

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Рекомендации Европейской ассоциации урологов

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.

Очевидно, что оптимальная стратегия лечения МРМП требует участия многопрофильной команды специалистов и модели интегрированной помощи для обеспечения преемственности в лечении. В междисциплинарную группу ЕАУ вошли специалисты в области урологии, морфологии, лучевой диагностики и онкологии из разных стран мира.

Рекомендации по лечению инвазивного и метастатического рака мочевого пузыря — это один из четырех разделов рекомендаций, посвященных РМП, и наряду с рекомендациями по поверхностному раку мочевого пузыря (Ta, T1 и Tis), рекомендациями по переходно-клеточному раку верхних мочевых путей и по первичному раку уретры он составляет полноценное руководство по лечению переходно-клеточных опухолей [1–3].

## 1.2. Методология

### 1.2.1. Сбор данных

Рекомендации, представленные в настоящей публикации, основаны на результатах литературного поиска, проведенного рабочей группой экспертов. Он проводился для систематического анализа роли и степени лимфодиссекции во время радикальной цистэктомии при ИРМП стадии cT0m0 (см. раздел 7: радикальные операции и методы деривации мочи).

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

Уровень доказательности (УД) и степень рекомендаций (СР), представленные в настоящих рекомендациях, приводятся в табл. 1 и 2 [4]. Цель стадирования рекомендаций — обеспечить соответствие между лежащими в основе фактами и приведенными рекомендациями. Следует отметить, что при определении СР нет прямой связи между данными УД 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 [5–7].

Таблица 1.1. Классификация уровней доказательности\*

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов

\*Исправлено из [4].

Таблица 1.2. Степени рекомендаций\*

Степень	Основание рекомендаций
A	Требует не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 1b)
B	Требует наличия хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)
C	Требует доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)

\*Исправлено из [4].

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 различной тактики 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, 2011, 2012, 2013 и (настоящая версия) 2014 гг. Также издаются краткие рекомендации, содержащие основную информацию наряду с несколькими научными публикациями [8–11]. 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

В обновлении 2014 г. внесены изменения, представленные в табл. 1.3.

Таблица 1.3. Изменения в рекомендациях 2014 г.

Глава 2 «Эпидемиология и факторы риска»: обновлен список литературы. Создан новый раздел 2.3 «Генетические факторы». Рекомендации в главе 2 остались без изменений
Глава 3 «Классификация»: обновлен список литературы, особенно в разделе 3.3, с включением дополнительных морфологических подтипов и новых данных по лечению РМП без поражения ЛУ после радикальной цистэктомии
Глава 4 «Прогноз и стадирование»: пересмотрен раздел 4.1.8 «Вторая резекция». Остальные разделы остались без изменений
Глава 6 «Неoadъювантная химиотерапия»: обновлен список литературы для этой главы, также изменен формат текста
Глава 7 «Радикальная хирургия и отведение мочи»: обновлен список литературы для всей главы. В раздел 7.1.6 «Радикальная цистэктомия» включены основные данные систематического обзора литературы по границам лимфодиссекции. Обновлен список литературы в разделе 7.1.7 «Лапароскопическая/робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия». Включены новые рекомендации в поддержку открытой радикальной цистэктомии
Глава 8 «Неоперабельные опухоли». Эта глава сокращена. Изменения в дальнейшем вноситься не будут
Глава 9 «Предоперационная лучевая терапия при ИРМП». Эта глава сокращена. Изменения в дальнейшем вноситься не будут
Глава 11 «Адъювантная химиотерапия»: обновлен литературный список для всей главы. Текст сокращен
Глава 12 «Метастатическая болезнь»: обновлен литературный список для всей главы. Текст сокращен
Глава 14 «Наблюдение»: включены дополнительные данные. В частности, пересмотрены разделы 14.1.1 «Местный рецидив» и 14.1.2 «Отдаленные метастазы». Включен новый раздел по рецидиву переходно-клеточного рака после радикальной цистэктомии

#### 1.4. Конфликт интересов

Группа экспертов предоставила информацию о возможном конфликте интересов, которую можно посмотреть на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.

#### 1.5. Литература

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6.  
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
2. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6.  
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
3. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Guidelines on primary urethral carcinoma. Edition presented at the EAU Annual Congress 2013 Milan. ISBN 978-90-79754-71-7.  
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
4. 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. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date February 2014]  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
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;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.bmj.com/content/336/7652/1049.long>
8. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al.; European Association of Urology (EAU). Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):1009-18.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454009>
9. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al.; European Association of Urology. [Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma]. *Actas Urol Esp* 2010 Jan;34(1):51-62. [Article in Spanish]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223133>
10. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):815-25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157687>
11. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. *Eur Urol* 2014 Apr;65(4):778-92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373477>

## 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

### 2.1. Эпидемиология

РМП занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 380 тыс. новых случаев РМП. Данное заболевание становится причиной смерти 150 тыс. человек, при этом соотношение между полами равняется 3,8:1 [1]. У 2,7 млн человек в анамнезе имеется РМП [2].

Недавно в США проведен анализ общей и специфической по стадиям встречаемости РМП с поправкой на возраст (5-летние показатели выживаемости и смертности в период с 1973 по 2009 г.). Хотя в анализе базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) были некоторые ограничения, необходимо отметить, что за последние 30 лет показатели смертности от РМП практически не изменились, отражая недостатки в выявлении, мониторинге и лечении данной группы больных [3].

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 диагностирована у 57 %, тогда как у 43 % наступило прогрессирование первоначально диагностированного РМП после проведения органосохраняющего лечения [4].

Почти у 1/3 пациентов с ИРМП на момент проведения лечения имеются неопределяемые метастазы [5], 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 [7].

Заболеемость РМП напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [8]. Также высокий риск возникновения РМП отмечается у тех, кто начал курить в молодом возрасте, и у тех, кто подвергался пассивному курению в детстве [9]. Недавно был проведен мета-анализ, включивший 216 неэкспериментальных исследований 1961–2003 гг., в которых изучалась связь между табакокурением и развитием рака 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) [10]. 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 [11]. Риск РМП, связанного с воздействием ароматических аминов, статистически значимо выше после 10 лет воздействия и более. Средний период до диагностики РМП обычно превышает 30 лет [12,13]. В западных странах в связи с наличием строгих инструкций применение данных веществ оказывает минимальное влияние на заболеваемость РМП. Примечательно, что в последние годы изменились степень и характер профессиональной вредности благодаря развитию мер предосторожности. В популяционных исследованиях установлено, что частота РМП, связанного с профессиональной вредностью, у мужчин составляет 7,1%, при этом у женщин такой связи не установлено [14, 15].

Примером профессиональной вредности служит контакт с ароматическими аминами. Эти вещества канцерогенны для уротелия, но могут быть инактивированы путем медленного ацетилирования. У пациентов с генотипом NAT2, связанным с медленным ацетилированием, показан более высокий риск развития РМП [17], свидетельствуя о том, 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 — ацетоминифена [17].

### **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 [18]. В недавнем популяционном когортном 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), 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 повышенном риске возникновения РМП у больных, получивших ДЛТ, БТ или комбинацию ДЛТ и БТ, хотя в недавно проведенном исследовании показаны низкие показатели смертности [19]. В последнее время появилась гипотеза о том, что современные виды ДЛТ, например модулированная по интенсивности (ЛТМИ), коррелируют с более низкой частотой развития вторичного РМП и рака прямой кишки [20]. Однако, принимая во внимание отсутствие результатов длительного наблюдения, а также с учетом длительного латентного периода протекания РМП наибольшему риску подвергаются пациенты, получавшие ДЛТ в молодом возрасте, и за ними должно вестись тщательное наблюдение [20].

#### **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 РМП с пищевыми факторами. Мета-анализ 38 статей представил данные в поддержку гипотезы о том, что употребление овощей и фруктов снижает риск развития РМП [21].

#### **2.2.5. Шистосомоз мочевого пузыря**

Шистосомоз — вторая по распространенности паразитарная инфекция после малярии, ею заражены около 600 млн человек в странах Африки, Азии, Южной Америки и Карибского бассейна [23]. Несмотря на то что наличие связи между плоскоклеточным РМП и шистосомозом считается уже доказанным, в эндемичных 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. [24]. Тенденцию преобладания выявления переходного-клеточного РМП вместо плоскоклеточного связывают с уменьшением частоты обнаружения яиц бильгарции в моче, что может объясняться эффективностью лечения бильгарциоза в сельской местности [25, 26].

#### **2.2.6. Хроническая инфекция мочевыводящих путей**

ИРМП, особенно инвазивный плоскоклеточный рак, напрямую связан с наличием хронической инфекции мочевыводящих путей, помимо шистосомоза. В ряде исследований типа «случай-контроль» выявлена прямая корреляция между РМП и инфекцией мочевыводящих путей, с двукратным повышением риска РМП у пациентов с рецидивирующей инфекцией. Однако отчасти эти результаты могут быть связаны с потерей больных во время наблюдения [27]. Кроме того, к настоящему времени в проспективных исследованиях не установлено связи между РМП и бактериальной или вирусной инфекцией [28]. Однако у пациентов с длительно установленным уретральным катетером отмечается повышение риска РМП [29].

#### **2.2.7. Химиотерапия**

Использование циклофосфида, алкилирующего препарата, применяющегося при лечении лимфопролиферативных и других неонкологических заболеваний, коррелирует с последующим развитием ИРМП с латентным периодом 6–13 лет. Акролеин — это метаболит циклофосфида, который может способствовать повышению заболеваемости РМП. Эта взаимосвязь проявляется независимо от возникновения геморрагического цистита, связанного с данной терапией [30], и ограничивает одновременное применение меркаптоэтансульфоната (MESNA) [31].

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

В некоторых случаях отмечается взаимосвязь рака 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 1529 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. При множественных опухолях и РМП высокого риска отмечается более высокий риск рецидива в ВМП. Карцинома *in situ* в мочевом пузыре — это важный фактор риска последующего рецидива в ВМП [33]. В различных исследованиях показано, что поражение опухолью дистального отдела мочеточника на момент проведения радикальной цистэктомии представляет собой независимый фактор риска метакронного рецидива в ВМП [34, 35], с повышением ОР примерно в 2,6 раза [35].

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 внутрипузырного 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 переходно-клеточной карциномы ВМП (ПКВМП). Тем не менее риск развития РМП сохраняется на протяжении всей жизни, и возможны повторные рецидивы. Критерии, по которым можно достоверно прогнозировать возникновение вторичного РМП у больных с ПКВМП, не определены. В современных публикациях в качестве клинических факторов риска отмечают только наличие в анамнезе РМП до начала проведения лечения по поводу ПКВМП, а также множественных опухолей ВМП [36].

### **2.2.9. Пол**

Ретроспективный анализ больных, подвергшихся радикальной цистэктомии, продемонстрировал, что первичный ИРМП чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин (85 против 51 %) [4]. 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 [37].

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 коррелировало 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 [38–40]. Недавно в исследованиях египетских женщин было показано, что более молодой возраст начала менопаузы (< 45 лет) был фактором, связанным с повышенным риском развития РМП, в то время как большое число беременностей и применение пероральных контрацептивов были связаны со сниженным риском возникновения РМП. Корреляция была более выраженной в группе больных уротелиальным раком [41]. Также показано, что женский пол оказывал статистически значимое неблагоприятное влияние на канцер-специфическую выживаемость при наличии лимфоваскулярной инвазии у больных, которые были моложе, возможно, свидетельствуя о наличии различных клинических фенотипов [42]. В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном в Германии и включавшем 2483 пациентов, которым выполнялась радикальная цистэктомия, показана более высокая канцер-специфическая смертность у женщин. Это различие было более выраженным в начале исследования. Полученные результаты говорят о различной биологии опухоли и возможной разнице в доступе к цистэктомии в более ранние периоды времени из-за низкой осведомленности женщин о РМП [43].

### **2.2.10. Этническая 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., показано, что выживаемость после диагностики рака статистически значимо 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 пациентами европеоидной расы по 8 наиболее частым типам РМП после корректировки на социально-экономический статус и лечение в сумме дает потерю статистической значимости.

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 [44].

### 2.3. Генетические факторы

Накапливаются данные о факторах генетической предрасположенности и влияния семейного анамнеза на распространенность РМП. Взаимосвязь отягощенного семейного анамнеза изучалась в испанском исследовании по РМП (Spanish Bladder Cancer Study), и было показано, что наличие РМП у родственников в первом поколении коррелирует с увеличением риска РМП; корреляция была сильнее у более молодых пациентов. Возможным фактором, ставящим под сомнение эту зависимость, считается одинаковое воздействие факторов окружающей среды [45]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что генетические факторы играют роль в этиологии РМП.

Исследования геномной ассоциации (GWAS) по РМП позволили выявить несколько аллелей, связанных с РМП [46, 47]. Полиморфизм в двух канцероген-метаболизирующих генах, NATS и GSTM1, коррелирует с риском развития РМП. Кроме того, показано, что вместе с геном UGT1A6 они могут дополнительно увеличить влияние воздействия канцерогенов, включая курение [48].

### 2.4. Выводы и рекомендации по эпидемиологии и факторам риска (табл. 2.1 и 2.2)

Таблица 2.1. Выводы по эпидемиологии и факторам риска

Выводы	УД
Частота заболеваемости РМП за последние 5 лет не изменилась	2а
Активное и пассивное курение табака продолжает оставаться важным 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 РМП более вероятно, чем у мужчин	
В настоящее время выбор терапии не может основываться на молекулярных маркерах	

Таблица 2.2. Рекомендации по эпидемиологии и факторам риска

Рекомендация	СР
Наиболее значимой первичной профилактической мерой развития РМП является устранение активного и пассивного курения	В
Несмотря на строгие правила, рабочие должны быть проинформированы о возможном канцерогенном эффекте различных веществ, длительности воздействия и латентном периоде развития РМП. Необходимо рекомендовать меры защиты	

### 2.5. Литература

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013 Jan;63:11-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>
2. Ploeg M, Aben KK, Kiemeneij LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009 Jun;27(3):289-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
3. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol 2013 Jun;37(3):219-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485480>
4. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. 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>
5. 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>
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug;306(7):737-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>

7. 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>
8. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000 Apr;86(2):289-94.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, et al. Bladder Cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010 May;67(5):351-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447989>
13. Weistenhofer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71(13-14):906-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569594>
14. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
15. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010 Apr;102:1428-1437.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618>
16. 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>
17. Castela J, 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>
18. 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>
19. 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):2005-9; discussion 2009-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517>
20. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jul;83(3):953-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172904>
21. 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>
22. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary trans fatty acids and cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2011 Nov;20(6):530-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701388>
23. [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>
24. 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>
25. 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>



26. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosoma- associated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. *Urology* 2012 Feb;79(2):379-83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112287>
27. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006 Jun;3(6):327-40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763645>
28. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008 Sep;(218):79-84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815920>
29. Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol* 1985 Jun;133(6):1034-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3999203>
30. 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>
31. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010 Jan;62(1):9-21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039416>
32. 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; discussion 861.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
33. 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 24th EAU Congress, Stockholm, Sweden, 2012. ISBN-978-90-79754-09-0.*  
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
34. Tran W, Serio AM, Raj GV, et al. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* 2008 Jan;179(1):96-100.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997449>
35. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, et al. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer—who is at risk? *J Urol* 2009 Dec;182(6):2632-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836794>
36. 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* 2011 Mar-Apr; 29(2):130-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):729.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965044>
41. Wolpert BJ, Amr S, Ezzat S, et al. Estrogen exposure and bladder cancer risk in Egyptian women. *Maturitas* 2010 Dec;67(4):353-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813471>
42. May M, Stief C, Brookman-May S, et al. Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy. *World J Urol* 2012 Oct;30(5):707-13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984471>
43. Otto W, May M, Fritsche HM, et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and
44. perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Gend Med* 2012 Dec;9(6):481-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217567>
45. 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 Jul;117(14):3242-51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264829>

46. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Aug;16(8):1595-600.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684133>
47. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010 Nov;42(11): 978-84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972438>
48. Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P, et al. Sequence variant at 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2008 Nov; 40(11):1307-12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794855>
49. Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD, et al. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2013 Apr;73(7):2211-20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536561>

## 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). В 2010 г. вступило в силу 7-е издание TNM-классификации [1]. По сравнению с предыдущим изданием (2002) классификация РМП не претерпела существенных изменений.

### 3.2. Гистологическая классификация неинвазивного рака мочевого пузыря

В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом урологической патологии (ISUP) была принята новая классификация неинвазивного РМП. Она опубли-

Таблица 3.1. 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 in situ (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	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 — лимфатические узлы (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, запирательных, наружных подвздошных или пресакральных) ЛУ в малом тазе
N <sub>3</sub>	метастазы в одном общем подвздошном ЛУ или более
<b>M – отдаленные метастазы</b>	
M <sub>0</sub>	нет отдаленных метастазов
M <sub>1</sub>	есть отдаленные метастазы