### 14.1.1. Отдаленные метастазы

После выполнения цистэктомии у 50 % больных развиваются отдаленные метастазы. Большинство из них появляется в течение первых 24 мес, хотя прогрессирование может наблюдаться и более чем через 10 лет [5]. В этом случае факторами риска также являются патоморфологическая стадия первичной опухоли и состояние регионарных ЛУ [6].

Наиболее часто метастазы поражают легкие, печень и кости [7]. Возникновение рецидивов в верхних отделах мочевого тракта наблюдается редко (2–7 % случаев). Тем не менее если они появляются, то это обычно происходит через 22–40 мес после осуществления цистэктомии [1, 7–9]. Используемый режим наблюдения часто неэффективен в отношении обнаружения опухолей до возникновения симптомов. Увеличению продолжительности жизни может способствовать выполнение радикальной нефроректомии [8].

#### 14.1.2. Вторичные опухоли мочеиспускательного канала

Частота развития вторичных опухолей мочеиспускательного канала составляет 5–17 %, обычно их выявляют через 1–3 года после выполнения операции. Осуществление профилактической уретерэктомии во время выполнения цистэктомии у большинства больных неоправданно. Среди мужчин наиболее значимым фактором риска развития рецидива в области мочеиспускательного канала служит наличие инвазии опухоли в строму предстательной железы (21–64 % случаев) [10–12].

У женщин фактором риска является поражение шейки мочевого пузыря [13]. По результатам большого числа исследований установлено, что риск развития уретрального рецидива (0,9–4 % наблюдений) [10, 14–16] значительно ниже после проведения ортотопического замещения мочевого пузыря, чем после его неортотопического замещения (6,4–11,1 % случаев) [10, 15].

На данном этапе отсутствуют достаточное число сведений и единое мнение относительно наблюдения за мочеиспускательным каналом: ряд авторов рекомендуют регулярно наблюдать за мочеиспускательным каналом с использованием цитологического исследования промывных вод и мочи [12], в то время как другие исследователи ставят под сомнение необходимость регулярного наблюдения за мочеиспускательным каналом [14, 17–19]. Промывание мочеиспускательного канала и цитологическое исследование мочи не оказывают влияния на продолжительность жизни пациентов [17, 20, 21].

Лечение определяется стадией первичной опухоли и степенью поражения мочеиспускательного канала.

- При выявлении в мочеиспускательном канале CIS введение вакцины БЦЖ приводит к успешному исходу заболевания у 83 % больных [16].
- При наличии инвазивного рака уретерэктомию следует выполнять в том случае, если мочеиспускательный канал является местом локализации опухоли.
- При метастатической болезни показано проведение системной ХТ [7].

#### 14.1.3. Выводы и рекомендации

Локализация рецидива	Выводы	УД	Рекомендации	СР
Вторичная опухоль мочеиспускательного канала	Стадирование и лечение соответствуют таковым при первичной опухоли мочеиспускательного канала	3	При выявлении неинвазивной опухоли возможным вариантом лечения является проведение местной консервативной терапии	С
			При локализованном ИРМП следует выполнять уретерэктомию	В
			Проведение цитологического исследования не рекомендуется	А
Местный рецидив	Прогноз неблагоприятный. Лечение следует назначать индивидуально в зависимости от местного распространения опухоли	2b	Вариантами лечения являются ХТ, ЛТ и, возможно, операция, как по отдельности, так и в комбинации	С
Верхние отделы мочевых путей			Диагностическая визуализация верхних отделов мочевыводящих путей показана только при наличии клинических симптомов	
			Выполнение радикальной нефроуретерэктомии может способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов	

#### Вариант 2. Инвазивный переходно-клеточный рак с/без проведения цистэктомии\*

Метод визуализации	Шкала оценки*	Комментарии	Относительный уровень облучения**
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	9		Минимальный
КТ-урография	8		Высокий
Рентгенологическое исследование органов брюшной полости	8	У пациентов с подвздошно-кишечной петлей после цистэктомии	Средний
ВВУ	5	Применение ВВУ продолжает сокращаться в связи с повышением распространения КТ-урографии	Средний
МРТ органов брюшной полости и малого таза с/без контрастного усиления	5	См. рекомендации ESUR по контрастным средам (версия 7.0) [22]	Отсутствует
КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением	5	В случае невозможности выполнения КТ-урографии. Оценка наличия висцеральных метастазов и метастазов в ЛУ проводится во время КТ-урографии	Высокий
КТ органов грудной клетки с контрастным усилением	3	При сомнительных результатах рекомендуется рентгенологическое исследование органов грудной клетки	Средний
УЗИ органов малого таза (мочевой пузырь)	3	Отсутствует	Отсутствует
ФДГ-ПЭТ всего тела (назначается при подозрении на наличие метастазов в лимфатических узлах или при их выявлении)	2	Показано при подозрении на наличие метастазов в ЛУ или при отдаленных метастазах	Высокий

Через 5 лет онкологическое наблюдение может быть прекращено, функциональное наблюдение продолжается			
---	--	--	--

\*1 – наименее целесообразный, 9 – наиболее целесообразный метод.

\*\*Составлено на основе: American College of Radiology. *Follow-up Imaging of Bladder Carcinoma* (Американский колледж радиологии. Методы визуализации при наблюдении за раком мочевого пузыря). 1-е издание – 1996 г., последнее обновление – 2000 г.

#### 14.2. Литература

- Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):3–16.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906>
- Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1354–62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952631>
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006 Nov 15;12(22):6663–76.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121885>
- Zaak D, Burger M, Otto W, et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int* 2010 Aug;106(3):342–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002664>
- Mathers MJ, Zumbo J, Wyler S, et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):251–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461>
- Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008 Jul;180(1):121–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
- Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003 Nov;30(4):777–89.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680314>
- Sanderson KM, Cai J, Miranda G, et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007 Jun;177:2088–94.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509294>
- Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002 Feb;41(2):124–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074398>
- Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1615–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863551>
- Hardeman SW, Soloway MS. Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol* 1990 Sep;144(3):666–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388323>
- Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. *J Urol* 1990 Jul;144(1):73–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2359182>
- Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):950–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853581>
- Huguet J, Palou J, Serrallach M, et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol* 2003 May;43(5):495–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705993>
- Nieder AM, Sved PD, Gomez P, et al. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004 Nov;64(5):950–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533484>
- Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 2004 Sep;172(3):937–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311003>

17. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 2003 Mar;169(3):961–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576822>
18. Sherwood JB, Sagalowsky AI. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2006 Jul–Aug;24(4):356–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818191>
19. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, et al. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):710–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458349>
20. Erckert M, Stenzl A, Falk M, et al. Incidence of urethral tumor involvement in 910 men with bladder cancer. *World J Urol* 1996;14(1):3–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646239>
21. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1342–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371837>
22. ESUR Guidelines on Contrast Media. Version 7.0, August 2008. ESUR Contrast Media Safety Committee.  
<http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html#c251>

## 15. СОКРАЩЕНИЯ

*Неполный список общепринятых сокращений*

БТ – брахитерапия  
ВВУ – внутривенная урография  
ВМП – верхние мочевыводящие пути  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
ДИ – доверительный интервал  
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия  
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИРМП – инвазивный рак мочевого пузыря  
КВ – контрастное вещество  
КТ – компьютерная томография  
ЛТ – лучевая терапия  
ЛУ – лимфатический узел  
МАИР – Международное агентство по изучению рака  
МПК – метастатическое поражение костей  
МРМП – метастатический рак мочевого пузыря  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НСФ – нефрогенный системный фиброз  
ОР – относительный риск  
ПАУ – полициклические ароматические углеводороды  
ПКВМП – переходно-клеточная карцинома верхних мочевыводящих путей  
ПРМП – поверхностный рак мочевого пузыря  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
РАЛЦ – робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия  
РВМП – рак верхних мочевыводящих путей  
РМП – рак мочевого пузыря  
РПЖ – рак предстательной железы  
РПЭ – радикальная простатэктомия  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СОД – суммарная очаговая доза  
СР – степень рекомендации  
ТУР – трансуретральная резекция  
УД – уровень доказательности  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФДГ – фтордезоксиглюкоза  
ФДИ – фотодинамическое исследование  
ХТ – химиотерапия  
Carbo/Gem – карбоплатин/гемцитабин  
CIS – карцинома *in situ*  
CMV – цисплатин, метотрексат, винбластин  
EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака  
FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) – опросник «Функциональная оценка результатов лечения рака»  
FACT-BL (Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder cancer) – опросник «Функциональная оценка результатов лечения рака мочевого пузыря»  
GC – гемцитабин, цисплатин  
HRQoL (Health-Related Quality of Life) – качество жизни, связанное со здоровьем  
ISUP (International Society of Urological Pathology) – Международное общество урологической патологии  
M-CAVI – метотрексат/карбоплатин/винбластин  
MVAC – метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин  
SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) – реестр «Наблюдение, эпидемиология и результаты лечения» Национального института онкологии США

### **Конфликт интересов**

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.