

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Вводная информация

Данный обзор представляет собой обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) для рака мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой (NMIBC): карцином in situ, CIS и опухолей класса Ta, T1. Если не указано иное, вся представленная информация относится к уротелиальной карциноме. Цель состоит в том, чтобы дать практические рекомендации по клиническому ведению NMIBC, уделяя особое внимание клиническим проявлениям и рекомендациям.

Совет ЕАУ по рекомендациям в случае NMIBC состоит из международной группы врачей, работающих в разных направлениях, включая патоморфолога и статистика.

Необходимо особо подчеркнуть, что данные клинические рекомендации содержат наилучшие свидетельства из тех, что были в распоряжении специалистов совета, но соблюдение рекомендаций не всегда приводит к наилучшему результату. Никакие рекомендации не заменят практического опыта при принятии решений о лечении того или иного конкретного пациента, они лишь помогают очертить область возможного решения, но при этом всегда следует учитывать личные ценности и предпочтения, а также индивидуальные обстоятельства пациента.

Имеются отдельные документы ЕАУ с рекомендациями по поводу опухолей верхних мочевыводящих путей [1], мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [2] и первичных уретральных карцином [3].

1.2. Методология

1.2.1 Идентификация данных

Члены Совета провели систематический поиск в литературе по каждому из разделов рекомендаций относительно NMIBC. Для выявления оригинальных статей и обзоров использовались базы данных Medline, Web of Science и Embase. В качестве текущих обновлений рассматривались статьи, опубликованные на тему NMIBC в 2013 г. Поиск в литературе велся с целью выявления научных статей 1-го уровня [рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ), систематические обзоры (СО) и мета-анализы РККИ] в соответствии с методикой, принятой в ЕАУ.

1.2.2. Уровень доказательности и уровень рекомендаций

Ссылки в тексте оценивались по уровню научной доказательности (УД), а рекомендации классифицировались в соответствии с перечнями, приведенными в табл. 1.1 и 1.2, в основу которых положены уровни доказательности, принятые Оксфордским центром доказательной медицины [4]. Ранжирование делается для того, чтобы обеспечить прозрачность между рекомендациями и лежащими в их основе свидетельствами.

Таблица 1.1. Уровни доказательности*

УД	Тип данных
1a	Данные получены мета-анализом рандомизированных испытаний
1b	Данные получены, как минимум, из одного рандомизированного исследования
2a	Данные получены из одного методически правильного нерандомизированного исследования
2b	Данные получены, как минимум, из одного методически правильного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Данные получены из методически правильных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания отдельных клинических случаев
4	Данные получены из отчетов экспертных комиссий либо основаны на мнениях и клиническом опыте авторитетных специалистов

*Взято из [4] с изменениями.

Следует отметить, что между уровнем доказательности и степенью рекомендаций нельзя провести прямую зависимость. Наличие РККИ не обязательно приводит к рекомендациям степени А, если есть методологические ограничения или расхождение между опубликованными результатами.

И наоборот, отсутствие доказательств высокого уровня необязательно препятствует рекомендации степени А, если имеют место несомненный и очень значимый клинический опыт и единодушное мнение врачей. Возможны исключительные ситуации, когда подтверждающие исследования не могут быть выполнены по этическим или иным причинам; в такой ситуации однозначные рекомендации считаются полезными. В каждом таком случае в тексте делается оговорка: «обновлено на основании единогласного мнения». Хотя качество доказательств, лежащих в основе рекомендации, является одним из важнейших факторов, при определении уровня рекомендации следует также учитывать соотношение пользы и вреда, ценности и предпочтений, а также вопрос затрат. [5-7].

Отдел рекомендаций ЕАУ не выполняет структурированных оценок затрат и не имеет возможности учитывать систематически местные или национальные предпочтения. Но если такие данные имеются, Совет включает соответствующую информацию в документ.

Таблица 1.2. Степени рекомендаций*

Степень	Характер рекомендаций
А	Основаны на клинических исследованиях хорошего качества и однородности, целенаправленно ориентированных на получение конкретных рекомендаций и включающих не менее одного рандомизированного испытания
В	Основаны на хорошо организованных клинических исследованиях, но без рандомизированных клинических испытаний
С	Рекомендации даются без прямого подтверждения клиническими исследованиями хорошего качества

*Взято из [4] с изменениями.

1.3. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по вопросам рака мочевого пузыря были опубликованы в 2000 г. [8]. В 2004 г. было принято решение разработать рекомендации для немышечно-инвазивного и инвазивного рака мочевого пузыря, а также были представлены отдельные рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей [9], которые были обновлены и включены в компиляционное издание рекомендаций ЕАУ. Полные обновленные рекомендации для NMIBC были подготовлены в 2006, 2008, 2009, 2009 и 2013 гг. [9–13]. С 2011 г. рекомендации ЕАУ по опухолям класса Та, Т1 и CIS были сведены в единый документ [1].

Несколько научных резюме были опубликованы в научном журнале ЕАУ *European Urology* [14–20]. Выпускаются также краткие рекомендации (так называемый «карманный справочник»), в котором приводятся основные факты относительно рекомендаций по NMIBC, включая отдельный документ, посвященный диагностике и лечению уротелиальной карциномы (преинвазивного рака) *in situ*. Этот документ является следствием цикла обновления больших объемов текстов, положенных в его основу.

Все материалы можно прочесть и скопировать для персонального пользования на сайте ЕАУ. На сайте ЕАУ также есть подборка переводов и повторных публикаций, выполненных национальными ассоциациями урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>

1.3.1. Сводка изменений

Для всех разделов в данных рекомендациях была проведена оценка литературы, в результате в список были включены 23 новые публикации. Представлены два новых алгоритма лечения: «Лечение пациентов с первичным или рецидивирующим РМП без предыдущего применения БЦЖ» и «Лечение пациентов с рецидивом NMIBC после внутрипузырного применения БЦЖ».

Добавлен также короткий новый раздел, посвященный тому, как бросить курить (раздел 7). Минимальные изменения были внесены в разделы 3; 4.5; 5.5; 5.12.2; 5.13–5.15; 6.1; 8.1.1; 8.2.3; 8.4.3; 8.5 и 9.

1.4. Заявление о потенциальном конфликте интересов

Совет экспертов подал заявления о потенциальном конфликте интересов, просмотреть которые можно на сайте ЕАУ: [website: http://www.uroweb.org/guidelines/](http://www.uroweb.org/guidelines/).

1.5. Литература

1. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6.
2. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6.
3. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6.
4. 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. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2014].
5. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr;336(7650):924-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May;336(7652):1049-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/>
8. Oosterlinck W, Jakse G, Malmström P-U, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Brussels 2000.
9. Oosterlinck A, Van der Meijden A, Sylvester R et al. EAU Guidelines on Ta, T1 (non-muscle-invasive) Bladder Cancer. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Paris, 2006. ISBN 90-70244-37-3.
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Ta, T1 (Non-muscle-invasive) Bladder Cancer. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Milan 2008. ISBN 978-90-70244-91-0.
11. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Ta, T1 (non-muscle invasive) Bladder Cancer. In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2009. ISBN 978-90-79754-09-0.
12. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Congress Vienna 2011. ISBN 978-90-79754-83-0.
13. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). In: EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Congress Milan 2013. ISBN 978-90-79754-71-7.
14. 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 Feb;41(2):105-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074395>
15. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
16. Van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, et al; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):363-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994003>
17. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):303-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>
18. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):584-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269756>
19. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):997-1008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458150>

20. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):639-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827737>

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных видов новообразований мочевыводящих путей; это седьмой по распространенности вид рака у мужчин и 17-й у женщин. В мировом масштабе стандартизированная по возрасту частота заболевания составляет 9 случаев на 100 000 для мужчин и 2 случая на 1000 000 для женщин (данные за 2008 г.) [1]. В Европейском союзе (ЕС) стандартизированная по возрасту частота заболеваний составляет 27 случаев на 100 000 для мужчин и 6 случаев на 100 000 для женщин [1].

Частота РМП меняется в зависимости от стран и регионов; в Европе максимальная стандартизированная по возрасту частота заболеваний была выявлена в Испании (41,5 для мужчин и 4,8 для женщин), минимальная — в Финляндии (18,1 для мужчин, 4,3 для женщин) [1]. Вариации частично вызваны различной методологией и различным качеством сбора данных, поэтому интерпретировать результаты следует с осторожностью [2, 3].

Смертность в среднем для всего мира с учетом стандартизации по возрасту составляет 3 случая для мужчин и 1 среди женщин на 100 000 человек. В ЕС стандартизированная по возрасту смертность составляет 8 случаев для мужчин и 6 случаев на 100 000 человек для женщин [1]. В 2008 г. РМП был на восьмом месте среди наиболее распространенных причин смерти от рака в Европе [1].

Частота возникновения новых случаев РМП, по некоторым данным, снижается, вероятно, отражая уменьшение воздействия причин этого рака, в основном — курения и воздействия канцерогенов на рабочем месте [4]. Смертность от РМП также снизилась, вероятно, отражая повышение стандартов лечения [5].

Около 75 % пациентов с РМП имеют заболевание, ограничивающееся слизистой оболочкой (стадия Ta, CIS) или подслизистой оболочкой (стадия T1). Эти категории объединяются в группу мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря (без инвазии в мышечный слой) (NMIBC) имеет высокую распространенность, так как он медленно прогрессирует и во многих случаях пациенты выживают в течение длительного срока; для пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) риск смерти от рака выше [3].

3. ФАКТОРЫ РИСКА

Растущее количество свидетельств позволяет предположить, что на частоту возникновения РМП значительное влияние оказывает генетическая предрасположенность, особенно при подверженности другим факторам риска [3,6] Курение табака — важнейший фактор риска РМП, на который приходится почти 50% случаев [3, 7] (УД 3). Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выделяются из организма через почки. Курение табака было учтено как выраженный фактор риска в недавних моделях прогнозирования РМП [8, 9].

Воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов на рабочем месте — второй по важности фактор риска РМП, на который приходится до 10% всех случаев. Такой тип воздействия имеет место в основном на промышленных предприятиях, выпускающих и использующих краски, красители, металл и нефтепродукты [3, 10–12] (УД 3). В развитых промышленных странах этот риск снижается за счет рекомендаций по технике безопасности на рабочем месте, поэтому у рабочих, занятых в химической промышленности, РМП теперь встречается не чаще, чем среди населения в целом [13].

Хотя значимость количества выпиваемой жидкости не ясна до конца, хлорирование питьевой воды и последующие уровни тригалогенметанов потенциально канцерогенны, при этом воздействие примеси мышьяка в питьевой воде повышает риск [3, 14] (УД 3). Связь между крашением волос и риском остается неясной; было сделано предположение о повышенном риске крашения волос для пациентов с медленным ацетилизацией NAT2 [15, 16].

Воздействие ионизирующей радиации сопряжено с повышением риска (УД 3). Предполагается, что циклофосфамид и пиоглитазон имеют слабовыраженную связь с риском РМП [3]. Шистозомоз, хронический эндемический цистит, основанный на повторном инфицировании паразитом из класса трематод, является причиной РМП [3] (УД 3).