

Клинические рекомендации – Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей – 2023-2024-2025 (07.12.2023) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С65, С66

Год утверждения (частота пересмотра): 2023

Возрастная категория: Взрослые

Пересмотр не позднее: 2025

ID:526

По состоянию на 07.12.2023 на сайте МЗ РФ

Официально применяется с 01.01.2024 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 N 1968

Разработчик клинической рекомендации

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

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Список сокращений

- БПВ – беспрогрессивная выживаемость
в/в – внутривенно
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИГХ – иммуногистохимический
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатический(ие) узел(узлы)
МКБ-11 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 11-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МСКТУ – мультиспиральная компьютерная томографическая урография
НЯ – нежелательные явления
ОВ – общая выживаемость
РМП – рак мочевого пузыря
РНУ – радикальная нефроуретерэктомия
СЛ – синдром Линча
УР – уротелиальный рак
УРВМП – уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей
ХТ – химиотерапия
ЧОО – частота объективных ответов
CIS (англ. carcinoma in situ) – карцинома in situ
ECOG – PS (англ. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) – оценка общего состояния онкологического пациента по шкале Восточной объединенной группы

онкологов

FISH – флуоресцентная in situ гибридизация

RECIST (англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – критерии ответа солидных опухолей на терапию

iRECIST (англ. Immune-modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – критерии иммуноопосредованного ответа солидных опухолей

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат офф-лейбл, не утвержденный государственными регулирующими органами, либо не упомянутый в инструкции по применению, либо применяемый по показанию или по иным параметрам применения (лекарственная форма, режим дозирования, для популяции) способом, не упомянутым в утвержденной инструкции.

Термины и определения

Адьювантная химиотерапия – лекарственная терапия, проводимая после выполнения радикальной операции, направленная на уничтожение отдаленных микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости пациентов.

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

Неoadьювантная химиотерапия – лекарственная химиотерапия, проводимая непосредственно перед хирургическим удалением первичной опухоли для улучшения результатов операции или лучевой терапии, для предотвращения образования метастазов.

Нефроуретерэктомия – операция по удалению почки и мочеточника целиком (включая интрамуральный отдел мочеточника), в ряде случаев требующая одновременного выполнения резекции мочевого пузыря.

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

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

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

MMR (англ. mismatch repair deficiency) – система репарации ошибочно встроенных неповрежденных неспаренных нуклеотидов.

PD-1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1.

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1.

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По распространенности среди злокачественных опухолей уротелиальный рак (УР) занимает 4-е место после рака предстательной, молочных желез, легкого и колоректального

рака [1]. Данный вид опухоли может возникать как в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник).

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

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) представляет собой более агрессивный по своей природе вид опухоли: так, 60% случаев УРВМП на момент установления диагноза представлены инвазивными формами, у 7% пациентов есть метастазы, в то время как при раке мочевого пузыря (РМП) инвазивные формы встречаются в 15-25% случаев [2, 3]. Пик заболеваемости приходится на 70-90 лет, при этом УРВМП в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [4].

Наследственные случаи УРВМП связаны с наследственным неполипозным колоректальным раком [5]. Пациенты с подтвержденным высоким риском развития неполипозного колоректального рака должны пройти секвенирование ДНК, как и члены их семей [6]. У 98% больных УРВМП, ассоциированным с синдромом Линча (СЛ), по данным иммуногистохимического (ИГХ) анализа, выявляется мутация гена, которая приводит к потере экспрессии белка, отвечающего на предрасположенность к развитию нарушений системы репарации ошибочно встроенных неповрежденных неспаренных нуклеотидов (MMR – mismatch repair deficiency) (у 46% пациентов отмечалась микросателлитная нестабильность, у 54% – микросателлитная стабильность) [7]. Большинство опухолей развивалось у носителей мутации гена MSH2 [8].

В настоящее время ряд факторов окружающей среды оказывает влияние на развитие УРВМП [9], однако опубликованные данные, подтверждающие роль этих факторов, недостаточно достоверны, за исключением влияния курения и аристолоховой кислоты.

Курение увеличивает риск развития УРВМП с 2,5 до 7 [10]. Профессиональная деятельность, связанная с определенными ароматическими аминами (лакокрасочная, текстильная, химическая, нефтяная и угольная промышленность), также служит фактором риска [9]. У людей, занятых на таких производствах, реализуется карциногенный эффект определенных химических веществ (бензидин и β -нафталин). Экспозиция составляет около 7 лет (латентный период – до 20 лет). Риск развития УРВМП после контакта с ароматическими аминами повышается в 8 раз [9].

Аристолоховая кислота – нитрофенантренкарбоновая кислота, вырабатываемая растениями рода *Aristolochia*, оказывает множественное влияние на мочевыводящие пути. Аристолоховая кислота необратимо повреждает проксимальные каналцы почек, что приводит к хроническому тубулоинтерстициальному нефриту, в то время как мутагенные свойства этого химического канцерогена приводят к развитию УРВМП [11, 12]. Аристолоховая кислота также связана с развитием РМП, рака почки, гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы [13]. Известны 2 пути попадания аристолоховой кислоты в организм человека: загрязнение сельскохозяйственных продуктов растениями рода *Aristolochia* (Кирказон) (например, случай балканской эндемической нефропатии [14]) и прием средств на основе этих растений [15, 16]. Травы рода *Aristolochia* используются во всем мире, особенно в традиционной китайской медицине и в Тайване [12]. У менее чем 10% людей, подвергшихся воздействию аристолоховой кислоты, развивается УРВМП [11].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Уротелиальный рак чаще всего представлен РМП (90-95%), гораздо реже встречается УРВМП (5-10%) [17, 18, 19], в западных странах ежегодная заболеваемость УРВМП составляет почти 2 случая на 100 тыс. населения. За последние несколько десятилетий этот показатель вырос за счет лучшей выявляемости и увеличения выживаемости больных РМП [2]. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. Сопутствующая карцинома *in situ* (carcinoma *in situ*, CIS) верхних мочевыводящих путей диагностируется с частотой от 11 до 36% [2]. У 17% больных УРВМП также выявляют РМП [20]. Рецидив заболевания в мочевом пузыре встречается у 31-50% пациентов, страдающих УРВМП [21], в то время как рецидив в лоханке с контралатеральной стороны – только в 2-6% случаев [22].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По МКБ-11 такие опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения новообразования:

- С65 – злокачественное новообразование почечных лоханок;
- С66 – злокачественное новообразование мочеточника.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гистологические типы

Более 95% уротелиальных опухолей развивается из уротелия и относится к УРВМП или РМП. Что касается УРВМП, морфологические варианты описаны как более часто встречаемые при уротелиальных опухолях почки. Эти варианты относятся к опухолям высокого злокачественного потенциала (high-grade) и соответствуют одному из следующих вариантов: микропапиллярному, светлоклеточному, нейроэндокринному или лимфоэпителиальному. Рак собирательных протоков имеет сходные характеристики с УРВМП благодаря общему эмбриональному происхождению.

Опухоли верхних мочевыводящих путей с неуротелиальной морфологической структурой довольно редки. Эпидермоидный рак верхних мочевыводящих путей диагностируется менее чем в 10% случаев опухолей чашечно-лоханочной системы и еще реже наблюдается при опухолях мочеточника. Другие морфологические типы представлены аденокарциномой (< 1%), нейроэндокринным раком и саркомой.

Классификация

Классификация и морфология УРВМП сходна с таковыми при РМП [17]. Выделяют неинвазивные папиллярные опухоли: папиллярный УР с низким (low-grade) или высоким (high-grade) злокачественным потенциалом, плоские поражения (CIS) и инвазивный рак. Все варианты уротелиальных опухолей, описанные для мочевого пузыря, также могут встречаться в верхних мочевыводящих путях.

TNM-классификация злокачественных опухолей Международного союза по борьбе с онкологическими заболеваниями, 2017 (8-й пересмотр)

Согласно TNM-классификации (от англ. tumor, nodus и metastasis – опухоль, узел, метастазы), в качестве регионарных лимфатических узлов (ЛУ) рассматриваются ЛУ ворот почки, парааортальные, паракавальные и для мочеточника – тазовые ЛУ. Сторона поражения не влияет на N-классификацию.

Стадирование заболевания

Стадирование опухолей лоханки и мочеточника осуществляется в соответствие с классификацией TNM AJCC/UICC (2017) 8-го пересмотра (American Joint Committee on Cancer, AJCC – Американский объединенный комитет по изучению рака, Union Internationale Contre le Cancer, UICC – Международный союз по борьбе с онкологическими заболеваниями).

- Критерий T (первичная опухоль)
 - T_x – первичная опухоль не может быть оценена;
 - T₀ – нет данных, указывающих на наличие первичной опухоли;
 - T_a – неинвазивный папиллярный рак;
 - T_{is} – CIS;
 - T₁ – опухоль вовлекает субэпителиальную соединительную ткань;
 - T₂ – опухоль поражает мышечный слой;
 - T₃ – (почечная лоханка) опухоль прорастает за пределы мышечной оболочки в перипельвикальную жировую ткань или почечную паренхиму; (мочеточник) опухоль прорастает за пределы мышечного слоя в периуретеральную жировую клетчатку;
 - T₄ – опухоль вовлекает соседние органы или прорастает через почку в паранефральную клетчатку.

- Критерий N (регионарные лимфатические узлы)
 - N_x – регионарные ЛУ не могут быть оценены;
 - N₀ – нет метастазов в регионарных ЛУ;
 - N₀ – без наличия регионарных метастазов;
 - N₁ – метастаз в 1 ЛУ размером 2 см и менее в наибольшем измерении;
 - N₂ – метастаз в 1 ЛУ размером более 2 см или несколько метастазов в ЛУ.

- Критерий M (отдаленные метастазы)
 - M₀ – нет отдаленных метастазов;
 - M₁ – есть отдаленные метастазы.

Соответствие стадий опухолевого процесса в зависимости от категорий TNM представлено в табл. 1.

Таблица 1. Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM

Стадия	Категория		
	N	M	
0is, 0a	Tis, T _a	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀

III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диагноз УРВМП может быть установлен на основании симптомов или выявлен случайно. Наиболее распространенный симптом – макро- или микрогематурия, выявляемая в 70-80% случаев [23, 24].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния по данным:

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

Клинический диагноз основан на результатах:

1. обнаружения новообразования лоханки, мочеточника или чашечек почки, накапливающего контрастный препарат (с использованием методов инструментального обследования);
2. верификации злокачественного новообразования по данным заключения морфологического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.

Хирургическое лечение возможно и при отсутствии морфологической верификации: у пациентов с выявленными солидными новообразованиями лоханки, мочеточника или чашечек почки, накапливающими контрастный препарат при оптимальном лучевом исследовании – компьютерная томография (КТ) с контрастированием и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациентов с наличием макрогематурии и/или наличием СЛ при отсутствии опухоли в мочевом пузыре с целью выявления УРВМП [25].

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

Комментарий: диагноз УРВМП может быть установлен на основании симптомов или выявлен случайно. Наиболее распространенный симптомом – макро- или микрогематурия, выявляемая в 70-80% случаев [23, 24].

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр пациентов с наличием макрогематурии и боли в поясничной области с целью исключения УРВМП [25].

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

Комментарий: боль в боку отмечается примерно в 20% случаев, а пальпируемое образование в области поясницы – примерно у 10% пациентов [26, 27]. Системные симптомы

(включая анорексию, потерю массы тела, недомогание, усталость, лихорадку, ночную потливость или кашель), связанные с УРВМП, должны насторожить и призвать к более тщательному выявлению метастатического процесса, также они связаны с худшим прогнозом [26, 27].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнять всем пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области и/или пальпируемым образованием в поясничной области цитологический анализ мочи с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), общий (клинический) анализ мочи с целью исключения УРВМП [25, 28].

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

Комментарий: положительный результат цитологического исследования мочи позволяет заподозрить УРВМП при условии, что цистоскопия не выявила изменений и исключена CIS мочевого пузыря и простатической уретры [17]. При диагностике УРВМП цитологическое исследование обладает меньшей чувствительностью, чем при РМП, даже при high-grade опухолях, и в идеале должно выполняться *in situ* (т.е. из полости почки). Положительный результат цитологического исследования может помочь в стадировании, поскольку ассоциирован с мышечной инвазией и распространением опухолевого процесса за пределы органа.

Выявление молекулярных нарушений при FISH становится все более и более популярным для скрининга УР, однако результаты пока предварительные. Использование FISH может быть ограничено преобладанием высокодифференцированных рецидивирующих опухолей в популяции пациентов после органосберегающих операций. Следовательно, FISH в настоящее время обладает ограниченной ценностью, в качестве метода контроля УРВМП [29, 30].

- Рекомендуется всем пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области и/или пальпируемым образованием в поясничной области выполнить развернутый общий клинический анализ крови, общетерапевтический биохимический анализ крови с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [157].

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

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на УРВМП выполнить коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза): определение уровня протромбина, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена, D-димера с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [157].

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

- Рекомендуется всем пациентам с подтвержденным диагнозом УРВМП выполнить бактериологический анализ мочи (посев мочи) с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [157].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнять пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП мультиспиральную компьютерную томографическую

урографию (МСКТУ) брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастным усилением [25, 31-34].

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

Комментарий: МСКТУ считается "золотым стандартом" для обследования верхних мочевыводящих путей, заняв место экскреторной урографии (данное исследование должно выполняться при оптимальных условиях, особенно с включением экскреторной фазы, необходимо выполнять сканирование в спиральном режиме (с шагом в 1 мм) до и после введения контрастного вещества).

Уровень выявления УРВМП считается достаточным для исследований такого типа: чувствительность – 96%, специфичность – 99% для полиповидных опухолей размером от 5 до 10 мм [26]. Чувствительность снижается до 89% для полиповидных опухолей размером менее 5 мм и составляет 40% для опухолей размером менее 3 мм. При помощи МСКТУ также можно оценить толщину стенки лоханки почки или мочеточника при подозрении на УРВМП. Основной сложностью остается идентификация плоских поражений, которые не определяемы до тех пор, пока не разовьется массивная инфильтрация.

Было показано, что выявление гидронефроза на этапе дооперационного обследования ассоциировано с распространенным патологическим процессом и худшими онкологическими результатами [35]. Наличие увеличенных ЛУ – предиктор неблагоприятного прогноза УРВМП [36].

- Рекомендуется всем пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области выполнять ультразвуковое исследование почек, забрюшинного пространства, мочевого пузыря для исключения УРВМП и мочевого пузыря. Всем пациентам с подтвержденным УРВМП рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинных и подвздошных ЛУ [37, 38].

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

- Рекомендуется пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП выполнение МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением (при установлении диагноза) [25].

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

Комментарий: допускается заменить МСКТ органов грудной клетки на рентгенографию органов грудной клетки, если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед.

- Рекомендуется пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП проведение МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастным усилением [39, 25].

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

Комментарий: МРТ показана тем пациентам, которым не удастся выполнить МСКТУ. Частота выявления УРВМП при МРТ составляет 75% (введение контрастного вещества для опухолей размером менее 2 см). Однако МРТ с контрастным усилением противопоказана некоторым пациентам со сниженной почечной функцией (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) из-за риска развития нефрогенного системного фиброза. МРТ без контрастного усиления считается менее ценной для диагностики УРВМП по сравнению с МСКТУ [39].

- Рекомендуется выполнение цистоскопии, уретероскопии, уретеропиелоскопии с биопсией пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП при дооперационном обследовании (при технической возможности), пациентам с макрогематурией при отсутствии опухоли в мочевом пузыре с целью выявления УРВМП [25, 40].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: уретероскопия – лучший метод для диагностики УРВМП. С помощью гибкого уретероскопа можно макроскопически осмотреть мочеточник и большие чашечки почки в 95% случаев, оценить вид опухоли, выполнить биопсию, определить степень злокачественности опухоли в 90% случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов. Также с помощью данного метода можно получить материал для цитологического исследования непосредственно из мочеточника, выполнить ретроградную пиелограмму [41]. Гибкая уретероскопия особенно полезна при диагностике у пациентов, которым планируется органосберегающее лечение, и у пациентов с единственной почкой. Данные о степени злокачественности опухоли при биопсии во время уретероскопии, ипсилатеральном гидронефрозе и результат цитологического исследования мочи могут помочь принять решение о радикальной нефруретерэктомии (РНУ) или эндоскопическом лечении. Тем не менее, недавние исследования предполагают более высокую частоту внутривезикулярного рецидива после РНУ у пациентов, которым выполнили диагностическую уретероскопию до операции [42, 43].

Технические разработки в области гибкой уретероскопии, использование новых методов визуализации улучшают диагностику плоских повреждений [44]. Узкополосная визуализация NBI (англ. narrow band imaging – узко спектральная визуализация) служит многообещающей методикой, однако эти выводы пока предварительные [45-47].

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии почек (динамической нефросцинтиграфии) всем пациентам с подтвержденным диагнозом УРВМП, имеющим нарушение почечной функции и (или) единственную функционирующую почку или билатеральное поражение верхних мочевыводящих путей (двухсторонние опухоли лоханки, мочеточников) и (или) риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [157, 159].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется сцинтиграфия костей всего тела (остеосцинтиграфия) больным УРВМП с большим объемом опухолевого поражения, а также костными болями, переломами костей, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при наличии местно-распространенного или метастатического УРВМП (стадии сT3a-T4 и/или N+ и/или M1) с целью выявления метастатического поражения костей скелета [157, 159].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прицельная КТ и/или МРТ пораженных элементов скелета с целью подтверждения метастатического поражений костей у больных УРВМП с повышенным накоплением радиофармпрепарата при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) с целью оптимизации объема лучевой диагностики [159].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется больным УРВМП, имеющим неврологические симптомы, выполнение МРТ головного мозга с внутривенным (в/в) контрастированием для выявления метастатического поражения головного мозга (при противопоказаниях к МРТ допустимо выполнение КТ головного мозга с в/в контрастированием) [160].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется диагностику УРВМП у пациентов с наследственными онкологическими синдромами проводить с участием врача-генетика (медико-генетическое консультирование пробанда, а также его родственников – возможных носителей патогенной мутации) [49].

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

Комментарии: наследственный УР встречается в недифференцированной когорте пациентов с частотой около 0,5-1% и относится в основном к проявлениям синдрома Линча (СЛ) – наследственного онкологического синдрома, который обусловлен мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных нуклеотидов MMR (англ. mismatch repair deficiency): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 или EPCAM. При этом синдроме в порядке убывания по частоте встречаемости описаны колоректальный, эндометриодный рак, рак яичников, желудка, уротелиальные карциномы различных отделов мочевыделительной системы, рак предстательной железы и некоторые другие типы опухолей. Чаще РМП развивается при мутации в MSH2. На наследственный характер заболевания может указывать молодой возраст пациента, неблагоприятный семейный онкологический анамнез, первично-множественные опухоли, новообразования в других органах-мишенях СЛ в анамнезе пациента. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в анализе микросателлитной нестабильности, высокую степень которой (статус MSI-H – high level microsatellite instability – высокая микросателлитная нестабильность) рассматривают как вероятное подтверждение заболевания. Минимальная панель из 5 мононуклеотидных STR-маркеров (англ. short tandem repeats – короткие tandemные повторы), зачастую используемая при колоректальном раке, в опухолях других типов обладает недостаточной чувствительностью. В связи с этим статус MSI-H в уротелиальных карциномах следует определять с помощью ИГХ-анализа и выявления потери экспрессии одного из ключевых участников системы репарации неспаренных оснований: MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 [48]. В случае выявления MSI-H наиболее информативное генетическое исследование – определение герминальной мутации в генах-кандидатах СЛ с помощью высокопроизводительного секвенирования (ВПС, или NGS – next generation sequencing) панели генов MMR. В отдельных случаях РМП может развиваться у носителей герминальных мутаций в генах BRCA1/2, MUTYH, RB1 и некоторых др. Если молодой пациент не удовлетворяет диагностическим критериям СЛ, то ему может быть выполнено ВПС экзона или мультигенной онкологической панели [49].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Хирургическое лечение

- Рекомендуется больным УРВМП, не имеющим отдаленных метастазов, проводить хирургическое лечение. Основные критерии выбора объема операции (органосохраняющая или органуносящая) – локализация, глубина инвазии, злокачественный потенциал (grade), а также размеры и количество опухолей. Лечебная тактика может быть скорректирована в зависимости от наличия облигатных показаний к органосохраняющему лечению и коморбидного фона пациента [50, 25].

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

Комментарий: хирургическое вмешательство через 45 дней и более от момента установления диагноза увеличивает риск прогрессирования заболевания [50].

3.1.1. Лечение больных уротелиальным раком собирательной системы почки, не имеющих отдаленных метастазов

3.1.1.1. Органосохраняющее хирургическое лечение

- Рекомендуется органосохраняющее хирургическое лечение в объеме эндоскопической или перкутанной электрорезекции собирательной системы почки, электрокоагуляции или лазерной коагуляции опухоли собирательной системы почки следующим категориям пациентов:

- с солитарными опухолями менее 1,5 см, имеющими строение папиллярного УР LG и соответствующими категории сTa-T1 собирательной системы почки [25, 51, 52];

- с двухсторонними опухолями лоханки, опухолями собирательной системы единственной почки или единственной функционирующей почки, тяжелой хронической болезнью почек, наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей (прежде всего с СЛ) [25, 51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется биопсия опухоли до выполнения электрокоагуляции или лазерной абляции опухоли собирательной системы почки [50, 25].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется для лазерной коагуляции у больных УР собирательной системы почки использовать лазеры Nd:Yag (глубина пенетрации 4-6 мм) или Ho:Yag (микропенетрация менее 0,5 мм) [52].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнение органосохраняющего лечения больных УР собирательной системы почки только в учреждениях, обладающих необходимым опытом и техническим оснащением [50, 25].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: согласно данным систематического обзора литературы, органосохраняющее эндоскопическое хирургическое лечение при УРВМП LG обеспечивает онкологические результаты, сопоставимые с нефруретерэктомией, резекцией мочевого пузыря, позволяя сохранить функцию почки [53]. Выбор метода лечения осуществляется с учетом технических ограничений и опыта хирурга. Для органосохраняющего лечения опухолей лоханки, средней и верхней групп чашечек наиболее удобной методикой служит эндоскопическая электрорезекция/лазерная коагуляция, для адекватного выполнения которой требуется гибкий уретероскоп [52, 54]. Опухоли лоханки и нижней чашечки Ta-T1LG, которые невозможно удалить пиелоскопически из-за недостаточного изгиба дистального участка уретеропиелоскопа, могут рассматриваться как показание к перкутанной электрорезекции/абляции. Перкутанный доступ ассоциирован с большим риском диссеминации опухоли по сравнению с эндоскопическим [52, 55].

3.1.1.2. Радикальная нефруретерэктомия с резекцией устья мочеточника

- Рекомендуется выполнение РНУ с резекцией устья мочеточника следующим категориям пациентов:

-- при опухолях верхней и средней третей мочеточника сT > T1 и/или HG;

-- при отсутствии технической возможности выполнения органосохраняющих операций [52].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется выполнять РНУ с резекцией устья мочеточника лапаротомным доступом всем пациентам с инвазивным УР мочеточника [56-62, 25].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется выполнять лапароскопическую или лапароскопическую робот-ассистированную РНУ с резекцией устья мочеточника отобранным пациентам с неинвазивным УР мочеточника cT > T3 [56-62, 25].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется избегать вскрытия просвета мочевыводящих путей во время РНУ с резекцией устья мочеточника [25].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнять резекцию мочевого пузыря с устьем мочеточника со стороны поражения в качестве обязательного этапа РНУ всем больным УРВМП [25].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнить удаление забрюшинных ЛУ во время РНУ с резекцией устья мочеточника больным раком мочеточника cT2-T4 и/или HG [63-67].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при УРВМП зависит от категории T и злокачественного потенциала (grade) опухоли, составляя 2,2% при категориях Ta-T1 и 0% при LG [63, 66]. В случаях, когда адекватное дооперационное стадирование по категории T и/или оценка злокачественного потенциала (grade) невозможны, решение о лимфодиссекции принимается индивидуально.

Лечебная роль лимфодиссекции у больных УРВМП окончательно не доказана, тем не менее, адекватное стадирование опухолевого процесса при гистологическом исследовании препаратов, полученных во время лимфодиссекции, дает возможность отобрать кандидатов для адьювантного лечения, имеющего доказанную эффективность (см. ниже).

Оптимальные границы лимфодиссекции не определены. Согласно данным единственного исследования, при УР собирательной системы правой почки целесообразно удаление паракавадных лимфатических узлов от ножек диафрагмы до уровня устья нижней брыжеечной артерии, при УР собирательной системы левой почки – парааортальных лимфатических узлов от ножек диафрагмы до уровня устья нижней брыжеечной артерии [68].

- Рекомендуется выполнение патологоанатомического исследования операционного материала – препаратов удаленных тканей больных УРВМП [69].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 1).

3.1.2. Органосохраняющее лечение

- Рекомендуется выполнение органосохраняющего лечения больных УР собирательной системы почки только в учреждениях, обладающих необходимым опытом и техническим оснащением [50, 25].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется органосохраняющее хирургическое лечение в объеме эндоскопической или перкутанной электрорезекции, электрокоагуляции или лазерной абляции опухоли мочеточника следующим категориям пациентов:

-- с солитарными опухолями мочеточника менее 1,5 см, имеющими строение папиллярного УР LG и соответствующим категории сTa-T1 [25, 51, 52];

-- с двухсторонними опухолями верхних мочевых путей, опухолями мочеточника единственной почки или единственной функционирующей почки, тяжелой хронической болезнью почек, наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей (прежде всего с СЛ) [25, 51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется биопсия опухоли до выполнения электрокоагуляции или лазерной абляции опухоли мочеточника [50, 25].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется для лазерной коагуляции мочеточника у больных УР использовать лазеры Nd:Yag (глубина пенетрации 4-6 мм) или Ho:Yag (микропенетрация менее 0,5 мм) [52].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнение резекции мочеточника следующим категориям пациентов:

-- с УР верхней и средней третей мочеточника Ta-T1LG, которым невозможно выполнить эндоскопическое хирургическое вмешательство;

-- с УР нижней трети мочеточника независимо от категории T и злокачественного потенциала (grade);

-- с опухолями мочеточника тяжелой хронической болезнью почек, наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей (прежде всего с СЛ) [25, 51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: резекция мочеточника должна выполняться в пределах визуально не измененной части органа. При опухолях нижней трети мочеточника обязательно также удаление части стенки мочевого пузыря с мочеточниковым устьем. Метод реконструкции мочеточника выбирается индивидуально, при этом может использоваться анастомоз конец-в-конец, анастомоз культи резецированного мочеточника с мочевым пузырем, вторым мочеточником, операция Боари, замещение дефекта петель тонкой кишки [70-73].

Радикальная нефруретерэктомия с резекцией устья мочеточника

- Рекомендуется выполнение радикальной РНУ с резекцией устья мочеточника следующим категориям пациентов:

-- с УР верхней и средней третей мочеточника сT > T1 и/или HG;

-- с УР мочеточника, которым невозможно выполнить органосохраняющее лечение [52].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: РНУ с резекцией устья мочеточника при УР мочеточника выполняется по тем же принципам, которые описаны для рака собирательной системы почки – использование открытого доступа при инвазивных опухолях, профилактика вскрытия просвета мочевых путей во время операции, выполнение резекции мочевого пузыря с устьем мочеточника со стороны поражения [52].

- Рекомендуется выполнить удаление забрюшинных ЛУ во время РНУ с резекцией устья мочеточника больным УР мочеточника сT2-T4 и/или HG [63-67].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

при УРВМП зависит от категории Т и злокачественного потенциала (grade) опухоли, составляя 2,2% при категориях Та-Т1 и 0% при LG [63, 66]. В случаях, когда адекватное дооперационное стадирование по категории Т и/или оценка злокачественного потенциала (grade) невозможны, решение о лимфодиссекции принимается индивидуально.

Лечебная роль лимфодиссекции у больных УРВМП окончательно не доказана, тем не менее, адекватное стадирование опухолевого процесса при гистологическом исследовании препаратов, полученных во время лимфодиссекции, дает возможность отобрать кандидатов для адъювантного лечения, имеющего доказанную эффективность (см. ниже).

Оптимальные границы лимфодиссекции не определены. Согласно данным единственного исследования, целесообразно удаление лимфатических узлов:

- при раке верхней и средней трети мочеточника от ножек диафрагмы до уровня бифуркации аорты (паракавадных – при правостороннем, парааортальных – при левостороннем поражении);

- при раке нижней трети мочеточника – от уровня бифуркации аорты сверху до входа в паховый канал снизу, от латерального кожного нерва бедра латерально, до стенки мочевого пузыря медиально [68].

- Рекомендуется выполнение патологоанатомического исследования операционного материала – препаратов удаленных тканей больных УРВМП [69].

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

3.2. Периоперационное лечение

3.2.1. Внутрипузырная и внутриполостная терапия

- Рекомендуется выполнять однократную внутрипузырную инстилляцию #митомицина** или #доксорубицина** больным УРВМП, подвергнутым РНУ с резекцией устья мочеточника или органосохраняющему хирургическому лечению [74-78, 173-175].

- #Митомицин**: 40 мг в 40 мл натрия хлорида** внутрипузырно, перед удалением уретрального катетера, установленного после РНУ, экспозиция – 1-2 часа.

- #Доксорубицин**: 40-50 мг в 25-50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** внутрипузырно, перед удалением уретрального катетера, установленного после РНУ, экспозиция – 1-2 часа.

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

Комментарии: частота рецидивов УРВМП в мочевом пузыре после хирургического лечения достигает 22-47%. В 2 рандомизированных исследованиях и метаанализе данных показано, что единичная инстиляция химиопрепарата в мочевой пузырь в течение 2-10 сут после РНУ с резекцией устья мочеточника снижает риск рецидива в течение 1-го года наблюдения. До инстиляции необходимо выполнение цистографии для исключения риска попадания химиопрепарата в брюшную полость [79-81]. Доказательств эффективности метода после органосохраняющего лечения нет, однако с высокой степенью вероятности результаты должны быть аналогичны данным, полученным у пациентов, подвергнутых РНУ с резекцией устья мочеточника.

- Рекомендуется избегать рутинного назначения адъювантной терапии внутриполостной (введение противоопухолевых препаратов в собирательную систему почки и мочеточник) больным УРВМП, подвергнутым органосохраняющему лечению [82].

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

Комментарий: адъювантная внутриполостная антеградная (через нефростому) и ретроградная (через мочеточниковый катетер) БЦЖ-терапия и химиотерапия (ХТ) у больных, подвергнутых органосохраняющему лечению УРВМП изучалась в нескольких

небольших исследованиях. Систематический обзор литературы и метаанализ данных показал отсутствие различий частоты рецидивов, прогрессирования, специфической выживаемости и ОВ в зависимости от метода адьювантной внутриводостной терапии (антеградная или ретроградная терапия или их комбинация), а также отсутствие различий частоты рецидивов после наблюдения по сравнению с адьювантной внутриводостной терапией.

3.2.2. Неадьювантная и адьювантная системная терапия

Доказательная база, обосновывающая применение периоперационной ХТ у больных УРВМП, крайне скудная.

- Рекомендуется проведение неадьювантной терапии отобранными больными УРВМП pT3-T4 и/или pN+, у которых техническая возможность радикального удаления опухолевых масс представляется сомнительной [83-87].

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

Комментарий: по данным нескольких небольших исследований и их метаанализа, неадьювантная ХТ у больных УРВМП, которым планировалась РНУ с резекцией устья мочеточника, позволяет снизить категорию Т, уменьшить частоту рецидивов и снизить риск смерти на 59% [83-87]. Однако методологические особенности завершённых исследований обуславливают низкую доказательную ценность полученных результатов и не позволяют рекомендовать неадьювантную ХТ в качестве стандартного лечебного подхода всем пациентам.

- Рекомендуется для проведения неадьювантной ХТ использовать режимы, основанные на препаратах платины [83-87].

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

Комментарий: в завершённых к настоящему времени исследованиях неадьювантной ХТ у больных УРВМП чаще всего применялись режимы: гемцитабин**, цисплатин**;
гемцитабин**, карбоплатин**;
метотрексат**, доксорубин**, цисплатин**, винбластин** [83-87].

- Рекомендуется проведение адьювантной ХТ гемцитабином** и препаратом платины больными УРВМП pT3-T4 и/или pN+, подвергнутых радикальному хирургическому лечению [50, 88-92].

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

Комментарий: в рандомизированном исследовании III фазы было продемонстрировано, что адьювантная ХТ, основанная на препарате платины (цисплатине** или карбоплатине** при противопоказаниях к цисплатину**) и гемцитабине**, увеличивает специфическую и безметастатическую выживаемость при УРВМП T2-T4 и/или N+ по сравнению с наблюдением. Данные по ОВ ожидаются [50].

- Рекомендуется проведение адьювантной терапии #ниволумабом** (240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед в течение 1 года) больными УРВМП pT3-4N0/+M0R0, независимо от статуса PD-L1 и проведения неадьювантной ХТ [93, 94].

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

Комментарий: по данным рандомизированного исследования III фазы CheckMate 275, включавшем 709 радикально оперированных больных УР группы высокого риска прогрессирования (T2-4 и/или N+), в том числе – 21% больных УРВМП, получавших или не получавших неадьювантную ХТ, адьювантная иммунотерапия #ниволумабом** достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость, выживаемость без рецидива за пределами мочевыводящих путей, безметастатическую выживаемость независимо от статуса PD-L1 в

опухоли и проведения неoadьювантной ХТ. Адьювантная иммунотерапия ассоциирована с благоприятным профилем безопасности и не ухудшает качество жизни пациентов [93-95].

3.2.3. Адьювантная лучевая терапия

- Рекомендуется избегать рутинного назначения адьювантной лучевой терапии (ЛТ) больным УРВМП после хирургического лечения [96, 97].

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

Комментарий: предположительно, адьювантная ЛТ может снизить частоту местных рецидивов после хирургического лечения, однако данные разных исследований противоречивы [96, 97], поэтому метод стандартом не служит и используется в отобранных случаях с/без ХТ.

3.3. Лечение больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП

3.3.1. Хирургическое лечение олигометастатического УРВМП

- Рекомендуется удаление солитарных метастазов отобранным больным УРВМП [98].

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

Комментарий: данных, подтверждающих роль метастазэктомии у пациентов с распространенным онкологическим процессом, нет. Тем не менее, в исследовании, включавшем больных как УРВМП, так и РМП, продемонстрировано, что удаление метастатических очагов может быть безопасным и онкологически обоснованным у строго отобранных пациентов с предполагаемой большой продолжительностью жизни [98]. В отсутствие данных рандомизированных исследований целесообразность метастазэктомии должна оцениваться на индивидуальной основе.

3.3.2. Системная противоопухолевая терапия неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного УРВМП

Схемы химиотерапии и иммунотерапии, применяемые при неоперабельном местно-распространенном и диссеминированном УРВМП, и используемые в данном разделе:

Режимы химиотерапии

- GC [73]:

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

-- #цисплатин** – 70 мг/м² в/в в 1(2)-й день и гидратация (изотонический раствор натрия хлорида** (≈ 2,5 л) с целью поддержания диуреза более 100 мл/ч в процессе введения #цисплатина** и в последующие 3 ч.

Цикл повторяют каждые 4 нед;

- GemCarbo [100]:

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

-- #карбоплатин** – АUC-4-5 в 1-й день (дозовый режим может быть изменен в зависимости от клинической ситуации – вынужденная редукция или эскалация дозы в пределах АUC-3-6).

Цикл повторяют каждые 3 нед;

- MVAC [101, 107]:

- #винбластин** – 3 мг/м² в/в в 2, 15, 22-й дни;
- #доксорубицин** – 30 мг/м² в/в в 2-й день;
- #метотрексат** – 30 мг/м² в/в в 1, 15, 22-й дни;
- #цисплатин** – 70 мг/м² во 2-й день и гидратация.

Цикл повторяют каждые 4 нед;

- DD-MVAC [102, 107]:

- #винбластин** – 3 мг/м² в/в в 2-й день;
- #доксорубицин** – 30 мг/м² в/в в 2-й день;
- #метотрексат** – 30 мг/м² в/в в 1-й день;
- #цисплатин** – 70 мг/м² в 2-й день и гидратация;
- рчГ-КСФ

Цикл повторяют каждые 2 нед;

- винфлунин – внутривенно медленно в течение 20 мин, по 320 мг/м² каждые 3 нед. (дозовый режим может быть изменен в зависимости от клинической ситуации – редукция дозы до 250-280 мг/м²) [103];

- #паклитаксел** 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни; цикл 28 дней, или 175 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день [161-163];

- #доцетаксел** 75-100 мг/м² в 1-й день (цикл – 21 день) [161-165];

- #гемцитабин** 1000-1250 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни (цикл – 28 дней) [166-168].

Иммуноонкологические препараты (моноклональные антитела)

- атезолизумаб** – 840 мг (в/в инфузия каждые 2 нед), или 1200 мг (в/в инфузия каждые 3 нед), или 1680 мг (в/в инфузия каждые 4 нед). Первую дозу атезолизумаба** необходимо вводить в течение 60 мин. При хорошей переносимости 1-й инфузии все последующие введения можно проводить в течение 30 мин [104];

- пембролизумаб** – 200 мг (в/в инфузия в течение 30 мин каждые 3 нед) или 400 мг 1 раз в 6 нед [105];

- авелумаб** – 800 мг (в/в инфузия в течение 60 мин каждые 2 нед) [106];

- ниволумаб** – 3 мг/кг или 240 мг (в/в инфузия каждые 2 нед), либо 480 мг (в/в инфузии каждые 4 нед). Первое введение должно идти в течение 60 мин, при хорошей переносимости все последующие – в течение 30 мин [95].

Оценка эффективности ХТ проводится на основании критериев ответа солидных опухолей на лечение (RECIST 1.1.). Оценка эффективности иммунотерапии проводится на основании критериев иммуноопосредованного ответа солидных опухолей на лечение (iRECIST 1.1.) (приложение Г3).

Первая линия лекарственной терапии

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

- Рекомендуется пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, не имеющим противопоказаний к назначению цисплатина**. В 1-й линии терапии назначать ХТ в режимах GC или MVAC или DD-MVAC [107, 108, 169].

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

Комментарий: противопоказание к назначению цисплатина** – наличие не менее 1 из следующих критериев: соматический статус по классификации ECOG более 1; скорость

клубочковой фильтрации (СКФ)-60 мл/мин/1,73 м² и менее; снижение слуха – 2-я степень и более; периферическая нейропатия – 2-я степень и более; сердечная недостаточность III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association) [109].

В рандомизированном исследовании III фазы (n = 405) больные УР IV стадии, не получавшие предшествующей терапии, были рандомизированы на ХТ по схеме GC или M-VAC. Режимы продемонстрировали сопоставимые частоту объективного ответа (ЧОО), время до прогрессирования и 18-месячную ОВ. Наиболее значимые виды токсичности – миелотоксичность, сепсис на фоне фебрильной нейтропении и мукозит. У больных, получавших GC, чаще отмечались тяжелая анемия и тромбоцитопения. В группе, получавшей M-VAC, чаще регистрировались тяжелая фебрильная нейтропения, а также тяжелые мукозиты [108].

Крупное рандомизированное исследование III фазы сравнивало DD-MVAC с поддерживающей терапией гранулоцитарными колониестимулирующими факторами со стандартным MVAC. Показано, что DD-MVAC увеличивал ЧОО, однако не приводил к значимому увеличению медианы ОВ. У пациентов, получавших DD-MVAC с гранулоцитарными колониестимулирующими факторами, наблюдалась меньшая общая токсичность [107].

- Рекомендуется больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина**. В 1-й линии терапии выполнять ИГХ-исследование ткани опухоли на экспрессию PD-L1. При планировании терапии пембролизумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна вестись по шкале CPS [110, 108], атезолизумабом** – по шкале IC [104, 111, 170, 171].

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

Комментарий: основанием для регистрации ингибиторов PD-(L) 1 для 1-й линии терапии распространенного УР у пациентов с противопоказаниями к цисплатину** послужили исследования II фазы, в которых применялось PD-L1-тестирование опухолевой ткани. В исследовании #пембролизумаба** использовалась комбинированная шкала оценки экспрессии PD-L1 (CPS), учитывающая позитивные клетки опухоли и клетки иммунной системы, инфильтрирующие опухоль [110]; в исследовании атезолизумаба** учитывалось окрашивание только иммунных клеток [104]. Результаты применения данных препаратов при оценке экспрессии по иным шкалам не изучались. В связи с этим для селекции кандидатов для иммунотерапии пембролизумабом** и атезолизумабом** необходимо тестирование с использованием шкал с доказанной предикторной ценностью.

- Рекомендуется проведение иммунотерапии больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина** и гиперэкспрессию PD-L1 в опухолевой ткани:

-- при гиперэкспрессии PD-L1 10% и более – монотерапия пембролизумабом** (200 мг (в/в инфузия в течение 30 мин) каждые 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед) [110];

-- при гиперэкспрессии PD-L1 5% и более – монотерапия атезолизумабом** (840 мг (в/в инфузия каждые 2 нед), или 1200 мг (в/в инфузия каждые 3 нед), или 1680 мг (в/в инфузия каждые 4 нед) [104].

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

Комментарий: эффективность и безопасность пембролизумаба** в 1-й линии терапии распространенного УР изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-052, включавшего 374 больных, имевших противопоказания к терапии цисплатином**. Первичная цель – ЧОО у всех пациентов и больных с гиперэкспрессией PD-L1. Оценка PD-L1-статуса проводилась по CPS. Пограничное значение экспрессии PD-L1

выделено у первых 100 больных и составило 10%. У всех пациентов ЧОО – 24%, у больных с экспрессией PD-L1 – 10-38% и более. Медиана времени до ответа – 2 мес, при медиане наблюдения 5 мес продолжалось 83% ответов, медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенные НЯ 3-4-й степени тяжести, связанные с лечением, – слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [110].

Ингибитор PD-L1 атезолизумаб** в 1-й линии терапии распространенного УР у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином** изучался в 1 когорте исследования IMvigor210. Статус экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих лимфоцитах в микроокружении опухоли определяли как процент позитивных иммунных клеток: IC0 < 1%, IC1 ≥ 1% (но < 5%) и IC2/3 ≥ 5%. Первичная цель – ЧОО, которая составила 23% у всех пациентов и достигла 28% у больных с гиперэкспрессией PD-L1 IC2/3. При медиане наблюдения 17,2 месяца медиана длительности ответа не достигнута. Связанные с лечением НЯ наблюдались у 66% (3-4-й степени тяжести у 16%) больных [104].

- Рекомендуется проведение ХТ в режиме GemCarbo больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению цисплатина** и без гиперэкспрессии PD-L1 в опухолевой ткани [112].

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

Комментарий: рандомизированное исследование II/III фазы EORTC 30986 сравнивало 2 схемы, содержащие карбоплатин** (метотрексат**, карбоплатин**, винбластин** (M-SAVI) и GemCarbo, у пациентов с такими противопоказаниями к цисплатину**, как СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или соматический статус ECOG 2. Оба режима продемонстрировали противоопухолевую активность: ЧОО составила 42% для GemCarbo и 30% – для M-SAVI. Частота тяжелых НЯ достигла 13,6 и 23% в группах исследования соответственно [112]. На основании этих данных комбинация GemCarbo стала стандартом лечения данной группы пациентов.

- Рекомендуется проведение поддерживающей терапии авелумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным УР мочевого пузыря, достигшим контроля над опухолью (полный, частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса) после 4-6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины [106].

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

Комментарий: рандомизированное клиническое исследование III фазы JAVELIN Bladder 100 изучало влияние поддерживающей терапии ингибитором PD-L1 авелумабом** после 1-й линии лечения комбинацией препарата платины и гемцитабина** у больных распространенным УР с объективным ответом или стабилизацией опухолевого процесса после 4-6 циклов ХТ. Больных рандомизировали в группу авелумаба** или наилучшей поддерживающей терапии. Авелумаб** значительно увеличивал ОВ с 14,3 до 21,4 месяца (HR: 0,69; 95% CI: 0,56-0,86; p < 0,001). У 47% больных группы авелумаба** наблюдались НЯ 3-й степени тяжести и более (для сравнения: в группе контроля – 25% таких пациентов). Иммуноопосредованные НЯ отмечены в 29% случаев, достигли 3-й степени тяжести и более у 7% больных и включали колит, пневмонит, сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, гипергликемию, миозит и гипотиреоз [113].

- Рекомендуется больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, не имеющим противопоказаний к назначению препаратов платины, в 1-й линии терапии назначать иммунохимиотерапию гемцитабином** с препаратом платины и атезолизумабом** независимо от экспрессии PD-L1 [114]:

- пациентам без противопоказаний к цисплатину**:

-- #гемцитабин** – 1000 мг/м² в/в в 1, 8 дни;

-- #цисплатин** – 70 мг/м² в/в в 1(2)-й день и гидратация (изотонический раствор натрия хлорида** (ок. 2,5 л) с целью поддержания диуреза более 100 мл/ч в процессе введения цисплатина** и в последующие 3 ч).

Цикл повторяют каждые 3 нед;

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

- пациентам с противопоказаниями к цисплатину**:

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

-- #карбоплатин** – АUC-4,5 в 1-й день;

Цикл повторяют каждые 3 нед;

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

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

Комментарий: рандомизированное исследование IMvigor130 сравнивало комбинацию ингибитора PD-L1 атезолизумаба** с ХТ в режимах GC/GemCarbo с ХТ GC/GemCarbo в сочетании с плацебо или монотерапией атезолизумабом. В исследовании достигнута первичная конечная точка: иммунохимиотерапия обеспечивала преимущество беспрогрессивной выживаемости (БПВ) по сравнению с ХТ и плацебо во всей популяции больных (8,2 и 6,3 месяца соответственно; HR: 0,82 (95% CI: 0,70-0,96); p = 0,007). Незрелые данные по ОВ при медиане наблюдения 11,8 месяца не продемонстрировали различий между группами. Из-за иерархического дизайна тестирования сравнение ХТ с монотерапией атезолизумабом еще не проводилось [114].

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

-- монотерапия пембролизумабом** (200 мг, в/в инфузия в течение 30 мин каждые 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед) [110];

-- монотерапия атезолизумабом** (840 мг в/в инфузии каждые 2 нед, или 1200 мг в/в инфузии каждые 3 нед, или 1680 мг в/в инфузии каждые 4 нед) [104, 172].

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

Комментарий: эффективность и безопасность пембролизумаба** в 1-й линии терапии распространенного УР изучались в рамках многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-052, включавшего 374 больных, имевших противопоказания к терапии цисплатином**. У всех больных ЧОО составила 24%, у пациентов с экспрессией PD-L1 10-38% и более. Медиана времени до ответа равнялась 2 мес, при медиане наблюдения 5 мес 83% ответов продолжались, медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенными НЯ 3-4-й степени тяжести, связанными с лечением, стали слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [110].

Ингибитор PD-L1 атезолизумаб** в 1-й линии терапии распространенного УР у больных с противопоказаниями к терапии цисплатином** изучался в 1 когорте исследования IMvigor210. Первичная цель – ЧОО, которая составила 23% у всех пациентов. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не достигнута. Связанные с лечением НЯ наблюдались у 66% (3-4-й степени тяжести – у 16%) больных [104].

- Рекомендуется проведение монокимиотерапии препаратами других фармакологических групп больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению карбоплатина** [115, 116].

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

Комментарий: формальное противопоказание к применению карбоплатина** –

выраженное снижение функции костного мозга. Однако в клинической практике у больных распространенным УР в качестве факторов, исключающих возможность назначения карбоплатина**, используются критерии, заимствованные из рандомизированного исследования EORTC 30986 (низкий соматический статус ECOG > 2, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² или комбинация соматического статуса ECOG 2 и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), так как прогноз этой популяции пациентов плохой независимо от проведения ХТ на основе препаратов платины или без них [112]. Данные о возможностях лекарственного противоопухолевого лечения у данной группы пациентов ограничены отдельными однорукавными исследованиями, показавшими приемлемую эффективность и безопасность монотерапии таксанами и гемцитабином** [115, 116]. Имеющейся доказательной базы недостаточно для формирования клинических рекомендаций.

Вторая линия лекарственной терапии

- Рекомендуется в качестве режима предпочтения назначение монотерапии пембролизумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины [105].

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

Комментарий: рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-045 было направлено на сравнение эффективности пембролизумаба** и традиционной ХТ у больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УР, прогрессирующим на фоне или в течение 12 мес после завершения ХТ, основанной на цисплатине**. В исследование включено 542 пациента, рандомизированного на терапию пембролизумабом** или монокимиотерапию (паклитаксел**, доцетаксел** или винфлунин). Первичная цель – оценка ОВ и БПВ во всей популяции исследования и у больных с экспрессией PD-L1 10% и более по CPS. При медиане наблюдения 18,5 месяца пембролизумаб** значимо увеличивал медиану общей выживаемости с 7,4 до 10,3 месяца (HR 0,70; 95% CI:0,57-0,86; p = 0,0004). Различия беспрогрессивной выживаемости между группами были недостоверны (медиана – 2,1 в группе пембролизумаба** vs 3,3 месяца в группе ХТ, 18-месячная – 16,8% vs 3,5% соответственно; p = 0,32). В группе пембролизумаба** ЧОО и частота полного ответа составили 21,1% и 7,8% соответственно, в группе ХТ – 11,0% и 2,9% соответственно. Медиана длительности ответа на фоне терапии пембролизумабом** не достигнута, на фоне ХТ – 4,4 месяца. Наличие экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 10%) не оказывало влияния на ЧОО и показатели выживаемости. Иммунотерапия лучше переносилась пациентами: любые НЯ, связанные с лечением, зарегистрированы у 61,3% больных в группе пембролизумаба** и у 90,2% пациентов, получавших ХТ; токсичность 3-й степени тяжести и выше зарегистрирована у 16,5% и 49,8% больных соответственно [105].

- Рекомендуется в качестве альтернативного режима назначение монотерапии ниволумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины [95, 117].

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

Комментарий: ниволумаб** изучен в качестве монотерапии при диссеминированном УР в исследовании I/II фазы CheckMate 032 у пациентов, получавших не менее 1 предшествующей линии лечения, включавшего препараты платины, независимо от статуса PD-L1. Первичная цель исследования – ЧОО, которая составила 24,4% и не зависела от уровня экспрессии PD-L1. Связанные с лечением НЯ 3-4-й степени тяжести развились у 22% пациентов; наиболее частыми из них были повышение сывороточной липазы (5%) и амилазы

(4%) [117].

В исследовании II фазы Checkmate 275 (n 270) ниволумаб** в 2-й линии терапии резистентного к препаратам платины УР позволил добиться объективного ответа в 19,6% случаев при медиане времени до лечебного эффекта 1,9 месяца. По мере увеличения уровня экспрессии PD-L1 ЧОО нарастала и составила 28,4% при положительном окрашивании 5% клеток и более, а также – 16,1% у пациентов с экспрессией PD-L1 менее 5%. Медиана БПВ составила 2 мес (1,87 месяца – при экспрессии PD-L1 менее 1% и 3,6 месяца – от 1% и более). Медиана ОВ равнялась 8,74 месяца у всех больных (5,95 месяца – при экспрессии PD-L1 менее 1% и 11,3 месяца – при экспрессии PD-L1 от 1% и более). Связанные с лечением НЯ 3-4-й степени тяжести имели место в 18% наблюдений [95].

- Рекомендуется больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины или препаратах других фармакологических групп, в качестве альтернативного режима назначение монотерапии атезолизумабом** [118-120].

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

Комментарий: терапия атезолизумабом** при резистентных опухолях изучалась во 2 когорте исследования IMvigor210, включавшей 315 больных распространенным УР, ранее получавших препараты платины. Первичная цель исследования – оценка ЧОО, которая составила 16% у всех больных и достигла 28% при PD-L1 IC2/3 [118].

IMvigor211 – рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность и безопасность атезолизумаба** и ХТ (винфлуин, паклитаксел** или доцетаксел**) у больных диссеминированным УР, в течение или после минимум 1 цитотоксического режима терапии, основанного на препаратах платины (n = 931). Исследование было отрицательным: достоверных различий ОВ всей популяции пациентов, получавших атезолизумаб** или ХТ, не выявлено (медиана – 8,6 vs 8,0 месяца соответственно, HR 0,85; 95% CI: 0,73-0,99) [119].

В исследовании IIIb фазы SAUL эффективность и безопасность атезолизумаба** изучались у 1004 больных резистентным местно-распространенным или метастатическим уротелиальным или неуротелиальным РМП, включая больных, не соответствующих рутинным критериям включения в клинические исследования, в том числе пациентов, получавших ХТ, основанную не на препаратах платины. Медиана ОВ составила 8,7 месяца, медиана беспрогрессивной выживаемости – 2,2 месяца, ЧОО – 13%. У 45% пациентов зарегистрированы НЯ 3-й степени и выше, что привело к прекращению лечения из-за токсичности в 8% случаев [117].

- Рекомендуется больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины, в качестве альтернативного режима назначение монотерапии винфлунином [103].

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

Комментарий: рандомизированное исследование III фазы (n = 370), сравнивавшее винфлуин с наилучшей поддерживающей терапией при распространенном УР у больных с прогрессированием после проведения ХТ, основанной на цисплатине**. Винфлуин продемонстрировал недостоверное преимущество ОВ во всей популяции пациентов по сравнению с поддерживающим лечением (6,9 vs 4,6 месяца соответственно, HR 0,88; 95% CI, 0,69-1,12; P = 0,287). Однако при анализе фактических лечебных групп разница результатов в пользу винфлуина оказалась статистически значимой в отношении ОВ (6,9 vs 4,3 соответственно, P = 0,04), а также ЧОО (16 vs 0%, P = 0,0063), контроля над болезнью (41,1% vs 24,8%, P = 0,0024) и медианы БПВ (3,0 vs 1,5 месяца, P = 0,0012). Длительность объективного ответа на терапию винфлунином составила 7,4 месяца (95% CI 4,5-17 мес)

[103].

3.4. Лучевая терапия

- Рекомендуется проведение паллиативной ЛТ больным УРВМП [96, 121, 122].

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

Комментарий: последовательность самостоятельной системной терапии 1 и 2-й линий представлены в табл. 6, 7 (приложение Б).

3.5. Обезболивающая терапия

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии больных УРВМП с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях "Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи".

3.6. Сопроводительная терапия больных УРВМП

Принципы профилактики и лечения анемии у пациентов с РМП соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях "Анемия при злокачественных новообразованиях", размещенным в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России <https://cr.minzdrav.gov.ru>.

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Профилактика и лечение тошноты и рвоты" (коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-35.pdf>).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях" (коллектив авторов: Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-36.pdf>).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов" (коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шаббаева М.М. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf>).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Коррекция гепатотоксичности" (коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-531-544, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf>).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии" (коллектив авторов: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-545-563, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf>).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию" (коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-564-574, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf>).

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных" (коллектив авторов: Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов" (коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-591-603, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf>).

Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных" (коллектив авторов: Соимова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А., DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf>).

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с раком уретры соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов" (автор: Буйденко Ю.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-610-616, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf>).

3.7. Диетотерапия

К настоящему времени не получены сколько-нибудь надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск заболеть УРВМП или на риск рецидива или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом.

- Не рекомендуются какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования/профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [134].

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

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

Специфических методов реабилитации не разработано. Следует придерживаться рекомендаций по профилактике хронической почечной недостаточности.

Реабилитация после химиотерапии

- Рекомендуется сочетание аэробной нагрузки и силовой [135].

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

Комментарий: Объем и интенсивность лечебной физкультуры подбирается индивидуально, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая). При улучшении общего состояния интенсивность лечебной физкультуры увеличивается.

- Рекомендуются упражнения на тренировку баланса – они более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [136].

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

- Рекомендуется применение низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ [137].

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

- Рекомендуется низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ [138].

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

- Рекомендуется чрескожная электростимуляция в течение 20 мин в день на протяжении 4 нед для лечения полинейропатии на фоне ХТ [139].

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

- Рекомендуется низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике мукозитов полости рта на фоне ХТ [140].

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

- Рекомендуется охлаждение кожи головы до инфузии ХТ-препарата, что позволяет проводить профилактику алопеции на фоне ХТ [141].

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

- Рекомендуется низкоинтенсивная лазеротерапия, которая помогает проводить профилактику выпадения волос и ускоряет их рост после ХТ [142].

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

- Рекомендованы упражнения для укрепления мышц тазового дна, Biofeedback-терапия – метод биологической обратной связи (БОС-терапия), тиббиальная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности при нарушении мочеиспускания и эректильной дисфункции [143].

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

- Рекомендуется строгое наблюдение за больными УРВМП после хирургического лечения, поскольку это позволяет выявить метастатические опухоли мочевого пузыря (во всех случаях), местный рецидив и отдаленные метастазы (в случае инвазивных опухолей) [25, 144].

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

Комментарий: если выполнялась РНУ, развитие местного рецидива маловероятно, риск возникновения отдаленных метастазов напрямую зависит от факторов риска, которые были упомянуты ранее.

- Рекомендуется оценивать состояние мочевого пузыря при каждом контрольном обследовании [25].

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

Комментарий: частота развития рецидива заболевания в мочевом пузыре после лечения первичного УРВМП значительно варьирует от 15 до 50%. Поэтому обследование мочевого пузыря необходимо проводить во всех случаях. Наличие РМП в анамнезе и мультифокальное поражение УРВМП – факторы риска развития опухоли мочевого пузыря после УРВМП.

Режим наблюдения должен включать цистоскопию и цитологическое исследование мочи, по крайней мере в течение 5 лет. Развитие рецидива заболевания в мочевом пузыре не следует рассматривать как появление отдаленных метастазов.

- Рекомендуется тщательное наблюдение после выполнения органосохраняющего лечения [25].

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

Комментарий: в случае проведения органосохраняющего лечения требуется тщательный мониторинг состояния ипсилатеральных мочевыводящих путей ввиду высокого риска развития рецидива. Несмотря на постоянное совершенствование эндоурологической техники, наблюдение за пациентами, пролеченными консервативно, остается сложной задачей и часто требует выполнения миниинвазивных манипуляций.

- Рекомендуется строгое динамическое наблюдение для выявления метакронных опухолей мочевого пузыря [25] (их вероятность увеличивается со временем [144]), локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Риск рецидива и смерти сохраняется в течение всего периода наблюдения после операции [135].

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

- Рекомендуется в период наблюдения выполнение цистоскопии и цитологического исследования мочи в течение 5 лет и более [25].

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

- Рекомендуется пациентам после органосберегающего лечения проходить более тщательное наблюдение, чем после РНУ [25].

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

После нефроуретерэктомии

- Рекомендуется при опухолях низкого риска выполнять цистоскопию через 3 мес, при отрицательном результате делать последующую цистоскопию через 9 мес, а затем – ежегодно в течение 5 лет [25].

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

- Рекомендуется при опухолях высокого риска выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 мес, при отрицательном результате повторно проводить цистоскопию и цитологическое исследование мочи каждые 3 мес в течение 2 лет, а затем – каждые 6 мес в течение 5 лет, затем – ежегодно [25].

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

- Рекомендуется выполнять МСКТУ и КТ грудной клетки каждые 6 мес в течение 2 лет, а затем ежегодно [25].

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

После органосберегающего лечения

- Рекомендуется при опухолях низкого риска выполнять цистоскопию и МСКТУ через 3 и 6 мес, а затем ежегодно в течение 5 лет [25].

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

- Рекомендуется выполнять уретероскопию через 3 мес [25].

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

- Рекомендуется при опухолях высокого риска выполнять цистоскопию, цитологическое исследование мочи, МСКТУ и КТ грудной клетки через 3 и 6 мес, а затем ежегодно [25].

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

- Рекомендуется выполнять уретероскопию и цитологическое исследование мочи через 3 и 6 мес [25].

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

5.2. Диспансерное наблюдение

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

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

Комментарии: в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. N 548н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями" для пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО. Рекомендуемая периодичность диспансерных приемов пациента врачом (в течение первого года-1 раз в 3 месяца, в течение второго года-1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем-1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного)).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", организуется и оказывается:

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

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

- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

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

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

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) должна быть проведена не позднее 3 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

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

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

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней со дня назначения исследований.

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

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления

диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При онкологических заболеваниях, входящих в рубрики С37, С38, С40-С41, С45-С49, С58, D39, С62, С69-С70, С72, С74 МКБ-10, а также соответствующих кодам международной классификации болезней – онкология (МКБ-О), 3 издания 8936, 906-909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3 врач-онколог онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных государственных бюджетных учреждениях, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь (далее в целях настоящего Порядка – национальные медицинские исследовательские центры).

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

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

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

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

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

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

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

уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

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

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

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

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

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

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

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

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

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

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

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую
- 3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;
- 4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

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

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

Прогностические факторы

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей с вовлечением мышечного слоя стенки характеризуется плохим прогнозом. Пятилетняя специфическая выживаемость составляет менее 50% при pT2-3 и менее 10% при pT4. В данном разделе кратко описаны современные факторы прогноза [17].

В соответствии с большинством классификаций первичные прогностические факторы – стадия опухолевого процесса и степень злокачественности опухолевых клеток.



Раса

В многоцентровом исследовании не выявлены различия в результатах между пациентами разных рас [145], но популяционные исследования показали, что у афроамериканцев результаты хуже, чем в других этнических группах. Также выявили различия между китайскими и американскими пациентами [146].

Метастазы в лимфатических узлах

Метастазы в ЛУ и экстранодальная инвазия – значимые предикторы выживаемости при УРВМП [63]. Лимфаденэктомия, выполняемая во время РНУ, позволяет установить стадию опухолевого процесса, но ее лечебная роль остается дискуссионной [64, 65].

Возраст и пол

Влияние пола на смертность от УРВМП недавно оспорено и более не рассматривается в качестве независимого фактора прогноза. Напротив, возраст пациента до сих пор считается независимым прогностическим фактором, поскольку старший возраст на момент выполнения РНУ ассоциирован с уменьшением опухолевоспецифической выживаемости. Однако пожилой возраст сам по себе не может быть ограничением к агрессивному лечению УРВМП. Большинству пожилых пациентов может быть выполнена РНУ. Это подтверждает тот факт, что возраст сам по себе служит неадекватным критерием при оценке отдаленных результатов у пожилых больных УРВМП.

Курение

Курение на момент постановки диагноза увеличивает риск рецидива заболевания и смертности после РНУ [147, 148] и рецидива в мочевом пузыре. Существует тесная связь между курением и прогнозом. Отказ от курения улучшает контроль над заболеванием.

Хирургическая задержка

Задержка между диагностикой инвазивной опухоли и ее удалением может увеличить риск прогрессирования заболевания. Как только решение о проведении РНУ принято, операцию следует выполнить в течение 12 нед, как только это будет возможно [149-152].

Расположение опухоли

В соответствии с последними данными первичное расположение опухоли в пределах верхних мочевыводящих путей (т.е. мочеточник или лоханка почки) более не рассматривается как прогностический фактор. Это означает, что расположение опухоли (мочеточник или чашечно-лоханочная система почки) больше не влияет на установление стадии опухолевого процесса.

Лимфоваскулярная инвазия

Лимфоваскулярная инвазия встречается примерно в 20% случаев УРВМП и служит независимым предиктором выживаемости. Сведения о наличии или отсутствии лимфоваскулярной инвазии должны быть включены в гистологическое заключение после РНУ. Однако только у пациентов без метастазов в ЛУ лимфоваскулярная инвазия обладает прогностической ценностью.

Некроз опухоли

Распространенный некроз опухоли служит независимым предиктором клинических результатов для пациентов, которые подверглись РНУ. Распространенным некрозом считается при 10% и более некроза в опухоли.

Гистологический вариант

Строение опухоли (папиллярная или на широком основании) при УРВМП ассоциировано с прогнозом после РНУ. Опухоли на широком основании ассоциированы с худшим прогнозом. Наличие сопутствующей CIS у больных УРВМП, не распространяющейся за пределы органа, ассоциировано с высоким риском рецидива заболевания и опухолево-специфической смертностью. Как и при УР нижних мочевыводящих путей, наличие CIS служит независимым предиктором худшего прогноза.

Молекулярные маркеры

В ряде исследований изучалось прогностическое влияние молекулярных маркеров, связанных с клеточной адгезией (Е-кадгерин [153] и CD24), дифференцировкой клеток (рецептор эпидермального фактора роста человека HER-2 [2]), ангиогенезом (индуцируемый гипоксией фактор 1 α и металлопротеиназы), пролиферацией клеток (Ki-67), эпителиально-мезенхимальным переходом, митозом (Aurora A), апоптозом (Bcl-2 и сурвивин), сосудистой инвазией и белком C-met (MET) [147, 154]. Микросателлитная нестабильность служит независимым молекулярным прогностическим маркером [155]. Типирование нестабильности микросателлитов может помочь обнаружить наследственные мутации и наследственный рак [5]. У больных низкодифференцированным УРВМП высока прогностическая ценность экспрессии PD-1 и PDL-1 [156]. Из-за низкой встречаемости УРВМП основные ограничения молекулярных исследований – их ретроспективный дизайн, а также для большинства

исследований – небольшой размер выборки. Ни один из маркеров еще не соответствовал критериям, необходимым для поддержки их внедрения в ежедневную клиническую практику.

Рецидив рака мочевого пузыря

В метаанализе выявили значимые факторы прогноза рецидива УРВМП в мочевом пузыре после РНУ [53]. Выделяют 3 категории предикторов высокого риска рецидива в мочевом пузыре:

1) специфические для пациента факторы, такие как мужской пол, РМП в анамнезе, курение и предоперационная хроническая болезнь почек;

2) опухолеспецифические факторы, такие как положительный предоперационный цитологический анализ мочи, локализация опухоли в мочеточнике, мультифокальность, инвазивная стадия pT и некроз;

3) факторы, специфичные для лечения, такие как лапароскопический доступ, экстравезикальное удаление устья мочевого пузыря и положительный хирургический край резекции [53].

Кроме того, использование диагностической уретероскопии было связано с более высоким риском развития рецидива мочевого пузыря после РНУ [42, 43].

Группы риска



Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерий качества	Оценка выполнения
1	Выполнена КТ забрюшинного пространства, брюшной полости, органов малого таза с контрастным усилением или МРТ забрюшинного пространства, брюшной полости, органов малого таза с контрастным усилением (при установлении диагноза)	Да/Нет
2	Выполнена цистоскопия, уретероскопия с биопсией (при установлении диагноза)	Да/Нет
3	Выполнена КТ органов грудной клетки с контрастным усилением (при установлении диагноза)	Да/Нет
4	Выполнено PD-L1-тестирование перед проведением системной иммунотерапии (при установлении диагноза)	Да/Нет
5	Выполнено морфологическое и/или ИГХ-исследование препаратов удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
6	Выполнена ХТ и/или иммунотерапия при наличии морфологической верификации диагноза (при ХТ и/или иммунотерапии)	Да/Нет

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65(1): 5-29. DOI: 10.3322/caac.21254.
2. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol 2017; 35(3): 379-87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
3. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009; 115(6): 1224-33. DOI: 10.1002/cncr.24135.
4. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2011; 29(4): 481-6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7.
5. Roupret M., Yates D.R., Comperat E., Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. Eur Urol 2008; 54(6): 1226-36. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.008.
6. Acher P., Kiela G., Thomas K., O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. BJU Int 2010; 106(3): 300-2. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09443.x.
7. Matin S.F., Coleman J.A. Misclassification of upper tract urothelial carcinoma in patients with Lynch syndrome. JAMA Oncol 2018; 4(7): 1010. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0539.
8. Therkildsen C., Eriksson P., H glund M. et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. Mol Oncol 2018; 12(8): 1286-95. DOI: 10.1002/1878-0261.12325.
9. Colin P., Koenig P., Ouzzane A. et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int 2009; 104(10): 1436-40. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08838.x.
10. Crivelli J.J., Xylinas E., Kluth L.A. et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: A systematic review of the literature. Eur Urol 2014; 65(4): 742-54. DOI:

10.1016/j.eururo.2013.06.010.

11. Cosyns J.P. Aristolochic acid and "Chinese herbs nephropathy": A review of the evidence to date. *Drug Saf* 2003; 26(1): 33-48. DOI: 10.2165/00002018-200326010-00004.

12. Grollman A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen* 2013; 54(1): 1-7. DOI: 10.1002/em.21756.

13. Rosenquist T.A., Grollman A.P. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. *DNA Repair (Amst)* 2016; 44: 205-11. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.05.027.

14. Jelakovic B., Karanovi S., Vukovi -Lela I. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int* 2012; 81(6): 559-67. DOI: 10.1038/ki.2011.371.

15. Chen C.H., Dickman K.G., Moriya M. et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(21): 8241-6. DOI: 10.1073/pnas.1119920109.

16. Nortier J.L., Martinez M.C., Schmeiser H.H. et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342(23): 1686-92. DOI: 10.1056/NEJM200006083422301.

17. Babjuk M., Burger M., Comp rat E.M. et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ). *Eur Urol* 2019; 76(5): 639-57. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.

18. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.

19. Munoz J.J., Ellison L.M. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000; 164(5): 1523-5.

20. Cosentino M., Palou J., Gaya J.M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013; 31(1): 141-5. DOI: 10.1007/s00345-012-0877-2.

21. Xylinas E., Rink M., Margulis V. et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012; 61(5): 1069-70. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.042.

22. Li W.M., Shen J.-T., Li C.-C. et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2010; 57(6): 963-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.032.

23. Inman B.A., Tran V.-T., Fradet Y., Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: Predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 2009; 115(13): 2853-62. DOI: 10.1002/cncr.24339.

24. Cowan N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012; 9(4): 218-26. DOI: 10.1038/nrurol.2012.32.

25. Roup r t M., Babjuk M., Burger M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma. European Association of Urology guidelines. Доступно по: <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>(дата обращения: 17.02.2022).

26. Ito Y., Kikuchi E., Tanaka N. et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011; 185(5): 1621-6. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.035.

27. Raman J.D., Shariat S.F., Karakiewicz P.I. et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011; 29(6): 716-23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.11.007.

28. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Eds.: E.M. Wojcik, D.F.I. Kurtycz, D.L. Rosenthal. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2022.

29. Chen A.A., Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol* 2008; 22(6): 1371-4. DOI:

10.1089/end.2008.0096.

30. Johannes, J.R., Nelson E., Bibbo M., Bagley D.H. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010; 184(3): 879-82. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.023.

31. Sudakoff G.S., Dunn D.P., Guralnick M.L. et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008; 179(3): 862-7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.061.

32. Wang, L.J., Wong Y.-C., Chuang C.-K. et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009; 181(2): 524-31. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.024.

33. Wang L.J., Wong Y.-C., Huang C.-C. et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010; 183: 48-55. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.144.

34. Jinzaki M., Matsumoto K., Kikuchi E. et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(5): 1102-9. DOI: 10.2214/AJR.10.5249.

35. Hurel S., Roupr t M., Seisen T. et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2015; 33(3): 335-41. DOI: 10.1007/s00345-014-1311-8.

36. Verhoest G., Shariat S.F., Chromecki T.F. et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol* 2011; 29(4): 495-501. DOI: 10.1007/s00345-011-0710-3.

37. David R.A., James B., Adeloye D. et al. Accuracy of ultrasound vs computed tomography scan for upper urinary tract malignancies and development of a risk-based diagnostic algorithm for haematuria in a UK tertiary centre. *Int Urol Nephrol* 2021 Jan; 53(1): 49-57. DOI: 10.1007/s11255-020-02615-7.

38. Dana A., H l non O. Urinary tract imaging: conventional radiology and ultrasound. *J Radiol* 2004; 85(2 Pt 2): 159-68. (In Fr.). DOI: 10.1016/s0221-0363(04) 97564-6.

39. Takahashi N., Glockner J.F., Hartman R.P. et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010; 183(4): 1330-65. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.031.

40. Lee K.S., Zeikus E., DeWolf W.C. et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010; 65(3): 185-92. DOI: 10.1016/j.crad.2009.11.003.

41. Walton T.J., Novara G., Matsumoto K. et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int* 2011; 108(3): 406-12. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09826.x.

42. Marchioni M., Primiceri G., Cindolo L. et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2017; 120(3): 313-9. DOI: 10.1111/bju.13935.

43. Guo R.Q., Hong P., Xiong G.-Y. et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: A meta-analysis. *BJU Int* 2018; 121(2): 184-93. DOI: 10.1111/bju.14053.

44. Bus M.T., de Bruin D.M., Faber D.J. et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol* 2015; 29(2): 113-23. DOI: 10.1089/end.2014.0551.

45. Brien J.C., Shariat S.F., Herman M.P. et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial

carcinoma. *J Urol* 2010; 184(1): 69-73. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.030.

46. Abouassaly R., Alibhai S.M.H., Shah N. et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010; 76(4): 895-901. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.020.

47. Kata S.G., Aboumarzouk O.M., Zreik A. et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016; 13: 255-60. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.08.002.

48. Lindner A.K., Schachtner G., Tulchiner G. et al. Lynch syndrome: its impact on urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2): 531. DOI: 10.3390/ijms22020531.

49. Mikhaylenko D.S., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Application areas of traditional molecular genetic methods and NGS in relation to hereditary urological cancer diagnosis. *J Oncol* 2020; 7363102. DOI: 10.1155/2020/7363102.

50. Seisen T., Peyronnet B., Dominguez-Escrig J.L. et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016; 70(6): 1052-68. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014.

51. O'Brien T., Ray E., Singh R. et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011; 60(4): 703-10. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.064.

52. Cutress, M.L., Stewart G.D., Zakikhani P. et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012; 110(5): 614-28. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x.

53. Seisen T., Granger B., Colin P. et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015; 67(6): 1122-33. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.035.

54. Cornu J.N., Roupret M., Carpentier X. et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28(2): 151-6. DOI: 10.1007/s00345-009-0494-x.

55. Roupret M., Traxer O., Tligui M. et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007; 51(3): 709-13; discussion 714. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.019.

56. Ni S., Tao W., Chen Q. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012; 61(6): 1142-53. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.019.

57. Ariane M.M., Colin P., Ouzzane A. et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(1): 301-8. DOI: 10.1245/s10434-011-1841-x.

58. Simone G., Papalia R., Guaglianone S. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study. *Eur Urol* 2009; 56(3): 520-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.013.

59. Adibi M., Youssef R., Shariat S.F. et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol* 2012; 19(12): 1060-6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03110.x.

60. Clements M.B., Krupski T.L., Culp S.H. Robotic-assisted surgery for upper tract urothelial carcinoma: a comparative survival analysis. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(9): 2550-62. DOI: 10.1245/s10434-018-6557-8.

61. Rodriguez J.F., Packiam V.T., Boysen W.R. et al. Utilization and outcomes of

nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma by surgical approach. *J Endourol* 2017; 31(7): 661-5. DOI: 10.1089/end.2017.0086.

62. Aboumohamed A.A., Krane L.S., Hemal A.K. et al. Oncologic outcomes following robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2015; 194(6): 1561-6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.081.

63. Fajkovic H., Cha E.K., Jeldres C. et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012; 187(3): 845-51. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.158.

64. Roscigno M., Brausi M., Heidenreich A. et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011; 60(4): 776-83. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.009.

65. Lughezzani G., Jeldres C., Isbarn H. et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010; 75(1): 118-24. DOI: 10.1016/j.urology.2009.07.1296.

66. Moschini M., Foerster B., Abufaraj M. et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2017; 35(10): 1541-7. DOI: 10.1007/s00345-017-2026-4.

67. Dominguez-Escrig J.L., Peyronnet B., Seisen T. et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2019; 5(2): 224-41. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.015.

68. Kondo T., Hashimoto Y., Kobayashi H. et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Impact on patient survival. *Int J Urol* 2010; 17(10): 848-54. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02610.x.

69. Mori K. et al. Prognostic value of variant histology in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: a systematic review and meta-analysis//*The Journal of Urology*. – 2020. – Т. 203. – N. 6. – С. 1075-1084.

70. Jeldres C., Lughezzani G., Sun M. et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010; 183(4): 1324-9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.018.

71. Colin P., Ouzzane A., Pignot G. et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012; 110(8): 1134-41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x.

72. Lopez-Beltran A., Sauter G., Gasser T. et al. Tumours of the urinary system. In: *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J. Epstein, I. Sesterhenn. Lyon: IARC Press, 2004.

73. Song Y.S., Cho J.S., Cho K.S. et al. Efficacy of adjuvant gemcitabine-cisplatin chemotherapy: A comparative study between locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *Urol Int* 2010; 85(1): 47-51. DOI: 10.1159/000296294.

74. Irie A., Iwamura M., Kadowaki K. et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002; 59(1): 53-7. DOI: 10.1016/s0090-4295(01) 01488-1.

75. Horiguchi H., Yoneyama T., Hatakeyama S. et al. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. *Med Oncol* 2018; 35(4): 41. DOI: 10.1007/s12032-018-1102-y.

76. Tomisaki I. T. Kubo, Minato A., Fujimoto N. Efficacy and tolerability of bacillus Calmette-Guerin therapy as the first-line therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *Cancer*

Invest 2018; 36(2): 152-7. DOI: 10.1080/07357907.2018.1430815.

77. Yossepowitch O., Lifshitz D.A., Dekel Y. et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. *J Urol* 2005; 173(3): 890-3. DOI: 10.1097/01.ju.0000147747.89028.64.

78. Giannarini G., Kessler T.M., Birkhäuser F.D. et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Who may benefit? *Eur Urol* 2011; 60(5): 955-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.051.

79. Ito A., Shintaku I., Satoh M. et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(11): 1422-7. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2128.

80. Miyamoto K., Ito A., Wakabayashi M. et al. A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III). *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(1): 94-7. DOI: 10.1093/jjco/hyx158.

81. Fang D., Li X.S., Xiong G.Y. et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2013; 91(3): 291-6. DOI: 10.1159/000350508.

82. Foerster B., D'Andrea D., Abufaraj M. et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol* 2019; 37(7): 430-6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.02.004.

83. Leow J.J., Martin-Doyle W., Fay A.P. et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014; 66(3): 529-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.003.

84. Matin S.F., Margulis V., Kamat A. et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116(13): 3127-34. DOI: 10.1002/cncr.25050.

85. Liao R.S., Gupta M., Schwen Z.R. et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2018; 200(1): 68-73. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.054.

86. Porten S., Siefker-Radtke A.O., Xiao L. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2014; 120(12): 1794-9. DOI: 10.1002/cncr.28655.

87. Kubota Y., Hatakeyama S., Tanaka T. et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: A multicenter study. *Oncotarget* 2017; 8(60): 101500-8. DOI: 10.18632/oncotarget.21551.

88. Herr H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1099-102. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1099.

89. Goldberg H., Klaassen Z., Chandrasekar T. et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. *Oncotarget* 2018; 9(27): 18797-810. DOI: 10.18632/oncotarget.24694.

90. Necchi A., Vullo S.L., Mariani L. et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int* 2018; 121(2): 252-9. DOI: 10.1111/bju.14020.

91. Fujita K., Taneishi K., Inamoto T. et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. *BMC Urol* 2017; 17(1): 110. DOI: 10.1186/s12894-017-0305-4.

92. Birtle A.J., Chester J.D., Jones R.J. et al. Results of POUT: A phase III randomized trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin*

Oncol 2018; 36(6 Suppl): 407. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407.

93. D.F. Bajorin, Witjes J.A., Gschwend J.E. et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(22): 2102-14. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442.

94. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. Доступно по: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma> (дата обращения: 17.02.2022).

95. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 312-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17) 30065-7.

96. Czito B., Zietman A., Kaufman D. et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1): 1271-5. DOI: 10.1097/01.ju.0000137910.38441.8a.

97. Iwata T., Kimura S., Abufaraj M. et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol* 2019; 37(10): 659-71. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.05.021.

98. Faltas B.M., Gennarelli R.L., Elkin E. et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urol Oncol* 2018; 36(1): 9.e11-17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.009.

99. Приказ от 10 мая 2017 г. N 203н Минздрава России "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи". Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/436733768> (дата обращения: 17.02.2022).

100. Bellmunt J., de Wit R., Albanell J., Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17), 2212-5. DOI: 10.1016/s0959-8049(01) 00295-7.

101. Bamias A., Aravantinos G., Deliveliotis C. et al. 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; 22(2): 220-8. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.152.

102. Choueiri T.K., Jacobus S., Bellmunt J. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014; 32(18): 1889-94. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4785.

103. 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; 94(10): 1395-401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603118.

104. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16) 32455-2.

105. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.

106. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1218-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788.

107. Sternberg C.N., de Mulder P.H., Schornagel J.H. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no.

30924. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2638-46. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2638.
108. Пембролизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-003972, 2021.
109. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. 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; 18(17): 3068-77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
110. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(11): 1483-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17) 30616-2.
111. Атезолизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-004652-030620. Изм. N 1 к ЛП-004652-030620.
112. De Santis M., Bellmunt J., Meadet 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; 27(33): 5634-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4924.
113. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol* 2020; 38(18 Suppl): LBA1. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.
114. Galsky M.D., Arija J.A.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10236): P1547-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20) 30230-0.
115. Moore M.J., Tannock I.F., Ernst D.S. et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(12): 3441-5. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.12.3441.
116. Albers P., Siener R., H rtlein M. et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002; 25(1): 47-52. DOI: 10.1159/000055202.
117. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1590-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16) 30496-X.
118. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1909-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16) 00561-4.
119. Powles T., Dur n I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10122): 748-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17) 33297-X.
120. Sternberg C.N., Loriot Y., James N. et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019; 76(1): 73-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.015.
121. Hahn A.W., Giri S., Pathak R. et al. Effect of adjuvant radiotherapy on survival in patients with locoregional urothelial malignancies of the upper urinary tract. *Anticancer Res* 2016; 36(8): 4051-5.
122. Huang Y.C., Chang Y.-H., Chiu K.-H. et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6: 38175. DOI: 10.1038/srep38175.
123. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М. и др. Практические рекомендации

по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 502-11. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-35.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511.

124. Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В. и др. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 512-20. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-36.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520.

125. Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 521-30. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530.

126. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 531-44. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-531-544.

127. Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 545-63. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-545-563.

128. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию". Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 564-74. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-564-574.

129. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 591-603. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-591-603.

130. Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 604-9. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609.

131. Буйденко Ю.В. Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 610-6. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-610-616.

132. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 636-65. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-48.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-636-665.

133. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по

нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8(3): 575-83. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583.

134. Ploussard G., Xylinas E., Lotan Y. et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol* 2015; 67(4): 803-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.003.

135. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K. et al. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017). *PM R*. 2017; 9(9 S2): S347-84. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.

136. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: A systematic review. *Sports Med* 2014; 44(9): 1289-304. DOI: 10.1007/s40279-014-0207-5.

137. Lee M.J., Look R.M., Turner C. et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 9019. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.9019.

138. Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase – III study. *Bioelectromagnetics* 2017; 38(2): 85-94. DOI: 10.1002/bem.22005.

139. K l n M., Livanelio lu A., Y ld r m S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med* 2014; 46(5): 454-60. DOI: 10.2340/16501977-1271.

140. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9): e107418. DOI: 10.1371/journal.pone.0107418.

141. Ross M., Cartlidge F.E. Scalp cooling: A literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017; 21(2): 226-33. DOI: 10.1188/17.CJON.226-233.

142. Avci P., Gupta G.K., Clark J. et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) fortreatment of hair loss. *Lasers Surg Med* 2014; 46(2): 144-51. DOI: 10.1002/lsm.22170.

143. Visser W.S., Te Riele W.W., Boerma D. et al. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: A systematic review. *Ann Coloproctol* 2014; 30(3): 109-14. DOI: 10.3393/ac.2014.30.3.109.

144. Shigeta K., Kikuchi E., Hagiwara M. et al. The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2017; 198(6): 1278-85. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.073.

145. Matsumoto K., Novara G., Gupta A. et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: An international study. *BJU Int* 2011; 108(8 Pt 2): E304-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10188.x.

146. Singla N., Fang D., Su X. et al. A multi-institutional comparison of clinicopathological characteristics and oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma in China and the United States. *J Urol* 2017; 197(5): 1208-13. DOI: 10.1016/j.juro.2016.11.094.

147. Simsir A., Sarsik B., Cureklibatir I. et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: Stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(4): 1039-45. DOI: 10.1007/s11255-011-9915-z.

148. Rink M., Xylinas E., Margulis V. et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2013; 63(6): 1082-90. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.029.

149. Sundi D., Svatek R.S., Margulis V. et al. Upper tract urothelial carcinoma: Impact of time to surgery. *Urol Oncol* 2012; 30(3): 266-72. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.04.002.

150. Gadzinski A.J., Roberts W.W., Faerber G.J., Wolf J.S. Jr. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2012; 26(5): 566-73. DOI: 10.1089/end.2011.0220.
151. Lee J.N., Kwon S.Y., Choi G.-S. et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Surg Oncol* 2014; 110(4): 468-75. DOI: 10.1002/jso.23589.
152. Waldert M., Karakiewicz P.I., Raman J.D. et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010; 105(6): 812-7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08821.x.
153. Favaretto R.L., Bahadori A., Mathieu R. et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *World J Urol* 2017; 35(1): 113-20. DOI: 10.1007/s00345-016-1835-1.
154. Scarpini S., Roupert M., Renard-Penna R. et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2012; 30(2): 182-7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.12.003.
155. Roupert M., Fromont G., Azzouzi A.-R. et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005; 65(6): 1233-7. DOI: 10.1016/j.urology.2005.01.019.
156. Krabbe L.M., Heitplatz B., Preuss S. et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2017; 198(6): 1253-62. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.086.
157. Афонин С.В. Современная диагностика и лечение уротелиального рака верхних мочевых путей. Дисс... канд. мед. наук. М. – 2010.
158. Stellato, M.; Santini, D.; Cursano, M.C.; Foderaro, S.; Tonini, G.; Procopio, G. Bone metastases from urothelial carcinoma. The dark side of the moon. *J. Bone Oncol.* 2021, 31, 100405.
159. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol.* 2015 Aug 28; 7(8): 202-11. doi: 10.4329/wjr.v7.i8.202. PMID: 26339464; PMCID: PMC4553252.
160. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rud R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1; 19(2): 162-174.
161. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *NEngl J Med*, 2017. 376: 1015.
162. Sideris S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer//*Molecular and Clinical Oncology.* – 2016. – Т. 4. – N. 6. – С. 1063-1067.
163. Powles T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 748.
164. Galsky M. D. The role of taxanes in the management of bladder cancer//*The oncologist.* – 2005. – Т. 10. – N. 10. – С. 792-798.
165. McCaffrey J. A. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma//*Journal of Clinical Oncology.* – 1997. – Т. 15. – N. 5. – С. 1853-1857.
166. Lorusso V, Pollera CF, Temi M, et al: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Eur J Cancer* 34: 1208-1212, 1998
167. Stadler WM, Kuzer T, Roth B, et al: A phase II trial of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15: 3394-3398, 1997.
168. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al: Gemcitabine: A promising new agent in the

treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 15: 3441-3445, 1997.

169. Bellmunt J. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987//Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Т. 30. – N. 10. – С. 1107.

170. Arriola A. G. P. et al. PD-L1 expression reveals significant association with squamous differentiation in upper tract urothelial carcinoma//American Journal of Clinical Pathology. – 2019. – Т. 151. – N. 6. – С. 561-573.

171. Miyama Y. et al. The prognostic value of PD L1 expression in upper tract urothelial carcinoma varies according to platelet count//Cancer medicine. – 2018. – Т. 7. – N. 9. – С. 4330-4338.

172. Morrissey K. M. et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting//Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2019. – Т. 84. – N. 6. – С. 1257-1267.

173. O'Brien T. et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial)//European urology. – 2011. – Т. 60. – N. 4. – С. 703-710.

174. van Doeveren T. et al. Reduce bladder cancer recurrence in patients treated for upper urinary tract urothelial carcinoma: The REBACARE-trial//Contemporary Clinical Trials Communications. – 2018. – Т. 9. – С. 121-129.

175. Moriarty M. A. et al. Evaluating the safety of intraoperative instillation of intravesical chemotherapy at the time of nephroureterectomy//BMC urology. – 2015. – Т. 15. – С. 1-6.

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России

2. Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

3. Волкова Мария Игоревна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог ГБУЗ "ГКОБ N 1 ДЗМ"

4. Камолов Баходур Шарифович – к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, президент Фонда поддержки противораковых организаций "Вместе против рака", журналист, член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов.

5. Головащенко Максим Петрович – к.м.н., научный сотрудник, врач-онколог урологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

6. Калпинский Алексей Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

7. Мухомедьярова Альбина Анатольевна – врач отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

8. Филоненко Елена Вячеславовна – заведующий Центра лазерной и фотодинамической

диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

Блок по организации медицинской помощи

1. Иванов Сергей Анатольевич – профессор РАН, д.м.н., директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

2. Хайлова Жанна Владимировна – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

3. Невольских А.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России;

4. Геворкян Тигран Гагикович – заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБНУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина".

Конфликта интересов нет.

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций по уротелиальному раку верхних мочевыводящих путей:

1. врачи-онкологи;
2. врачи-урологи;
3. врачи-радиологи;
4. врачи-радиотерапевты;
5. врачи-хирурги;
6. врачи-анестезиологи-реаниматологи;
7. врачи-терапевты;
8. врачи общей практики (семейные врачи);
9. врачи-неврологи;
10. врачи-генетики;
11. врачи-патологоанатомы;
12. студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и

	систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

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

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

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

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) важные, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам согласованные
B	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) важные, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не согласованные

С	Слабая рекомендация: отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) неважные, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не согласованные)
---	--

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию: не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

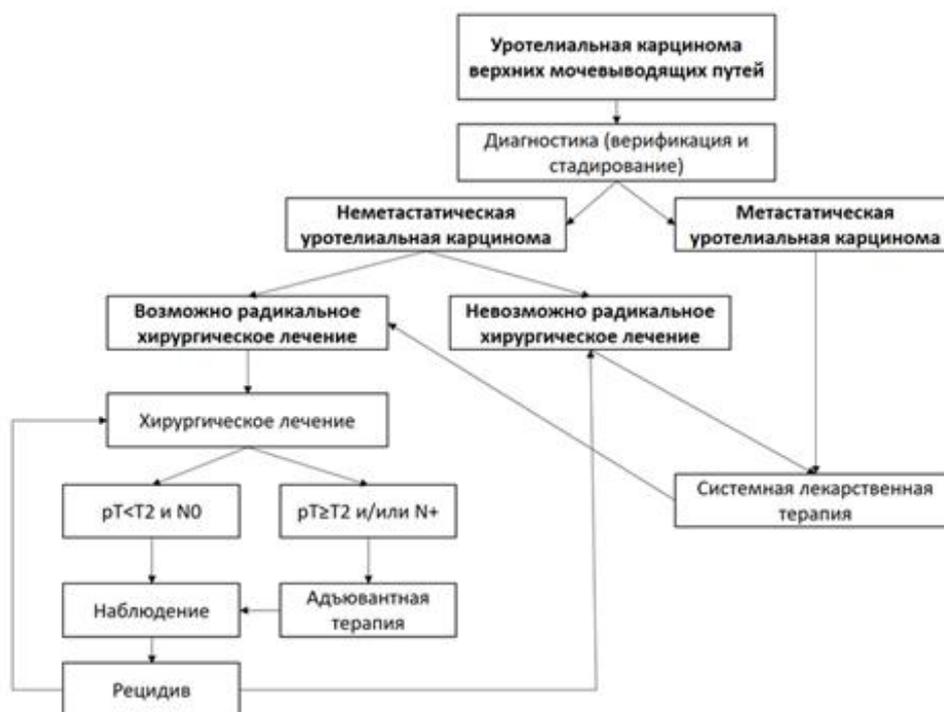
Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
3. Приказ Минздрава России от 19 февраля 2021 г. N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях".
4. Приказ Минздрава России от 04.06.2020 N 548н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями".
5. Приказ Минздрава России от 11.06.2021 N 633н "Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при уротелиальном раке верхних мочевыводящих путей".
6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 N 2406-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588).
8. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ "Центр экспертизы и контроля качества" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.
9. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>

Алгоритмы действий врача



*Высокий риск определяется наличием ≥1 критерия:

- High grade
- Инвазивная уротелиальная карцинома
- Сопутствующая CIS
- Рецидивная опухоль

НУЭ – нефруретерэктомия
ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия
АТ – адъювантная терапия

Самостоятельная системная терапия

Таблица N 6: Первая линия системной противоопухолевой терапии

Группа	Режим предпочтения	Альтернативный режим
Нет противопоказаний к цисплатину <1>	GC MVAC ddMVAC	GC + атезолизумаб
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину <2>, PD-L-	GarboGem	GarboGem + атезолизумаб
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину <2>, PD-L+	GarboGem Атезолизумаб <*> #Пембролизумаб <***>	GarboGem + атезолизумаб
Есть противопоказания к препаратам платины	Доцетаксел Паклитаксел Гемцитабин	Атезолизумаб <*> #Пембролизумаб <***>
При контроле над опухолью после 4-6 циклов ХТ, основанной на препарате платины	Авелумаб	

<1> ECOGPS > 1; СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²; снижение слуха ≥ 2 степени; периферическая нейропатия ≥ 2 степени; СН класса III/IV/НА.

<2> Критерии РКИ EORTC 30986 (PSECOG > 2; СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; ECOGPS 2 и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

<*> Для атезолизумаба положительной является экспрессия ≥ 5% (VentanaPD-L1 (SP142) Assay® (VentanaMedicalSystems, Inc.))

<***> Для пембролизумаба положительной является экспрессия ≥ 10% (тест-система DakoPD-L1 IHC 22C3 PharmDxAssay (DakoNorthAmerica, Inc.))

Группа	Режим предпочтения	Альтернативный режим
Нет противопоказаний к цисплатину <1>	GC MVAC ddMVAC	GC + #атезолизумаб <***>
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину <2>, PD-L-	GarboGem	GarboGem + #атезолизумаб <***>
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину <2>, PD-L+	GarboGem Атезолизумаб <***> <3> Пембролизумаб <***> <4>	GarboGem + #атезолизумаб <***>
Есть противопоказания к препаратам платины	#Доцетаксел <***> #Паклитаксел <***> #Гемцитабин <***>	Атезолизумаб <***> Пембролизумаб <***>
При контроле над опухолью после 4-6	Авелумаб <***>	--

циклов ХТ, основанной на препарате платины		-
--	--	---

<1> ECOGPS > 1; СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²; снижение слуха ≥ 2 степени; периферическая нейропатия ≥ 2 степени; СН класса ПИИУНА.

<2> Критерии РКИ EORTC 30986 (PSECOG > 2; СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; ECOGPS 2 и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

<3> Для атезолизумаба положительной является экспрессия $\geq 5\%$ (VentanaPD-L1 (SP142) Assay® (VentanaMedicalSystems, Inc.))

<4> Для пембролизумаба положительной является экспрессия $\geq 10\%$ (тест-система DakoPD-L1 IHC 22C3 PharmDxAssay (DakoNorthAmerica, Inc.))

Таблица N 7: Вторая линия системной противоопухолевой терапии

Лечение 1 линии	Режим предпочтения	Альтернативный режим
Химиотерапия, основанная на препаратах платины	Пембролизумаб <*>	Атезолизумаб <*> Ниволумаб <*> Винфлунин #Паклитаксел <*> #Доцетаксел <*>
Химиотерапия, основанная не на препаратах платины	Атезолизумаб <*>	Винфлунин
Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Режимы химиотерапии, не использованные ранее или использованные за 12 и более месяцев до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией	

Приложение В

Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях ХТ – связаться с врачом-онкологом (специалистом по химиотерапии).

При повышении температуры тела до 38°C и выше начать прием антибиотиков по рекомендации врача-онколога (специалиста по ХТ).

При стоматите показано:

- соблюдение диеты – механическое, термическое щажение;
- часто (каждый час) полоскать рот отварами ромашки, коры дуба, шалфея, смазывать слизистую оболочку полости рта облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта по рекомендации врача-онколога (специалиста по ХТ).

При диарее показано:

- соблюдение диеты:
- исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку;
- можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар;

- обильное питье;
 - принимать препараты по рекомендации врача-онколога (специалиста по ХТ).
- При тошноте – принимать препараты по рекомендации врача-онколога (специалиста по ХТ).

Приложение Г1-ГН

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

Оригинальное название: World Health Organization/The Eastern Cooperative Oncology Group performance status (WHO/ECOG – PS).

Источники (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

- <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>;

- Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6): 649-55.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.).

Таблица 8. Содержание (шаблон)

Балл	Описание	Оценка по шкале Карновского <1>, %
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания	90-100
1	Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)	70-80
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении	50-60
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования	30-40
4	Пациент с инвалидностью, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели	10-20
5	Пациент мертв	

<1> См. [приложение Г2](#). Шкала Карновского.

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2

Шкала Карновского

Название на русском языке: шкала Карновского.

Оригинальное название: Karnofsky Performance Status Scale.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Ed. by C. MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949. Pp. 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.).

Таблица 9. Содержание (шаблон)

Балл	Описание
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Пациент с инвалидностью, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской
30	Тяжелая инвалидность. Показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умиравший
0	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Критерии оценки ответа опухоли на лечение

Критерии оценки ответа опухоли на лечение RECIST 1.1

Название на русском языке: критерии оценки ответа опухоли на ХТ-лечение (RECIST 1.1).

Оригинальное название: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка ответа на ХТ-лечение.

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях N 46 ГБУЗ "Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы" и доступны на сайте: <https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/metodicheskie-rekomendacii-po-primeneniyu-kriteriev-otveta-solidnyh-opuholej-na-himioterapevticheskoe-lechenie-recist-11>. Данный документ – собственность Департамента здравоохранения г. Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей iRECIST

Название на русском языке: критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей.

Оригинальное название: Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (iRECIST).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18(3):e143-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17) 30074-8.

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию.

Таблица 10. Содержание (шаблон)

Ответ на лечение	iRECIST
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфатических узлов размером 10 мм и более по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на 30% и более
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на 20% и более с абсолютным приростом 5 мм и более. Появление новых очагов не служит признаком прогрессирования; диаметры новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов; окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 нед
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Новые, изданные в 2020-2023 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.
